

Analiza wpływu na budżet

**Tafamidis (Vyndaqel[®], kapsułki 20 mg)
w leczeniu amyloidozy transtyretynowej
u dorosłych pacjentów
w 1. stopniu (stadium) objawowej
polineuropatii**

Budget impact analysis

1. SPIS TREŚCI

1.	SPIS TREŚCI	2
2.	WKŁAD PRACY	4
3.	INDEKS SKRÓTÓW.....	5
4.	STRESZCZENIE	6
5.	CEL OPRACOWANIA.....	8
6.	METODYKA.....	9
6.1.	Populacja docelowa	9
6.2.	Perspektywa.....	10
6.3.	Horyzont czasowy.....	10
6.4.	Porównywane scenariusze	11
6.5.	Źródła danych.....	12
6.6.	Założenia dotyczące refundacji leku Vyndaqel®.....	13
6.7.	Dyskontowanie.....	14
6.8.	Kalkulator.....	15
7.	PARAMETRY UWZGLĘDNIONE W ANALIZIE	16
7.1.	Dane epidemiologiczne.....	16
7.2.	Liczebność populacji docelowej	19
7.3.	Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji	20
7.4.	Koszty.....	21
7.4.1.	Koszty tafamidisu	22
7.4.2.	Koszty leczenia objawowego	24
7.4.3.	Koszty związane z przeszczepem wątroby	30
7.4.4.	Koszty diagnostyki i monitorowania	37
7.4.5.	Zestawienie kosztów w porównywanych scenariuszach	39
7.5.	Podsumowanie danych wejściowych.....	40
8.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA PUBLICZNEGO	42
8.1.	Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach	42
8.2.	Aktualne wydatki	43
8.3.	Wydatki całkowite i inkrementalne	43
8.4.	Analiza scenariuszy skrajnych.....	46
8.5.	Analiza zużytych zasobów	49
8.6.	Analiza wrażliwości.....	50
8.6.1.	Założenia.....	50
8.6.2.	Wyniki.....	51
8.7.	Analiza racjonalizacyjna	55
9.	WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH.....	56
10.	ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	57
11.	OGRANICZENIA	61
12.	WNIOSKI KOŃCOWE	62
13.	ZAŁĄCZNIKI	63
13.1.	Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach	63
13.2.	Strategie wyszukiwania badań epidemiologicznych.....	65
14.	SPIS TABEL	67

15. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	69
16. REFERENCJE.....	70

2. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanym w tworzenie opracowania

[REDACTED]	Aktualizacja analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizowanego problemu decyzyjnego. Kraków, 09.03.2018 r.
[REDACTED]	Aktualizacja analizy wpływu na system ochrony zdrowia dla analizowanego problemu decyzyjnego. Kraków, 09.03.2018 r.
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową.
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę obliczeniową.

Data zakończenia analizy: 09.03.2018 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

Konflikt interesów

Raport HTA został sfinansowany przez firmę *Pfizer Polska Sp. z o.o.* Innych konfliktów interesów nie odnotowano.

Autorzy pierwotnej wersji analizy: MAHTA Sp. z o.o.^

[REDACTED]	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla analizowanego problemu decyzyjnego. Warszawa, 14 sierpnia 2014 r.
[REDACTED]	Wewnętrzna kontrola jakości, korekta językowa oraz kontrola merytoryczna.

[^] Raport wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*, która finansowała pracę. Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów;

Data zakończenia pierwotnej analizy: 14.08.2014 r.

3. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	<i>Budget Impact Analysis</i>	Analiza wpływu na budżet
CADT	<i>Compound Autonomic Dysfunction Test</i>	Skala do oceny klinicznej choroby
ChPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>	Zalecana dawka leku
EAN	-	13 cyfrowy identyfikator towaru
JGP	-	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	-	Minister Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>	System ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii
NIS-LL	<i>Neuropathy Impairment Scale Lower Limbs</i>	Skala służąca do oceny stopnia nasilenia neuropatii w kończynach dolnych
NFZ	-	Narodowy Fundusz Zdrowia
RSS	<i>Risk Sharing Scheme</i>	Porozumienie podziału ryzyka
TTR-FAP	<i>Transthyretin familial amyloid polyneuropathy</i>	Rodzinna transtyretynowa polineuropatia amyloidowa
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia
WLR	-	Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

4. Streszczenie

<p>Cel analizy</p>	<p>Oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce z wprowadzenia refundacji tafamidisu (Vyndaqel® 20 mg, 30 sztuk) stosowanego w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych w horyzoncie dwóch pierwszych lat od wprowadzenia leku Vyndaqel® na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”, kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w programie lekowym.</p>
<p>Źródła danych</p>	<p>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) [38].</p> <p>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [45].</p> <p>Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [52].</p> <p>Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami [53, 54, 55].</p> <p>Zidentyfikowane publikacje dotyczące epidemiologii ocenianej jednostki chorobowej (szczegóły rozdział 7.1).</p> <p>Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [49]</p> <p>Publikowane dane sprzedaży NFZ w formie Komunikatów DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN [30].</p> <p>Weryfikację wykorzystanych danych i założeń przeprowadziło 2 ekspertów medycznych [34].</p>
<p>Metodyka</p>	<p>Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).</p> <p>Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje dorosłych chorych na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii [17].</p> <p>Porównywano dwa scenariusze sytuacyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2019-2020) obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Vyndaqel® nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, WLR) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii. ❖ Scenariusz „nowy” (lata 2019-2020), w którym lek Vyndaqel® uzyskuje refundację w ramach programu lekowego od 1 stycznia 2019 r. <p>Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy scenariuszy skrajnych – scenariusza minimalnego i maksymalnego.</p> <p>Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej.</p>

Wyniki

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED]. PLN w roku 2. analizy. W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie równym odpowiednio [REDACTED].

W przypadku wprowadzenia refundacji tafamidisu (leku Vyndaqel®, 20 mg) w ramach programu lekowego od stycznia 2019 r., wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [REDACTED]. Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji tafamidisu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.

Wnioski

TTR-FAP jest chorobą szybko postępującą, która prowadzi do wyniszczenia i zgonu. Tafamidis w analizowanym wskazaniu znajduje się na liście leków sierocych dopuszczonych do obrotu w Europie. Jest przeznaczony dla bardzo wąskiej grupy chorych¹, a wnioskowane wskazanie jest zaklasyfikowane do grupy chorób ultrarzadkich. Polska jest jednym z krajów, gdzie u pacjentów z TTR-FAP produkt Vyndaqel® nie jest finansowany ze środków publicznych (tafamidis jest aktualnie refundowany w 15 krajach europejskich).

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku Vyndaqel® (tafamidis) w ramach programu lekowego, przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii. W chwili obecnej pacjenci z analizowanej populacji otrzymują wyłącznie leczenie objawowe; brak jest aktywnego leczenia farmakologicznego w tej grupie chorych.

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariantcie podstawowym [REDACTED]. Założono, że wszyscy ww. pacjenci otrzymają leczenie refundowanym tafamidisem. Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, które wynika z kosztu refundacji wnioskowanej technologii.

¹ http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf

5. Cel opracowania

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji tafamidisu (Vyndaqel[®], kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk) stosowanego w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii w celu opóźnienia wystąpienia obwodowych zaburzeń neurologicznych, w horyzoncie dwóch pierwszych lat (2019-2020) od wprowadzenia leku Vyndaqel[®] na „Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”, kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w programie lekowym.

W analizie wymiennie stosuje się określenie stopień/stadium², odnoszące się do 3-stopniowej, klinicznej skali rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej (TTR-FAP) wg *Coutinho 1980* [21]:

- Stadium 0: bezobjawowe (nosiciele);
- Stadium I: chód samodzielny, bez wspomaganie;
- Stadium II: chód z pomocą jedno lub obustronnego podparcia (kule, laski lub balkonik);
- Stadium III: pacjent niechodzący z powodu polineuropatii; porusza się na wózku inwalidzkim lub jest unieruchomiony w łóżku.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

² W języku angielskim stosuje się sformułowanie 'stage', które w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień / stadium

6. Metodyka

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych obejmuje analizę wpływu na budżet płatnika publicznego (ang. *Budget Impact Analysis*, BIA) oraz ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.

BIA powstała w oparciu o obowiązujące wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przeprowadzania oceny technologii medycznych (wytyczne z sierpnia 2016 roku [4]) oraz Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [45] (ocenę zgodności zamieszczono w załączniku 13.1).

W poniższych podrozdziałach przedstawiono metodykę i ogólne założenia analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

6.1. Populacja docelowa

Produkt *Vyndaqel*[®] (kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk) należy stosować w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii³ [17].

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje dorosłych chorych na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii, jest więc zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [17], tj. populacją, w której produkt jest zarejestrowany.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [45], oszacowano roczną liczebność populacji (rozdział 7.3):

³ tj. I stadium zgodnie z kliniczną (3-stopniową) skalą TTR-FAP wg *Coutinho 1980* [21]. W języku angielskim stosuje się sformułowanie 'stage', które w języku polskim może być wymiennie tłumaczone jako stopień / stadium

- ❖ docelowej wskazanej we wniosku;
- ❖ obejmującej wszystkich chorych, w których wnioskowana technologia (lek *Vyndaqel*[®]) może być zastosowana,
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek *Vyndaqel*[®]) jest obecnie stosowana,
- ❖ w której wnioskowana technologia (lek *Vyndaqel*[®]) będzie stosowana w wyniku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku.

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 6.

6.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Nie przedstawiono wydatków ponoszonych z perspektywy pacjenta ze względu na brak współpłacenia chorych za leki finansowane w ramach programu lekowego (zgodnie z art. 14, ust. 1, pkt 1. Ustawy o refundacji [52]). Pacjent ponosi pewne koszty związane ze współpłaceniem za leki stosowane w ramach leczenia objawowego oraz z zakupem leków nierefundowanych. W ramach analizy ekonomicznej [36] wykazano jednak, że udział kosztów z perspektywy pacjenta w całkowitych kosztach różniących wynosi mniej niż 0,5%, stąd zostały one pominięte w niniejszej analizie.

6.3. Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono dla lat 2019-2020, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2019 roku. Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego związane jest z proponowanym terminem rozpoczęcia refundacji produktu leczniczego *Vyndaqel*[®] oraz jest zgodne z art. 11 ust. 3 pkt. 3 Ustawy refundacyjnej (dotyczącym wydania pierwszej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją na okres 2 lat [52]). Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [4], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

Przedział czasowy proponowany w analizie jest wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją tafamidisu. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, iż wszyscy chorzy w tym czasie będą leczeni technologią wnioskowaną, stąd zakłada się, że rynek ustabilizuje się już w pierwszym roku. Chorzy nie otrzymują aktualnie żadnej terapii, więc nie ma podstaw, by twierdzić, że nie rozpoczną leczenia lekiem *Vyndaqel*[®], w przypadku jego refundacji.

6.4. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”:

- ❖ Scenariusz „istniejący” (lata 2019-2020) obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy *Vyndaqel*[®] nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji leku w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, WLR) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii.
- ❖ Scenariusz „nowy” (lata 2019-2020), w którym lek *Vyndaqel*[®] uzyskuje refundację w ramach programu lekowego od 1 stycznia 2019 r.

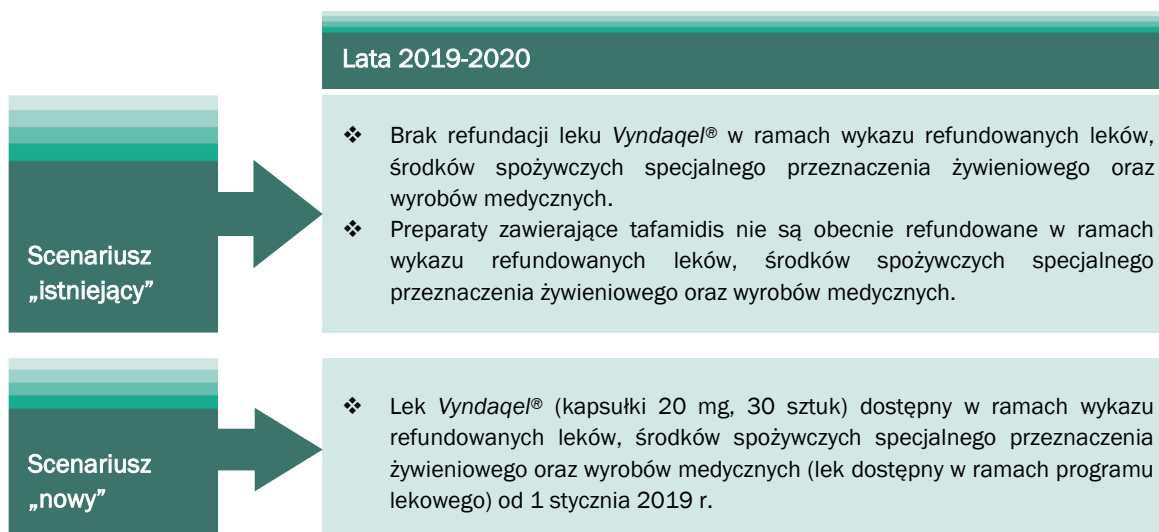


Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

Scenariusz „istniejący”: Zgodnie z zaleceniami zagranicznych wytycznych klinicznych, standardem leczenia chorych z analizowanej populacji jest przeszczepienie wątroby, które należy przeprowadzić jak najszybciej. W czasie oczekiwania na przeszczepienie wątroby, chorym na amyloidozę transtyretynową w 1. stopniu objawowej polineuropatii należy podawać dostępne leki zatwierdzone w tym wskazaniu, do których należy tafamidis oraz leczenie objawowe [2]. W związku z powyższym, za jedyne dostępne leczenie farmakologiczne należy uznać tafamidis, który nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych w Polsce [38]. Tym samym, jedynym dostępnym dla pacjenta leczeniem, jest leczenie objawowe.

Biorąc pod uwagę zagraniczne standardy postępowania w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii, jedynym komparatorem dla tafamidisu jest leczenie objawowe.

Analizując powyższe informacje oraz biorąc pod uwagę rozważane wskazanie refundacyjne dla ocenianej interwencji, w analizie wpływu na budżet uwzględniono tafamidis oraz leczenie objawowe.

Powyższe założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej oraz został potwierdzony opinią ekspertów medycznych

Scenariusz “nowy”: lek *Vyndaqel*[®] finansowany w ramach wykazu leków refundowanych, dostępny w ramach programu lekowego od 1 stycznia 2019 r., w nowej, osobnej grupie limitowej.

Szczegółowy opis założeń przyjętych w porównywanych scenariuszach sytuacyjnych przedstawiono w rozdziale 7. Udziały w rynku uwzględnionych leków w porównywanych scenariuszach zostały przedstawione w rozdziale 7.3.

6.5. Źródła danych

Głównymi źródłami danych są:

- 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) [38].
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [45].
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [52].
- Zarządzenia Narodowego Funduszu Zdrowia wraz z załącznikami [53, 54, 55].
- Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów Narodowego Funduszu Zdrowia [49].

- Zidentyfikowane publikacje dotyczące epidemiologii ocenianej jednostki chorobowej (szczegóły rozdział 7.1).
- Publikowane dane sprzedażowe NFZ w formie Komunikatów DGL, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN [30].
- Opinie ekspertów klinicznych⁴ [34].

Zaletą wymienionych źródeł danych jest ich aktualność, ogólnodostępność oraz wysoka wiarygodność.

6.6. Założenia dotyczące refundacji leku Vyndaqel®

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Vyndaqel® (kapsułki miękkie, 20 mg, 30 sztuk).

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowana cena zbytu netto	[REDAKOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKOWANE]

Produkt leczniczy Vyndaqel® nie jest aktualnie refundowany ze środków publicznych w ramach WLR oraz nie posiada refundowanych odpowiedników w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, założono finansowanie leku Vyndaqel® w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej oraz wydawanie go pacjentom bezpłatnie.

Kwalifikacja do poziomu odpłatności wynika bezpośrednio z zapisu art. 14 ust. 1, pkt 1 Ustawy o refundacji leków [52], zgodnie z którym minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do odpłatności: „bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka

⁴ Zestawienie odpowiedzi wykorzystanych w analizie (dane źródłowe) dołączono do referencji [34]. W niniejszym dokumencie, w przypadku wykorzystania opinii ekspertów medycznych, nie przytaczano nazwisk. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów, dostępne u Zleceniodawcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego”.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [52] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności”.

VynDAQel® (tafamidis) nie spełnia ww. kryteriów kwalifikacji do wspólnej grupy limitowej ze względu na brak tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. W związku z powyższym, jedynym możliwym sposobem refundacji jest finansowanie w ramach nowej, osobnej grupy limitowej.

Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [52]

Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ust. 2 i 3 ustawy	Zgodność	Komentarz
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii oraz brak produktów o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania w Wykazie.
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie limitowej	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy; brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii w Wykazie
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy; brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii w Wykazie
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Nie dotyczy; brak odpowiedników dla wnioskowanej technologii w Wykazie
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	<input type="checkbox"/> Tak <input checked="" type="checkbox"/> Nie	Brak leków w Wykazie zarejestrowanych w analizowanym wskazaniu

6.7. Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie [4].

6.8. Kalkulator

Dokument elektroniczny, plik *NUEVO_AE_BIA_Vyndaqel.xlsm*, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym *MS Excel 2010*. Moduł obliczeniowy analizy wpływu na budżet został opracowany przez firmę MAHTA Sp. z o.o., a następnie zaktualizowany przez NUEVO HTA s.c.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie *Word* przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

7. Parametry uwzględnione w analizie

7.1. Dane epidemiologiczne

W celu uzyskania wiedzy na temat zachorowalności oraz występowania w Polsce amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii, dokonano przeglądu literatury. Podstawowym źródłem informacji, były publikacje naukowe zamieszczone w bazie *Pubmed*. W przypadku nieodnalezienia danych dla Polski, poszukiwano danych światowych. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych została przedstawiona w załączniku 13.2. Dodatkowo analizowano także piśmiennictwo wybranych publikacji oraz przeprowadzono niezależne wyszukiwanie w przeglądarce internetowej.

Rodzina transtyretynowa polineuropatia amyloidowa jest chorobą występująca rzadko. Szacuje się, że obecnie choruje na nią od 5000 do 10 000 osób na całym świecie [46, 47]. W niedawno przeprowadzonym przeglądzie systematycznym *Schmidt 2017* [48] uwzględniono dane z lat 2005-2016. Celem tego przeglądu była ocena rozpowszechnienia TTR-FAP na świecie oraz w poszczególnych krajach, w których zdiagnozowano chorobę. Przegląd uwzględniał 10 krajów, w których oceniono rozpowszechnienie TTR-FAP (kraje bazowe). Następnie powyższe oceny ekstrapolowano na 32 dodatkowe kraje, w których raportowano TTR-FAP, ale nie raportowano rozpowszechnienia. Autorzy oszacowali rozpowszechnienie TTR-FAP na 3 762 osoby (wartość środkowa) w 10 krajach bazowych oraz 6 424 osoby (wartość środkowa) w 32 ekstrapolowanych krajach. Sumując powyższe wartości uzyskano światowe rozpowszechnienie TTR-FAP na poziomie 10 186 osób (wartość środkowa; zakres: 5 526 – 38 468) [48].

Liczbę chorych ze zdiagnozowaną TTR-FAP w wybranych europejskich krajach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3 Liczba osób ze zdiagnozowaną TTR-FAP w wybranych państwach europejskich [2], [39]

Kraj	Liczba osób zdiagnozowanych	Populacja*	Rozpowszechnienie na 100 tys. osób**
Portugalia	2 000	10,8 mln	18,52
Cypr	50	1,2 mln	4,17
Szwecja	250	10,0 mln	2,50
Bułgaria	41	7,2 mln	0,57
Niemcy	120	82,3 mln	0,15

Kraj	Liczba osób zdiagnozowanych	Populacja*	Rozpowszechnienie na 100 tys. osób**
Holandia	45	17,1 mln	0,26
Turcja	20-30	78,7 mln	0,03
Francja	500	67,2 mln	0,74
Hiszpania	500	48,6 mln	1,03
Włochy	500-600	60,8 mln	0,90

* na podstawie pl.wikipedia.org

** obliczenia własne na podstawie liczby osób zdiagnozowanych i populacji

Na podstawie informacji przedstawionych w powyższej tabeli oszacowano, że rozpowszechnienie rodzinnej transtyretynowej polineuropatii amyloidowej w wybranych krajach europejskich wynosi od 0,03 do 18,52 przypadków na 100 tys. osób [2]. Najwyższą chorobowość, przekraczającą prawie 10-krotnie chorobowość w pozostałych krajach, zaobserwowano w Portugalii. W zidentyfikowanym abstrakcie *Ines 2015* [28] autorzy podają nawet wyższą wartość dla Portugalii – 20 przypadków na 100 tys. osób.

Obok Portugalii, obszarem endemicznym, charakteryzującym się większą częstością występowania przypadków TTR-FAP jest również Japonia, Cypr oraz Szwecja [3, 46]. Rozpowszechnienie TTR-FAP w Japonii szacuje się na 3,5-4,2 przypadków na 100 tys. osób [29].

W pozostałych obszarach rozpowszechnienie TTR-FAP jest zdecydowanie niższe i nie przekracza 1/100 tys. osób. W badaniu *Mazzeo 2015* [31] wykazano, że rozpowszechnienie TTR-FAP na Sycylii (Włochy) wynosi 0,88/100 tys. osób.

W przeglądzie systematycznym *Schmidt 2017* [47] zidentyfikowano badania, w których raportowano rozpowszechnienie TTR-FAP w 11 krajach. Podsumowanie wyników ww. przeglądu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4 Podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia TTR-FAP na podstawie przeglądu systematycznego *Schmidt 2017* [47]

Rodzaj	Region	Rozpowszechnienie na 1 milion osób (zakres)
Kraje endemiczne*	Cały kraj	0,9 – 204
	Podregiony	3,8 – 1 631
Kraje nieendemiczne**	Cały kraj	0,3 – 56
	Podregiony	0,2 – 50

* Japonia, Portugalia, Szwecja; ** Bułgaria, Cypr, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania, Turcja

Na podstawie danych przedstawionych w powyższej tabeli ustalono, że rozpowszechnienie TTR-FAP w krajach nieendemicznych, do których zalicza się Polska, wynosi od 0,2 do 56 przypadków na 1 milion osób.

Całkowitą liczbę chorych z TTR-FAP w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli. W oszacowaniu posłużono się danymi przedstawionymi w Tabeli 4. [47] dla obszarów nieendemicznych oraz danymi Głównego Urzędu Statystycznego, przedstawiającymi prognozę ludności Polski (osoby dorosłe od 18. roku życia) w latach analizy [24]. Do oceny rozpowszechnienia wykorzystano dane z publikacji *Schmidt 2017* [47], gdyż uznano je za najbardziej aktualne (przegląd zawierający badania opublikowane do 2015 r.) i wiarygodne (przegląd systematyczny).

Tabela 5 Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana [24, 47]

Rok	Populacja Polski od 18. roku życia	Liczba osób z TTR-FAP – minimum*	Liczba osób z TTR-FAP – maksimum*
2018	31 490 346	6	1 763
2019	31 454 275	6	1 761
2020	31 404 918	6	1 759

* minimalne i maksymalne rozpowszechnienie równe odpowiednio 0,2 i 56 na 1 milion osób [47]

Produkt leczniczy *Vyndaqel*[®] może być stosowany wyłącznie u pacjentów w stadium I TTR-FAP [17]. Na podstawie badania *Reines 2014* [43] określono odsetek pacjentów z TTR-FAP w stadium I, który wyniósł 83,9%. Prawie połowę mniejszy odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP uwzględniono w badaniu *Coelho 2017* [20] – 47,5%.

Całkowitą liczbę chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w poniższej tabeli. Uwzględniono dane dotyczące liczby pacjentów z TTR-FAP w Polsce (przedstawione w Tabeli 5.) oraz przedstawione powyżej odsetki pacjentów w stadium I TTR-FAP [20, 43]. Oszacowania te mają jednak charakter wyłącznie informacyjny i nie były brane pod uwagę w obliczeniach analizy wpływu na budżet.

Tabela 6 Całkowita liczba chorych, u których oceniana technologia może być zastosowana [20, 24, 43, 47]

Rok	Liczba osób w stadium I TTR-FAP – minimum*	Liczba osób w stadium I TTR-FAP – maksimum*
2018	3	1 480
2019	3	1 478
2020	3	1 476

* minimalna i maksymalna wartość uzyskana w oparciu o odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP równy odpowiednio 47,5% oraz 83,9% [20, 43]

7.2. Liczebność populacji docelowej

Podstawą wiarygodnej analizy wpływu na budżet jest oszacowanie liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w sytuacji jej finansowania w sposób jak najbardziej niepodważalny i przejrzysty.

Z uwagi na fakt, że TTR-FAP jest chorobą ultraradką i brak jest danych epidemiologicznych dla Polski, a dane dla krajów europejskich są mocno zróżnicowane, liczebność populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, w Polsce obecnie (stan na styczeń 2018 r.) jest [redacted]

[redacted]. Eksperci wskazali również, że stadium I występuje u [redacted]. Pozostali pacjenci znajdują się w stadium II/III choroby. Dodatkowo, eksperci wskazali, że w Polsce żyje ok. [redacted] mutacji genu odpowiedzialnej za TTR-FAP, jednak nie wiadomo czy i kiedy u tych pacjentów pojawią się pierwsze objawy choroby. [34].

Na podstawie wyżej przedstawionych danych przyjęto, że populacja docelowa w Polsce będzie liczyć [redacted]

W wariantcie minimalnym przyjęto, że populację docelową stanowią będą wyłącznie nowozdiagnozowani pacjenci, tj. [redacted] z TTR-FAP w stadium I objawowej polineuropatii, każdego roku analizy. Wariant ten zakłada, że pacjenci będą w programie tylko w ciągu pierwszego roku od diagnozy.

W wariantcie maksymalnym przyjęto aktualną liczbę chorych na TTR-FAP równą liczbie nosicieli mutacji, tj. [redacted]

(analogicznie jak w wariantcie najbardziej prawdopodobnym). Powyższe założenia przekładają się na liczebność populacji docelowej w ramach wariantu maksymalnego równą [redacted]

Należy podkreślić, że zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, z wysokim prawdopodobieństwem nie u wszystkich nosicieli mutacji wystąpią objawy choroby, a u niektórych osób wystąpienie objawów może być bardzo odległe w czasie (nawet ok. 20 lat).

7.3. Zestawienie oszacowań rocznej liczebności populacji

Populacja docelowa wskazana we wniosku, populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym obejmuje populację docelową zgodną z ChPL produktu *Vyndaqel*[®] [17] tj. chorzy na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii.

Populacja docelowa wskazana we wniosku jest tożsama z populacją obejmującą wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia (lek *Vyndaqel*[®]) może być zastosowana.

Tabela 7 Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oraz populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana

Rok	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2018 (Rok 0.)	■	■	■
██████████	■	■	■
██████████	■	■	■

Populacja docelowa, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Obecnie produkt *Vyndaqel*[®] nie jest w Polsce stosowany. Założono również, że w przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku *Vyndaqel*[®], lek ten nie będzie stosowany.

Liczebność populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

W przypadku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji terapii tafamidisem w populacji docelowej, lek *Vyndaqel*[®] będzie stosowany w ramach programu lekowego (uwzględniając kryteria włączenia wskazane w projekcie *Programu lekowego*).

Opis założeń na podstawie, których dokonano oszacowań zamieszczono w rozdziale 7.2.

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych [34]. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 8 Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym technologii wnioskowanej i komparatora w kolejnych latach analizy

Technologia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Tafamidis (produkt Vyndaqel®) z leczeniem objawowym				

Na podstawie powyższych danych oraz liczebności populacji docelowej skalkulowano liczbę pacjentów leczonych uwzględnionymi technologiami w porównywanych scenariuszach.

Tabela 9 Liczba pacjentów leczonych uwzględnionymi technologiami w porównywanych scenariuszach

Technologia	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Wariant najbardziej prawdopodobny				
Tafamidis (produkt Vyndaqel®) z leczeniem objawowym				

7.4. Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), tj.:

- koszty tafamidisu (lek Vyndaqel®) ;

- koszt leczenia objawowego;
- koszt przeszczepu;
- koszty diagnostyki i monitorowania.

Spośród wymienionych kategorii kosztowych jedynie koszt tafamidisu oraz koszt diagnostyki i monitorowania stanowią koszty różniące oceniane technologie medyczne. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, jednak zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [4] zostały uwzględnione w analizie w celu przedstawienia całkowitych wydatków płatnika publicznego na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W ramach analizy nie uwzględniono natomiast kosztu terapii działań niepożądanych – uznano je za pomijalnie małe ze względu na łagodne i umiarkowane objawy poszczególnych działań niepożądanych oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych [35]; w analizie uwzględniono ponadto koszty leczenia objawowego, które stosowane jest również w celu łagodzenia objawów niepożądanych. Analogiczne założenie przyjęto w ramach Analizy ekonomicznej [36].

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 2 marca 2018 roku. Koszty uwzględnionych leków refundowanych zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [38].

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Cenę jednostkową tafamidisu uzyskano od Podmiotu odpowiedzialnego.

Nie zidentyfikowano żadnych składników kosztów, które różniąc się dla porównywanych interwencji, wymagałyby pomiaru metodą mikrokosztów.

7.4.1. Koszty tafamidisu

Stan aktualny, scenariusz „istniejący”

Tafamidis (lek *Vyndaqel*[®], 20 mg, 30 kapsułek) nie znajduje się obecnie na wykazie leków refundowanych [38] i zgodnie z informacją uzyskaną od Podmiotu odpowiedzialnego nie jest stosowany, tym samym określenie jego obecnego kosztu nie jest możliwe.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu „nowym” rozważono sytuację, w której tafamidis (*Vyndaqel*[®]) znajdzie się na wykazie leków refundowanych.

Założono, że w przypadku refundacji, produkt leczniczy *Vyndaqel*[®] będzie finansowany w ramach programu lekowego od stycznia 2019 r.

Cenę hurtową brutto preparatu *Vyndaqel*[®] obliczono na podstawie proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny, firmę *Pfizer Polska*, ceny zbytu netto (tj. ceny *ex-factory*). Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [52].

Tabela 10 Kalkulacja ceny hurtowej brutto leku *Vyndaqel*[®]

Nazwa handlowa, postać, dawka, opakowanie	Cena zbytu netto (ex-factory) [PLN/op.]	Urzędowa cena zbytu [PLN/op.]	Cena hurtowa brutto [PLN/op.]	Źródło danych
<i>Vyndaqel</i> [®] , 20 mg, kapsułki miękkie, 30 sztuk	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Podmiot odpowiedzialny

op. – opakowanie

W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej. Limit finansowania produktu *Vyndaqel*[®] refundowanego w ramach nowej, osobnej grupy limitowej, będzie równy cenie hurtowej brutto produktu i wyniesie [REDACTED] za opakowanie (30 sztuk w dawce 20 mg). Koszt jednego opakowania dla świadczeniobiorcy będzie równy 0 PLN – zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [52], leki stosowane w ramach programu lekowego są bezpłatne dla świadczeniobiorcy.

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [17], dawkowaniem na podstawie badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [35] oraz zapisem projektu programu lekowego [42], produkt *Vyndaqel*[®] w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii, podawany jest w dawce 20 mg raz na dobę. Na podstawie wskazanego dawkowania oraz ceny leku wyznaczono koszt jednostkowy leku na dawkę oraz koszt roczny. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 11 Koszt leku w analizowanym wskazaniu uwzględniony w analizie

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Źródła danych
	Koszt jednorazowy (dobowy)	Koszt 6-miesięczny	
Vyndaqel®, brak RSS	██████████	██████████	[17, 35, 42, Podmiot odpowiedzialny]
Vyndaqel®, RSS	██████████	██████████	

7.4.2. Koszty leczenia objawowego

Z uwagi na liczne objawy czuciowe, ruchowe oraz ze strony układu autonomicznego, pojawiające się w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii, stosowana jest także terapia objawowa. Terapia polineuropatii czuciowej i autonomicznej oraz urazów w obrębie serca i nerek ma na celu głównie poprawę jakości życia chorego. W ramach leczenia objawowego neuropatii obwodowej stosuje się leki przeciwbólowe, terapię zaburzeń odżywiania, fizjoterapię i leczenie protetyczne. W przypadku neuropatii autonomicznej głównym celem leczenia jest zmniejszenie objawów niedociśnienia ortostatycznego, zaburzeń trawiennych i zaburzeń funkcjonowania dróg moczowych [35]. W analizie klinicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego wskazano nieco inne leki stosowane w leczeniu objawowym [35], określone na podstawie referencyjnego badania klinicznego. Leki wskazane w referencyjnym badaniu klinicznym, to wszystkie substancje które były przyjmowane przez pacjentów uczestniczących w tym badaniu. Nie jest wiadome, czy wszystkie te leki przyjmowane były z powodu objawów wynikających z TTR-FAP. U części pacjentów mogły występować choroby współistniejące, niewynikające z TTR-FAP, które wymagały specyficznego leczenia. Z tego względu, w niniejszej analizie uwzględniono leczenie objawowe zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce oraz wskazane w wytycznych *Ando 2013* [5]. Analogiczne podejście zastosowano w Analizie ekonomicznej [36].

Szczegółowe omówienie metod stosowanych w ramach leczenia objawowego chorych na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii znajduje się w tabeli poniżej. W pierwszej kolejności starano się uwzględnić leczenie objęte w Polsce refundacją, a w przypadku braku zawartej w wytycznych technologii refundowanej szukano innych leków refundowanych działających podobnie, a w przypadku braku również takiej technologii uwzględniono leczenie nier refundowane. Należy zaznaczyć, że koszty leczenia objawowego są wykazane jedynie z perspektywy płatnika publicznego. Koszty ponoszone przez pacjenta nie zostały w analizie uwzględnione (por. rozdział 6.2).

Tabela 12 Leczenie objawowe stosowane w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii; opracowanie własne na podstawie [5].

Objaw	Stosowane leczenie	Leczenie uwzględnione w analizie – perspektywa płatnika publicznego
Arytmia	Wszczepienie rozrusznika serca, farmakoterapia	Zabieg wszczepienia rozrusznika serca, farmakoterapia (propaferon, amiodaron)
Niewydolność serca	Leki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny	Diuretyk – furosemid, inhibitory konwertazy angiotensyny (benazeprilum)
Niedociśnienie ortostatyczne	Droksydopa, midodryna, metylosiarczan amezyny, fludrokortyzon, elastyczne uciskowe pończochy, pas brzuszny, unoszenie głowy	Fludrokortyzon – Cortineff®, pas brzuszny
Zaburzenia żołądka i jelit (o nasileniu łagodnym i umiarkowanym)	Leki wiążące wodę w jelicie i wzmagające pracę jelit (polimer kwasu akrylowego i alkoholu winylowego z wapniem), metoklopramid	Brak leków refundowanych stosowanych w leczeniu wskazanym w <i>Analizie klinicznej</i> [35] oraz <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [37]
Biegunka o ciężkim nasileniu	Loperamid	Loperamid – Loperamid WZF®
Ból neuropatyczny	Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina, duloksetyna	Pregabalina, gabapentyna, amitryptylina
Zespół cieśni nadgarstka	Zabieg chirurgiczny	Świadczenie w leczeniu szpitalnym z grupy „średnie zabiegi na kończynie górnej”
Suchość jamy ustnej	Diwodorofosforan potasu, cewimelina	Płukanie jamy ustnej, tabletki zwiększające wydzielanie śliny
Hipoglikemia	Obciążenie glukozą	Świadczenie AOS z listy W1 – glukoza
Niewydolność nerek	Hemodializa	Hemodializa
Nietrzymanie moczu	Distygmina	Solifenacyna, tolterodyna
Niedokrwistość	Epoetyna ¹ , żelazo	Brak leków refundowanych stosowanych w leczeniu wskazanym w <i>Analizie klinicznej</i> [35]
Niedoczynność tarczycy	Lewotyroksyna	Lewotyroksyna
Amyloidozą oczu	Witrektomia, trabekulektomia	Świadczenia w leczeniu szpitalnym z grupy „zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne” oraz „małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym”

¹ Epoetyna jest refundowana w Polsce tylko w leczeniu niedokrwistości w ramach programu lekowego Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek (ICD-10 N 18) oraz w ramach chemioterapii [38]

7.4.2.1. Arytmia

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 sierpnia 2017 r. [54] wszczepienie rozrusznika serca przeprowadza się w ramach

Jednorodnej Grupy Pacjentów (JGP) E31 „Wszczepienie/wymiana rozrusznika jednojamowego”. W tym przypadku zabieg może zostać wykonany w trybie hospitalizacji lub hospitalizacji planowej. Zgodnie ze statystyką JGP z 2016 r. [49], częściej stosowanym jest pierwszy z wymienionych trybów (koszt świadczenia wskazano w poniższej tabeli). Koszt ponoszony przez płatnika publicznego został określony w oparciu o wskazane zarządzenie (Katalog grup).

Tabela 13 Koszty związane z wszczepieniem rozrusznika serca w ramach grupy JGP E31 [54]

Kod grupy, produktu	Tryb hospitalizacji	Koszt [PLN]
E31, 5.51.01.0005031	Hospitalizacja	7 781
	Hospitalizacja planowa	7 159

W leczeniu arytmii serca stosowana jest również farmakoterapia. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38], w zaburzeniach rytmu serca refundowane są leki *Polferon*[®] (propafenon) oraz *Opacorden*[®] (amiodaron). Średnia cena detaliczna za miligram substancji, ważona ilością zrefundowanych definiowanych dziennych dawek (ang. *Defined Daily Doses*; DDD) w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi 0,002 PLN, natomiast koszt 1 mg dla płatnika publicznego wynosi 0,001 PLN [6, 30, 38]. W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego obu leków (150-200 mg 3 razy na dobę przez pierwszy tydzień, później codziennie 100 mg na dobę) [15, 16] i założono, że będą one przyjmowane ciągle.

7.4.2.2. Niewydolność serca

Założono, że w leczeniu niewydolności serca stosowany jest benazepryl (inhibitor konwertazy angiotensyny) oraz furosemid (diuretyk). Substancje są współfinansowane ze środków publicznych odpowiednio w ramach grupy limitowej 44.0 „Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone” oraz 37.0 „Leki moczopędne – pętlowe” [48]. Średnia cena detaliczna za miligram substancji, ważona ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi 0,077 PLN w przypadku benazeprylu oraz 0,003 PLN w przypadku furosemidu. Koszt 1 mg dla płatnika publicznego wynosi odpowiednio 0,011 PLN oraz 0,0003 PLN [6, 30, 38]. W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Lotensin*[®] (2,5 mg na dobę) oraz *Furosemidum Polpharma*[®] (80 mg na dobę) [14, 11] i założono, że substancje będą przyjmowane ciągle.

Eksperti kliniczni wskazali ponadto, że w przypadku zaostrzeń niewydolności serca możliwe są długotrwałe hospitalizacje w warunkach oddziału intensywnej terapii oraz przeszczepienie serca. Populacja uwzględniona w niniejszej analizie, to pacjenci wyłącznie z polineuropatią, w związku z powyższym założono, że stosowane u nich będzie wyłącznie leczenie farmakologiczne.

7.4.2.3. Niedociśnienie ortostatyczne

Terapia lekowa w niedociśnieniu ortostatycznym obejmuje między innymi leczenie fludrokortyzonem. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych produktem refundowanym zawierającym substancję czynną fludrokortyzon jest preparat *Cortineff*[®] [38]. Koszt 1 mg substancji dla płatnika publicznego wynosi 0,006 PLN. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Cortineff*[®] [12], lek przyjmuje się w dawce 0,1-0,3 mg na dobę. Założono, że będzie on przyjmowany ciągle.

W analizie uwzględniono również potrzebę noszenia przez chorego pasa brzuszego. Na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [44], limit finansowania ze środków publicznych pasa brzuszego wynosi 100,00 PLN. Udział własny świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych wynosi 30%, tj. 30 PLN, stąd koszt pasa brzuszego dla płatnika publicznego wynosi 70 PLN.

7.4.2.4. Biegunka o ciężkim nasileniu

W leczeniu biegunki stosowana jest substancja loperamid. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38], produktem refundowanym, zawierającym substancję czynną loperamidi hydrochloridum, jest preparat *Loperamid WZF*[®]. Koszt 1 mg substancji dla płatnika publicznego wynosi 0,06 PLN. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego *Loperamid WZF*[®] [13] lek przyjmuje się w dawce 2 mg na dobę maksymalnie przez 10 dni.

7.4.2.5. Ból neuropatyczny

Substancje stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego, znajdujące się w Wykazie leków refundowanych w kategorii „leki dostępne w aptekach na receptę”, to pregabalina, gabapentyna i amitryptylina. Koszt 1 mg substancji znajdujących się w Wykazie leków refundowanych wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38]. Średnia cena

detaliczna oraz średni koszt dla płatnika publicznego 1 mg substancji, ważone ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi odpowiednio: 0,002 PLN oraz 0,002 PLN w przypadku gabapentyny, 0,033 PLN oraz 0,032 PLN w przypadku pregabaliny, 0,008 PLN oraz 0,001 PLN w przypadku amitryptyliny [6, 30, 38]. W publikacji *Mehta 2014* [32] czas leczenia lekami na ból neuropatyczny wyniósł 4 tygodnie i taki okres stosowania przyjęto w analizie.

7.4.2.6. Zespół cieśni nadgarstka

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ [54], leczenie operacyjne zespołu cieśni nadgarstka finansowane jest w ramach grupy JGP H43 (5.51.01.0008043) „Średnie zabiegi na kończynie górnej”. W tym przypadku zabieg może zostać wykonany w trybie hospitalizacji lub hospitalizacji planowej. Zgodnie ze statystyką JGP [49], częściej stosowanym jest drugi z wymienionych trybów (hospitalizacja planowa) i został on uwzględniony w analizie. Koszt ponoszony przez płatnika publicznego został określony w oparciu o wskazane zarządzenie i przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 14 Koszty związane z zabiegiem chirurgicznym zespołu cieśni nadgarstka [54]

Kod grupy, produktu	Tryb hospitalizacji	Koszt [PLN]
H43, 5.51.01.0008043	Hospitalizacja	1 352
	Hospitalizacja planowa	1 244

7.4.2.7. Hipoglikemia

Zgodnie z zaleceniami NHS (ang. *National Health Service*; system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii) [33], chorzy na hipoglikemię najczęściej leczą się za pomocą kontroli diety. Jedynym świadczeniem generującym koszty dla płatnika publicznego jest test obciążenia glukozą, finansowany w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ [53], test obciążenia glukozą finansowany jest w ramach grupy W11 jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu. Koszt ww. świadczenia wynosi 33,00 PLN i jest ponoszony przez płatnika publicznego.

7.4.2.8. Niewydolność nerek

Zgodnie z Zarządzeniem nr 73/2017/DSOZ (Katalog świadczeń do sumowania) [54], koszt intensywnej hemodializy wynosi 324,48 PLN i jest ponoszony przez płatnika publicznego. Uznano, że chorzy przyjmują średnio 3 dializy w ciągu tygodnia [51].

7.4.2.9. Nietrzymanie moczu

Zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w Analizie problemu decyzyjnego [37] w leczeniu objawowym u chorych z nietrzymaniem moczu stosowana jest terapia dystygminą. Substancja ta nie jest w Polsce refundowana stąd uznano, że chorzy będą przyjmować leki objęte refundacją w zakresie leczenia pęcherza nadreaktywnego tj. tolterodynę i solifenacynę. Koszt 1 mg substancji znajdujących się w Wykazie leków refundowanych wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38]. Średnia cena detaliczna oraz średni koszt dla płatnika publicznego 1 mg ww. substancji, ważony ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi odpowiednio 0,377 PLN oraz 0,168 PLN [6, 30, 38]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vesicare® i Uroflow® [9, 10] solifenacynę stosuje się w dawce 5 mg raz na dobę, natomiast tolterodynę w dawce 2 mg raz na dobę. Leki te są przeznaczone do długotrwałego stosowania stąd w analizie przyjęto, że stosowane będą ciągle.

Eksperti kliniczni wskazali ponadto, że w przypadku znacznego nasilenia objawów, pomimo stosowania leczenia farmakologicznego, wykonuje się samocewnikowanie lub zakłada się cewnik na stałe. Populacja uwzględniona w niniejszej analizie, to pacjenci w stadium I, kwalifikujący się do programu lekowego dla tafamidisu. Tym samym założono, że stosowane u nich będzie wyłącznie leczenia farmakologiczne.

7.4.2.10. Niedoczynność tarczycy

Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38] w niedoczynności tarczycy uwzględniono leki finansowane w ramach grupy limitowej 83.0 „Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego”. Koszt 1 mg lewotyroksyny wyznaczono na podstawie ww. Obwieszczenia. Średnia cena detaliczna oraz średni koszt dla płatnika publicznego 1 mg ww. substancji, ważony ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi odpowiednio 0,0018 PLN oraz 0,0007 PLN [6, 30, 38]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Euthyrox N® [8],

lewootyroksynę przyjmują się w dawce 0,1-0,2 mg na dobę. Do oszacowania miesięcznego kosztu leczenia przyjęto dawkę 0,15 mg.

7.4.2.11. Amyloidozą oczu

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ [54] zabieg witrektomii finansowany jest w ramach grupy JGP B17 (5.51.01.0002017) „Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym proceduralne”. W tym przypadku zabieg może zostać wykonany w trybie hospitalizacji lub hospitalizacji planowej. Zgodnie ze statystyką JGP [49], częściej stosowanym jest drugi z wymienionych trybów (hospitalizacja planowa) i został on uwzględniony w analizie. Koszt ponoszony przez płatnika publicznego został określony w oparciu o wskazane zarządzenie i przedstawiony w poniższej tabeli.

Zgodnie z Zarządzeniem Nr 73/2017/DSOZ [54] zabieg trabekulektomii finansowany jest w ramach grupy JGP B44 (5.51.01.0002044) „Małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym”. W tym przypadku zabieg może zostać wykonany w trybie hospitalizacji lub hospitalizacji planowej. Zgodnie ze statystyką JGP [49], częściej stosowanym jest drugi z wymienionych trybów (hospitalizacja planowa) i został on uwzględniony w analizie. Koszt ponoszony przez płatnika publicznego został określony w oparciu o wskazane zarządzenie i przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 15 Koszt zabiegów w leczeniu amyloidozą oczu [54]

Kod grupy, produktu	Tryb hospitalizacji	Koszt [PLN]
B17, 5.51.01.0002017	Hospitalizacja	6 814
	Hospitalizacja planowa	6 269
B44, 5.51.01.0002044	Hospitalizacja	649
	Hospitalizacja planowa	597
Łącznie (hospitalizacja planowa)		6 866

7.4.3. Koszty związane z przeszczepem wątroby

W analizie wzięto pod uwagę koszty medyczne związane z profilaktyką odrzucania przeszczepu wątroby u biorców z małym lub umiarkowanym ryzykiem. Ponadto, w analizie uwzględniono koszty związane z wystąpieniem ostrego odrzucania przeszczepionego narządu. Uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej. Zgodnie z danymi Poltransplant (www.poltransplant.org.pl), czas oczekiwania na przeszczep,

w przypadku wszystkich oczekujących (aktywni) wynosi ok. 1 rok (od 9 do 15 miesięcy). Powyższa wartość została potwierdzona przez ekspertów klinicznych i uwzględniona w ramach analizy podstawowej. W związku z powyższym przyjęto, że koszt samego przeszczepu pojawi się w drugim roku analizy. W ramach analizy wrażliwości dla ww. parametru przyjęto wartość równą:

- 0,5 roku – na podstawie danych Poltransplant określono, że w 2016 rok średni czas oczekiwania chorych, którzy otrzymali przeszczepienie wątroby, wynosił 134 dni [41]. Dane te uwzględniają wyłącznie pacjentów, u których przeszczep został wykonany. Są to również wyniki pokazujące pacjentów, którym przeszczep wykonano w trybie pilnym. Jest to zatem wartość mało prawdopodobna; w przypadku realizacji tego scenariusza analizy wrażliwości koszty przeszczepu pojawią się już w pierwszym roku analizy;
- 2 lata lub więcej – na podstawie publikacji z innych krajów, które wskazują, że pacjenci oczekują na przeszczep znacznie ponad 2 lata [23]; w przypadku realizacji tego scenariusza analizy wrażliwości koszty przeszczepu nie pojawią się w horyzoncie analizy.

Odsetek pacjentów, u których wykonany zostanie przeszczep określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych i wyniósł on 50%. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty związane z przeszczepem, ponoszone przez płatnika publicznego (por. rozdział 6.2.). Koszty związane z przeszczepem należą do kosztów wspólnych, nieróżniących porównywane scenariusze.

Do kosztów związanych z przeszczepem narządu zakwalifikowano następujące zdarzenia:

- koszt leczenia immunosupresyjnego (takrolimus o standardowym uwalnianiu, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu i cyklosporyna); leki immunosupresyjne zapobiegające odrzutowi przeszczepu podaje się tuż przed zabiegiem i po przeszczepie dożywotnio;
- koszt leczenia ostrego odrzucania przeszczepionego narządu (uwzględniający koszt wykonania biopsji);
- koszt przeszczepienia narządu (w przypadku biorców allogenicznych przeszczepów wątroby).

Koszt leczenia immunosupresyjnego

Takrolimus oraz cyklosporyna są wydawane pacjentom za odpłatnością ryczałtową [38]. Koszt 1 mg ww. substancji wyznaczono na podstawie Obwieszczenia MZ. Średnia cena detaliczna oraz średni koszt dla płatnika publicznego 1 mg ww. substancji, ważony ilością zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r., wynosi odpowiednio: 4,15 PLN oraz

4,09 PLN w przypadku takrolimusu o przedłużonym uwalnianiu, 4,06 PLN oraz 3,95 PLN w przypadku takrolimusu o standardowym uwalnianiu i 0,055 PLN oraz 0,053 PLN w przypadku cyklosporyny [6, 30, 38]. Średnie dawki dobowe stosowanych leków wyznaczono na podstawie DDD według WHO (ang. *World Health Organization*; Światowa Organizacja Zdrowia) [6] oraz zaleceń opracowanych przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne [40]. W obliczeniach wprowadzono rozróżnienia dawki w zależności od czasu, który upłynął od przeszczepu. Na podstawie odnalezionego opisu dla cyklosporyny [27] założono, że wyższa dawka początkowa będzie przyjmowana przez okres dwóch tygodni po zabiegu. Po upływie tego czasu nastąpi zmiana na dawkę podtrzymującą, która w przypadku takrolimusu pokrywa się z DDD, a w przypadku cyklosporyny obliczona została na podstawie poniższego opisu.

W przypadku, gdy dobową dawkę leków podana była w przeliczeniu na masę ciała chorych, w analizie uwzględniono średnią masę ciała pacjenta, równą 64,00 kg. Wartość ta została określona na podstawie badania *Coelho 2012* [19]. Jeżeli natomiast dawkowanie chorych przedstawione było w przeliczeniu na powierzchnię ciała chorych, w analizie uwzględniono, że średnia powierzchnia ciała tych chorych wynosi 1,72 m². Wartość tę wyznaczono na podstawie danych z badania *Coelho 2012* [19] dotyczących masy ciała pacjentów i ich wzrostu, które przeliczono na powierzchnię ciała, zgodnie ze wzorem Mosteller'a:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{[Wzrost(cm) \times Waga(kg)]}{3600}},$$

gdzie BSA to powierzchnia ciała [7].

Tabela 16 Dawkowanie takrolimusu i cyklosporyny stosowanych w terapii immunosupresyjnej po przeszczepie wątroby [6, 27, 40]

Substancja czynna	Średnia dobową dawką wg WHO (mg)	Początkowa dawka (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)
Takrolimus o standardowym uwalnianiu	5	9,60	5,00
Takrolimus o przedłużonym uwalnianiu	5,00	9,60	5,00
Cyklosporyna	250,00	640,00	256,00

Na podstawie danych z Komunikatów NFZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań w okresie styczeń-listopad 2017 r. [30] oraz wartości DDD poszczególnych substancji [6] obliczono, że takrolimus o standardowym uwalnianiu, takrolimus o przedłużonym uwalnianiu oraz cyklosporyna

stosowane są u odpowiednio 32,34%, 25,49% oraz 42,17% pacjentów stosujących ww. substancje. Uwzględniając powyższe wartości oraz koszt 1 mg poszczególnych substancji obliczono średni ważony koszt leczenia immunosupresyjnego z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 17 Koszt leczenia immunosupresyjnego.

Czas po przeszczepie	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)
0-6 miesięcy	3 411,11
Powyżej 6 miesięcy	3 164,31

Koszt leczenia ostrego odrzucania

W celu wyznaczenia kosztów leczenia ostrego odrzucania (ang. *Acute Rejection*) wątroby kierowano się zaleceniami opracowanymi przez Zespół ds. leczenia immunosupresyjnego Krajowej Rady Transplantacyjnej, Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii Klinicznej [40].

Wystąpienie ostrego odrzucania przeszczepu wątroby ustala się w oparciu o wynik badania histologicznego biopsji wątroby. Podstawową formą terapii chorych, u których doszło do ostrego odrzucania przeszczepu wątroby, jest terapia steroidowa metyloprednizolonem. Terapia ta jest skuteczna w około 90% przypadków [40]. Zalecana dawka metyloprednizolonu stosowanego w leczeniu ostrego odrzucania wątroby wynosi od 500 do 1 000 mg (dożylnie) [40]. W analizie przyjęto wartość średnią, równą 750 mg. Terapia oparta na metyloprednizolonie obejmuje trzy dni, po czym powraca się do pierwotnej profilaktyki odrzucania przeszczepionego narządu. Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38] określono, że średni koszt 1 mg tej substancji w podaniu dożylnym wynosi 0,061 PLN z perspektywy płatnika publicznego.

W przypadku około 10% chorych terapia steroidowa jest nieskuteczna [40]. Brak skuteczności leczenia metyloprednizolonem może wskazywać na wystąpienie steroidoopornego odrzucania przeszczepionego narządu. Diagnozę tę potwierdza się badaniem histopatologicznym biopsji wątroby. Steroidooporne odrzucanie jest wskazaniem do terapii przeciwciałami poliklonalnymi ATG lub monoklonalnymi OKT3 [40]. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego przedstawiono szczegółowo proces leczenia ostrego odrzucania wątroby za pomocą ATG, w związku z czym, w analizie założono, że w przypadku steroidoopornego odrzucania przeszczepu wątroby u chorych stosuje się ATG. Dawka ATG wynosi 2,5 mg/kg masy ciała lub 5 mg/kg masy ciała. Średnią masę ciała chorych określono w oparciu

o badanie *Coelho 2012* [19]. Lek ATG (Thymoglobulin) stosowany jest wyłącznie w leczeniu szpitalnym i nabywany przez szpitale na drodze przetargu. W wyniku przeszukania internetowego, określono koszt 1 mg tymoglobuliny, który wyniósł 33,90 PLN [22]. Koszt ten jest w całości ponoszony przez płatnika publicznego i został określony z uwzględnieniem podatku VAT oraz marży hurtowej.

Dodatkowo w czasie terapii powinna być stosowana profilaktyka zakażeń wirusem cytomegalii. W profilaktyce tej stosowany jest lek walgancyklowir. Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego *Valcyte*[®] ustalono, że dawka dobową walgancyklowiru w analizowanym wskazaniu wynosi 900 mg [18]. Na podstawie Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [38] oraz liczby zrefundowanych DDD w okresie styczeń-listopad 2017 r. [6, 30], określono koszt 1 mg tej substancji, który wyniósł 0,037 PLN z perspektywy płatnika publicznego.

Szczegółowe dane dotyczące dawkowania i koszty z perspektywy płatnika publicznego wskazanych technologii medycznych, stosowanych w leczeniu ostrego odrzucania wątroby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w cyklu; perspektywa płatnika publicznego

Lek/procedura	Odsetek pacjentów	Dawkowanie	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
Metylprednizolon	100%	750 mg/dobę, 3 dni	0,061	138,37
Profilaktyka anty-CMV (walgancyklowir)	10%	900 mg/dobę, 10 dni	0,037	33,24
ATG	10%	2,5-5 mg/kg m.c./dobę, 10 dni	33,90	8 135,60
Łącznie				8 307,21

Określono, że koszt leczenia ostrego odrzucania wątroby w warunkach ambulatoryjnych jest równy 8 307,21 PLN z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo określono koszty leczenia AR wątroby w warunkach szpitalnych. Pod uwagę wzięto świadczenia z Katalogu produktów odrębnych [54], które prezentuje poniższa tabela. Odsetki chorych, u których występuje steroidooporne AR wątroby określono na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego [40].

Tabela 19 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w warunkach szpitalnych [54, 40]

Świadczenie	Koszt (PLN)	Odsetek chorych
5.52.01.0001460, Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	20 010	90%
5.52.01.0001461, Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	23 903	10%

Średni koszt leczenia ostrego odrzucania przeszczepu wątroby w warunkach szpitalnych 20 399,3 PLN z perspektywy płatnika publicznego.

Odsetki chorych, u których wystąpiło AR wątroby, leczonych w ramach leczenia ambulatoryjnego i szpitalnego, określono w oparciu o badanie *Abouljoud 1997* [1], w którym analizowano koszty leczenia ostrego odrzucania wątroby. Określono średni koszt leczenia ostrego odrzucania wątroby równy 17 497,20 PLN z perspektywy płatnika publicznego (por. tabela poniżej).

Tabela 20 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby – podsumowanie

Kategoria	Odsetek chorych	Koszt (PLN)
Leczenie ostrych odrzuceń w leczeniu szpitalnym	76%	20 399,30
Leczenie ostrych odrzuceń w leczeniu ambulatoryjnym	24%	8 307,21
Leczenie ostrych odrzuceń ogółem		17 497,20

Koszt biopsji

Do potwierdzenia wystąpienia ostrego odrzucenia przeszczepionego narządu niezbędne jest wykonanie biopsji. Zabieg ten wykonywany jest zarówno po transplantacji serca, wątroby jak i nerki [50]. Wykonanie protokolarnych biopsji pozwala na wczesne wykrycie zmian i zapobieganie ostremu odrzucaniu przeszczepionego narządu [40]. W analizie przyjęto, że koszt biopsji jest dodatkowym kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, związanym z leczeniem ostrego odrzucania przeszczepionego narządu.

Koszt wykonania biopsji określono na podstawie Katalogu grup z Zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [54]. Zabieg biopsji zaliczono do grupy G14, Małe zabiegi wątroby, której koszt wynosi 541,00 PLN.

Koszt przeszczepienia narządu

Koszty przeszczepienia narządu można podzielić na 2 kategorie:

- diagnostyka i leczenie chorych zakwalifikowanych do ponownego przeszczepienia wątroby (a także diagnostyka żywych dawców);
- świadczenia bezpośrednio związane z przeszczepieniem wątroby.

W ramach diagnostyki i leczenia chorych zakwalifikowanych do ponownego przeszczepienia wątroby rozliczane są następujące świadczenia z Katalogu produktów odrębnych [54]:

- przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu), 5.52.01.0001006, koszt: 3 245 PLN;
- diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepienia wątroby, 5.52.01.0001155, koszt: 3 894 PLN;
- wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby, 5.52.01.0001156, koszt: 2 650 PLN.

W przypadku wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy, aby otrzymać średni koszt przypadający na jednego pacjenta, przemnożono koszt świadczenia przez częstość wykonywania przeszczepień od dawców żywych. Na podstawie statystyki JGP [49] ustalono, że w 2016 r. nie wykonano ani jednego przeszczepu w trybie planowym od dawcy żywego. W związku z powyższym koszt wstępnej diagnostyki potencjalnego dawcy żywego wyniósł 0 PLN.

Wycenę zabiegu przeszczepienia wątroby, znajdującego się w grupie świadczeń bezpośrednio związanych z przeszczepieniem wątroby, określono na podstawie Katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [55]. Koszt świadczenia Przeszczepienie wątroby wariant 3 - przeszczepienie wątroby \geq 18 lat ze zwłok, 5.54.01.0000003 wyniósł 204 476 PLN. Koszt świadczenia Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepienia wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca, 5.52.01.0001398” określono na podstawie Katalogu świadczeń odrębnych [54] i wyniósł 4 705 PLN.

Łączny koszt przeszczepienia wątroby w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosi 216 320 PLN (por. tabela poniżej) z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 21 Koszt przeszczepienia wątroby z perspektywy płatnika publicznego – podsumowanie

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Koszt (PLN)
Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	5.52.01.0001006	3 245,00
Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby	5.52.01.0001155	3 894,00
Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	5.52.01.0001156	-
Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca	5.52.01.0001398	4 705,00
Przeszczepienie wątroby	5.54.01.0000003	204 476,00
Łączny koszt przeszczepienia wątroby		216 320,00

7.4.4. Koszty diagnostyki i monitorowania

W celu określenia badań diagnostycznych oceniających stan zdrowia chorych posłużono się projektem Programu lekowego [42] dostarczonym przez Zamawiającego (w celu określenia kosztu diagnostyki dla terapii tafamidisem).

Zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego przy kwalifikacji należy wykonać następujące badania diagnostyczne [42]:

- potwierdzona mutacja w genie TTR;
- ocena kliniczna w skali NIS-LL (ang. *Neuropathy Impairment Scale – Lower Limbs*), CADT (ang. *Compound Autonomic Dysfunction Test*) oraz w skali Karnofsky’ego;
- ocena elektrofizjologiczna (elektroencefalografia (ENG), elektromiografia (EMG), wywołane potencjały skórne (WPS));
- elektrokardiogram (EKG);
- badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy);
- zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. *modified body mass index*; mBMI);
- badanie okulistyczne.

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione świadczenia i ich koszt określony na podstawie Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [53]. Na podstawie sumy tych kosztów określono, że całkowity koszt diagnostyki dla chorych leczonych tafamidisem wynosi 615,00 PLN.

Odrębnie wyceniono koszt testu na obecność mutacji TTR. Koszt ten określono na podstawie cennika Laboratorium Genetyki Klinicznej UCK dla testów (badania finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kontraktu):

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

Tabela 22 Koszt diagnostyki – perspektywa płatnika publicznego

Nazwa badania	Lista	Świadczenie	Koszt (PLN)
Ocena kliniczna NIS-LL i skali Karnofsky	-	W12	65,00
Ocena w skali CADT			
Ocena elektrofizjologiczna (ENG, EMG, wywołane potencjały skórne WPS)	W2, W13	W19	299,00
EKG	W3	W13	121,00
Badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy)	W1	W12	65,00
mBMI	-	-	0,00
Badanie okulistyczne	-	W12	65,00
Potwierdzenie mutacji w genie TTR	-	-	[REDACTED]
Łączny koszt diagnostyki			[REDACTED]

Zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego [42], w ramach monitorowania stanu zdrowia chorych w trakcie leczenia należy wykonywać następujące badania:

a) raz na 180 dni:

- ocena kliniczna w skali NIS-LL, CADT oraz Karnofsky’ego;
- EKG;
- mBMI;
- badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy);

b) raz na 365 dni:

- badanie okulistyczne.

Koszt powyższych badań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23 Koszt monitorowania raz na 180 dni – perspektywa płatnika publicznego

Nazwa świadczenia	Lista	Świadczenie	Koszt (PLN)
Ocena kliniczna NIS-LL, CADT i skali Karnofsky	-	W12	65,00
EKG	W3	W13	121,00
mBMI	-	-	0,00
Badania podstawowe (morfologia, mocznik, kreatynina, oznaczenie poziomu albumin w surowicy)	W1	W12	65,00
Łączny koszt monitorowania raz na 180 dni			251,00

Tabela 24 Koszt monitorowania raz na 365 dni – perspektywa płatnika publicznego

Nazwa świadczenia	Lista	Świadczenie	Koszt (PLN)
Badanie okulistyczne	-	W12	65,00
Łączny koszt monitorowania raz na 365 dni			65,00

Zgodnie z zapisami projektu Programu lekowego [42] przyjęto, że diagnostyka wykonywana jest jednorazowo, zaś monitorowanie zarówno w trakcie terapii, jak i po jej zakończeniu odbywa się co 6 miesięcy (badanie okulistyczne odbywa się co 12 miesięcy). Koszt monitorowania wykonywanego co 6 miesięcy wynosi 251,00 PLN, zaś koszt dodatkowego monitorowania co 12 miesięcy wynosi 65,00 PLN.

7.4.5. Zestawienie kosztów w porównywanych scenariuszach

Zestawienie kosztów jednostkowych w cyklu, związanych z leczeniem amyloidozy transtyretynowej u pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii, uwzględnionych w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” przedstawiono poniżej. Koszty zostały wyznaczone z perspektywy NFZ.

Tabela 25 Zestawienie kosztów jednostkowych w cyklu w porównywanych scenariuszach

Element kosztów	Scenariusz „istniejący”*		Scenariusz „nowy”	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Koszt tafamidisu [PLN]	█	█	█	█

Element kosztów	Scenariusz „istniejący”*		Scenariusz „nowy”	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Koszt tafamidisu [PLN], RSS	█	█	█	█
Koszt leczenia objawowego [PLN]	6 031,35	3 684,10	6 031,35	3 684,10
Koszt przeszczepu [PLN]	240 933,61	6 328,61	240 933,61	6 328,61
Koszt diagnostyki i monitorowania [PLN]	█	█	█	█

* koszty takie same dla stanu aktualnego

7.5. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26 Podsumowanie danych wejściowych

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba dni w roku	365,25	Założenie własne
Liczba dni w miesiącu	30,44	Założenie własne
Średnia masa ciała pacjenta (kg)	64,00	Coelho 2012 [19]
Średni wzrost pacjenta (cm)	166,70	Coelho 2012 [19]
Wielkość populacji docelowej – wariant prawdopodobny, rok 1.	█	Opinia ekspertów
Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów z TTR-FAP co roku	█	Opinia ekspertów
Odsetek pacjentów w stadium I	█	Opinia ekspertów
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu	█	Opinia ekspertów
Cena zbytu netto leku Vyndaqel® (PLN)	█	Informacje od Zamawiającego
Cena zbytu netto leku Vyndaqel® (PLN), RSS	█	Informacje od Zamawiającego
Udział leku Vyndaqel® w scenariuszu nowym	█	Opinie ekspertów
Koszt leczenia objawowego – rok 1. (PLN)	6 031,35	Por. rozdział 7.4.2 oraz 7.4.5
Koszt leczenia objawowego – rok 2. (PLN)	3 684,10	Por. rozdział 7.4.2 oraz 7.4.5
Koszt przeszczepu – rok 1. (PLN)	240 933,61	Por. rozdział 7.4.3 oraz 7.4.5
Koszt przeszczepu – rok 2. (PLN)	6 328,61	Por. rozdział 7.4.3 oraz 7.4.5

Parametr	Wartość	Źródło
Koszt diagnostyki i monitorowania – rok 1. (PLN)	██████████	Por. rozdział 7.4.4 oraz 7.4.5
Koszt diagnostyki i monitorowania – rok 2. (PLN)	██████████	Por. rozdział 7.4.4 oraz 7.4.5

8. Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego

8.1. Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem tafamidisu (leku Vyndaqel®, 20 mg, 30 sztuk) oraz leczenia objawowego u dorosłych chorych na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Szczegóły przyjętych założeń znajdują się w rozdziale 7 oraz kalkulatorze dołączonym do analizy (plik *NUEVO_AE_BIA_Vyndaqel.xlsm*). Szacowaną liczbę pacjentów dla stanu aktualnego (rok 2018), scenariusza „istniejącego” oraz scenariusza „nowego”, przedstawiono poniżej.

Tabela 27 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego

Wariant	Stan aktualny, rok 2018	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
		Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Tafamidis					
Najbardziej prawdopodobny	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████					
████████████████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████					
████████████████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█

8.2. Aktualne wydatki

Aktualne wydatki płatnika publicznego, związane z leczeniem populacji docelowej (dorośli chorzy na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii) oszacowano biorąc pod uwagę liczbę osób zdiagnozowanych, z objawami choroby, wskazaną przez ekspertów klinicznych (██████████). Obecnie grupa ta przyjmuje jedynie leczenie objawowe, którego koszt oszacowano na 18,1 tys. PLN (6,0 tys. PLN – 45,3 tys. PLN). U części pacjentów z analizowanej populacji (██████████) wykonany zostanie przeszczep, którego koszt wynosi 240,9 tys. PLN. Pacjenci, u których został wykonany przeszczep generują dodatkowo koszt leczenia immunosupresyjnego w kolejnych latach po przeszczepie, który wynosi 6,3 tys. PLN rocznie.

Obecnie tafamidis nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem równy 0 PLN.

8.3. Wydatki całkowite i inkrementalne

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia). Przyjmując założenia opisane we wcześniejszych rozdziałach oszacowano koszt całkowity leczenia docelowej populacji pacjentów w scenariuszu „istniejącym” oraz „nowym” w latach 2019-2020, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2019 r. Wyniki zostały wyrażone w wartościach bezwzględnych oraz jako procentowa zmiana względem scenariusza istniejącego.

Przedstawiono wyniki scenariusza najbardziej prawdopodobnego, uwzględniającego realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego.

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych.

Tabela 28 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego; z oraz bez uwzględnienia RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Koszt leku Vyndaqel®* z RSS	████	████	████████	████████	████████	████████
Koszt leku Vyndaqel®* bez RSS	████	████	████████	████████	████████	████████
Koszt leczenia objawowego	24 125,41	20 767,76	24 125,41	20 767,76	0,00	0,00
Koszt diagnostyki i monitorowania	████	████	████	████	████	████
Koszt przeszczepu	0,00	481 867,23	0,00	481 867,23	0,00	0,00
Całkowite wydatki z RSS	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Całkowite wydatki bez RSS	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego z RSS					████████	████████%
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego bez RSS					████████	████████

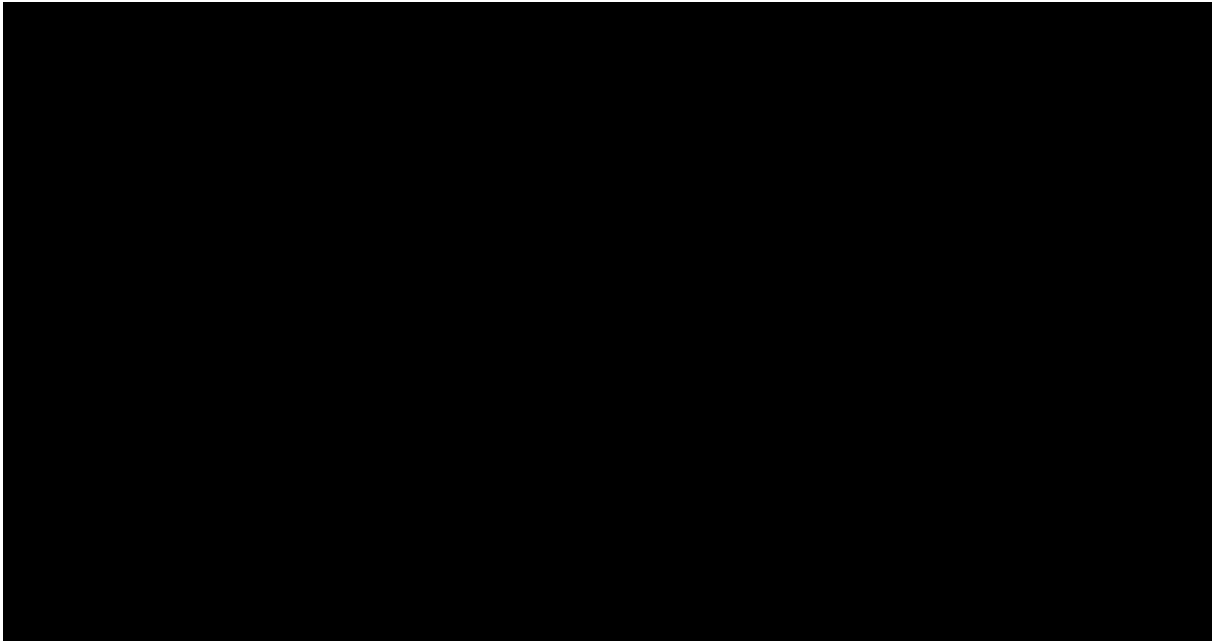
* składowa wydatków stanowiąca refundację ceny wnioskowanej technologii

Całkowite roczne nakłady finansowe płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej w scenariuszu „istniejącym” szacuje się na poziomie [REDACTED]. W scenariuszu „nowym” łączne koszty w kolejnych latach kształtują się na poziomie równym odpowiednio [REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji tafamidisu (leku Vyndaqel[®], 20 mg) w ramach programu lekowego od stycznia 2019 r., wydatki płatnika publicznego zwiększą się o [REDACTED]

[REDACTED] Skalkulowane wydatki wynikające z refundacji tafamidisu będą zauważalne w rzeczywistej praktyce.





8.4. Analiza scenariuszy skrajnych

Analizę przeprowadzono dodatkowo w przypadku realizacji scenariuszy skrajnych, zbudowanych w oparciu o liczebność populacji docelowej dla analizy podstawowej (por. rozdział 7.2). Uwzględniono następujące scenariusze:

- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków płatnika publicznego (NFZ), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów z analizowanej populacji, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniach scenariusza minimalnego i maksymalnego oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) inkrementalnych dla założeń przyjętych w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 29 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego – scenariusz minimalny; z oraz bez uwzględnienia RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Koszt leku Vyndaqel®* z RSS	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia objawowego	6 031,35	4 153,55	6 031,35	4 153,55	0,00	0,00
Koszt diagnostyki i monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt przeszczepu	0,00	120 466,81	0,00	120 466,81	0,00	0,00
Całkowite wydatki z RSS	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego z RSS					██████████	██████████
██████████					██████████	██████████

Tabela 30 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego – scenariusz maksymalny; z oraz bez uwzględnienia RSS

Parametr	Scenariusz „istniejący” [PLN]		Scenariusz „nowy” [PLN]		Wydatki (+)/ oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.	Rok 1.	Rok 2.
Koszt leku Vyndaqel®* z RSS	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt leczenia objawowego	51 266,49	39 458,75	51 266,49	39 458,75	0,00	0,00
Koszt diagnostyki i monitorowania	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt przeszczepu	0,00	1 023 967,86	0,00	1 023 967,86	0,00	0,00
Całkowite wydatki z RSS	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zmiana całkowitych wydatków w stosunku do scenariusza istniejącego z RSS					██████████	██████████
██████████					██████████	██████████

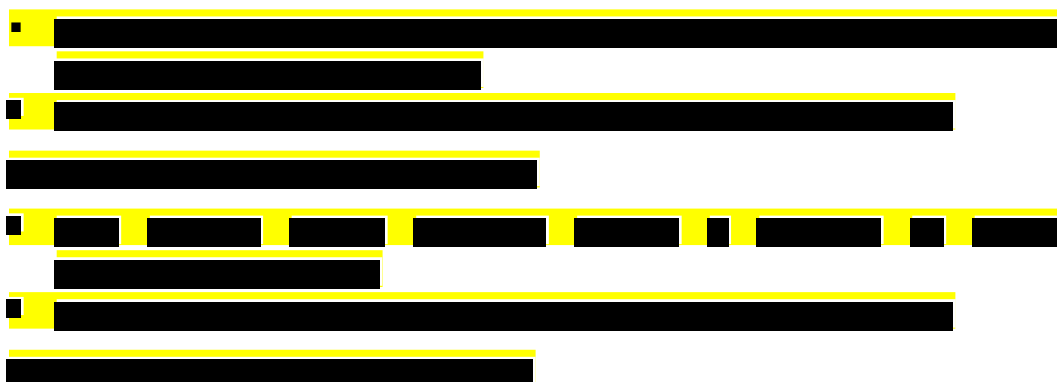
Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym z perspektywy NFZ w latach analizy prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:



Scenariusz maksymalny

W scenariuszu maksymalnym z perspektywy NFZ w latach analizy prognozowany jest wzrost łącznych nakładów o:



8.5. Analiza zużytych zasobów

W tabeli poniżej przedstawiono zużycie najważniejszych zasobów, tj. produktu Vyndaqel® (tafamidis), w ramach scenariusza nowego (zużycie w ramach scenariusza istniejącego wynosi 0).

Tabela 31 Zużycie zasobów w ramach scenariusza nowego

Wariant	Liczba mg tafamidisu	
	Rok 1.	Rok 2.
Minimalny	7 305,00	3 652,50
Prawdopodobny	29 220,00	21 915,00
Maksymalny	62 092,50	38 351,25

8.6. Analiza wrażliwości

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej.

8.6.1. Założenia

W ramach analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy podstawowej:

- odsetek chorych kontynuujących leczenie: minimalna i maksymalna wartość równa odpowiednio [redacted]
- liczba nowych rozpoznań rocznie: minimalna i maksymalna wartość równa odpowiednio [redacted]
- odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu: z uwagi na fakt, że wartość ww. parametru została określona na podstawie odpowiedzi ekspertów, w ramach analizy wrażliwości przyjęto maksymalny możliwy zakres, tj. wartość minimalną równą 0% oraz maksymalną równą 100%;
- czas do przeszczepu: minimalna i maksymalna wartość równa odpowiednio 0,5 roku i 2 lata lub więcej, na podstawie danych Poltransplant oraz [23] (por. rozdział 7.4.3.);
- odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP: minimalna i maksymalna wartość równa odpowiednio 47,5% i 83,9%, na podstawie [20, 43] (por. rozdział 7.1.);
- koszt leczenia objawowego w roku 1. oraz w roku 2.: wartość minimalna równa 0 PLN (brak kosztów leczenia objawowego), wartość maksymalna równa sumie kosztów leczenia poszczególnych objawów w miejsce wartości średniej.

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 32 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Chorzy kontynuujący leczenie	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych
Liczba nowych rozpoznań rocznie	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowej /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Odsetek pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu			Opinia ekspertów klinicznych; w ramach analizy wrażliwości przyjęto maksymalny możliwy zakres
Czas do przeszczepu	1 rok	Min: 0,5 roku Max: 2 lata lub więcej	Opinia ekspertów w ramach analizy podstawowej; w ramach analizy wrażliwości dane Poltransplant oraz [23]; por. rozdział 7.4.3.
Odsetek pacjentów w stadium I TTR-FAP		Min: 47,5% Max: 83,9%	Na podstawie [20, 43]; por. rozdział 7.2
Koszt leczenia objawowego (1 rok) (PLN)	6 031,35	Min: 0,0 Max: 42 219,46	Por. rozdział 7.4.2; w ramach analizy podstawowej średnia z kosztów leczenia
Koszt leczenia objawowego (2 rok) (PLN)	3 684,10	Min: 0,0 Max: 25 788,72	poszczególnych objawów, w ramach analizy wrażliwości, wartość maksymalna – suma; w ramach analizy wrażliwości, wartość minimalna – brak kosztów leczenia

8.6.2. Wyniki

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków z analizy podstawowej. Zmianę inkrementalnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przekraczającą 5% w stosunku do wartości z analizy podstawowej, zaobserwowano w przypadku zmiany (por. tabela poniżej):

- liczby nowodiagnostowanych pacjentów co roku,
- odsetka pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu (dotyczy roku 2. analizy),
- czasu do przeszczepu,
- odsetka pacjentów w stadium I TTR-FAP.

Tabela 33 Zestawienie wydatków inkrementalnych – analiza wrażliwości; z uwzględnieniem RSS

Parametr	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Koszt leczenia objawowego (1. rok)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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 34 Zestawienie wydatków inkrementalnych – analiza wrażliwości; bez uwzględnienia RSS

Parametr	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]				[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

Czas do przeszczepu	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

8.7. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [52], w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną.

9. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Założono finansowanie leku *Vyndaqel*[®] (tafamidis) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w stadium I objawowej polineuropatii, w ramach programu lekowego (lek dostępny wyłącznie w lecznictwie zamkniętym).

Refundacja leku *Vyndaqel*[®] nie spowoduje istotnych konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia. Nie spowoduje również konieczności dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

10. Aspekty etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja o finansowaniu leku *Vyndaqel*[®] nie wpłynie na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujących ten lek.

TTR-FAP jest chorobą szybko postępującą, mimo początkowo łagodnych objawów. Przewidywana długość życia u chorych niepoddanych leczeniu wynosi 9-13 lat od momentu wystąpienia pierwszych objawów. Upośledzenie spowodowane przez chorobę, nawet po przeszczepieniu wątroby, zwykle jest nieodwracalne. Objawy postępującej polineuropatii czuciowo-ruchowo-autonomicznej i zajęcie narządów wewnętrznych wynikają z odkładania się pozakomórkowo zmutowanej cząsteczki TTR w postaci amyloidu. TTR-FAP istotnie obniża jakość życia pacjentów. Na obniżenie jakości życia wpływa między innymi stopniowa utrata możliwości poruszania się i sprawności fizycznej. Chory przestaje poruszać się o własnych siłach, aż wreszcie wymaga całodobowej opieki. Objawy choroby pojawiają się w wieku dorosłym i stopniowo prowadzą do wyniszczenia pacjenta i w konsekwencji - zgonu. Na negatywne postrzeganie choroby wpływają również zaburzenia ze strony układu autonomicznego. Występujące na przemian zaparcia i biegunki, zaburzenia łaknienia, nudności to wczesne objawy ze strony układu autonomicznego, w późniejszym okresie mogą one przybierać postać trudności w oddawaniu moczu, zatrzymania lub nietrzymania moczu oraz niedociśnienia ortostatycznego. Najlepsze rokowania mają chorzy w I stadium TTR-FAP, a w bardziej zaawansowanych stadiach przeszczepienie narządu nie jest zalecane.

Tafamidis stosuje się w celu opóźnienia uszkodzenia nerwów wywołanego amyloidozą transtyretynową – chorobą dziedziczną objawiającą się odkładaniem włókien zwanych amyloidami w tkankach w całym organizmie, w tym w okolicy nerwów. Lek stosuje się u dorosłych pacjentów z początkową fazą choroby układu nerwowego (I stadium TTR-FAP) [25]. Tafamidis znacząco hamuje rozwój choroby, pozwalając jednocześnie w czasie oczekiwania na przeszczepienie utrzymać stan zdrowia chorego umożliwiając przeprowadzenie tej procedury. Jest jedynym zarejestrowanym w Europie lekiem stosowanym w leczeniu TTR-FAP, a zatem jedyną dostępną dla pacjentów alternatywą w okresie oczekiwania na przeszczepienie wątroby.

Polska jest jednym z krajów, gdzie u pacjentów z TTR-FAP produkt *Vyndaqel*[®] nie jest finansowany ze środków publicznych (tafamidis jest aktualnie refundowany w 15 krajach europejskich).

Raport Uczelni Łazarskiego „Choroby rzadkie w Polsce” wskazuje, że choroby rzadkie nie budzą podobnego poziomu zainteresowania w środowiskach medycznych i naukowych, ani tym bardziej wśród opinii publicznej, co

powszechne choroby, które dotyczą milionów ludzi. Większość rzadkich schorzeń otrzymuje niewiele uwagi, ponieważ liczba cierpiących na nie pacjentów jest niewielka. Z tego powodu wiedza na ich temat jest ograniczona nawet wśród lekarzy specjalistów, a cierpiący na nie pacjenci doświadczają szczególnych trudności w dostępie do diagnostyki i leczenia [26]. Obecnie w Polsce leki sieroce (do których należy *Vyndaqel*[®]) wykorzystywane przy leczeniu chorób rzadkich konkurują z lekami stosowanymi przy powszechnych schorzeniach na takich samych warunkach refundacyjnych.

Z kolei Unia Europejska, kierując się troską o to, by zapewnić pacjentom z chorobami rzadkimi równe szanse w dostępie, zakresie i jakości świadczeń zdrowotnych w porównaniu do chorób powszechnie występujących, podjęła szereg inicjatyw mających poprawić sytuację tych chorych. Ważnym krokiem były zalecenia Rady UE, w których wezwano kraje członkowskie do opracowania narodowych strategii dla chorób rzadkich.

Polska jest obecnie jednym z ostatnich krajów Unii Europejskiej, które takiej strategii nie przyjęły, pomimo tego, że w roku 2012 pod patronatem Zespołu ds. chorób rzadkich przy Ministrze Zdrowia został wypracowany projekt Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich. Co prawda w ramach systemu ochrony zdrowia wypracowywane są pojedyncze rozwiązania skierowane do wąsko zdefiniowanych grup pacjentów, to jednak nadal brakuje szerszego, systemowego spojrzenia na problemy pacjentów i ich rodzin, które pozwoliłoby objąć chorych bardziej kompleksową i skuteczniejszą opieką.

Pomimo braku nowelizacji ustawy refundacyjnej, obserwujemy zmianę podejścia Ministerstwa Zdrowia do leczenia chorób rzadkich i ultraradkich, czego przykładem jest refundacja w Polsce jednego z najdroższych leków świata tj. leku sierocego *Soliris*[®] (ekulizumab) - wg szacunków Ministerstwa Zdrowia wynika, że w pierwszym roku z terapii skorzysta kilkoro dzieci⁵.

Podobną sytuację mamy w przypadku analizowanego problemu decyzyjnego, gdzie liczba chorych w Polsce aktualnie kwalifikująca się do leczenia tafamidisem to 3 osoby. A zatem, konsekwencje budżetowe tej refundacji nie będą takie, jak w przypadku chorób o dużym rozpowszechnieniu. Refundacja dla produktu *Vyndaqel*[®] pozwoli na uzyskanie dostępu do skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej pacjentom z ultraradką chorobą.

⁵ <http://www.medexpress.pl/jeden-z-najdrozszych-lekow-swiata-refundowany-w-polsce/69037>

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia stosowana jest w chorobie ultraradkiej.
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	W chwili obecnej, u pacjentów z analizowanej populacji stosowane jest wyłącznie leczenie objawowe.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne , w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie tafamidisu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie uruchomienia i realizacji programu lekowego oraz zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ).
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leczenie powinno być rozpoczynane i kontynuowane pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z transtyretynową polineuropatią amyloidową.
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

11. Ograniczenia

W analizie, koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych uznano za pomijalnie małe ze względu na łagodne i umiarkowane objawy oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych. Faktem popierającym brak uwzględnienia kosztów występowania zdarzeń niepożądanych jest wzięcie pod uwagę w analizie kosztów leczenia objawowego, które wpływa na łagodzenie symptomów pojawiających się zdarzeń niepożądanych, a co za tym idzie także trudność wyodrębnienia kosztów zdarzeń niepożądanych spośród kosztów leczenia objawowego.

Koszt leczenia objawowego przyjęto jako średnią kosztów wszystkich terapii stosowanych w łagodzeniu objawów wymienionych w rozdziale 7.4.2, w związku z brakiem danych o odsetkach chorych, którzy mają poszczególne objawy. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz zakładający brak kosztów leczenia objawowego oraz uwzględniono maksymalne koszty ww. leczenia, równe sumie kosztów leczenia poszczególnych objawów – wykazano brak wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy.

Zabiegi i terapie stosowane w ramach leczenia objawowego, uwzględnione w analizie, nie pokrywają się w pełni z tymi przedstawionymi w Analizie klinicznej, które określone zostały na podstawie referencyjnego badania klinicznego. Leki wskazane w referencyjnym badaniu klinicznym, to wszystkie substancje które były przyjmowane przez pacjentów uczestniczących w tym badaniu. Nie jest wiadome, czy wszystkie te leki przyjmowane były z powodu objawów wynikających z TTR-FAP. U części pacjentów mogły występować choroby współistniejące, niewynikające z TTR-FAP, które wymagały specyficznego leczenia. Z tego względu, w analizie wpływu na budżet uwzględniono leczenie objawowe zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce oraz wskazane w wytycznych *Ando 2013* [5].

TTR-FAP to choroba ultraradka, stąd brak jest danych epidemiologicznych dla Polski. W związku z powyższym, populację chorych na amyloidozę transtyretynową w stadium I objawowej polineuropatii określono na podstawie ankiet wypełnionych przez dwóch ekspertów.

12. Wnioski końcowe

Podjęcie decyzji o finansowaniu leku Vyndaqel® (tafamidis) w ramach programu lekowego, umożliwi pacjentom dostęp do leczenia farmakologicznego amyloidozy transtyretynowej w stadium I objawowej polineuropatii. W chwili obecnej pacjenci z analizowanej populacji otrzymują wyłącznie leczenie objawowe; brak jest aktywnego leczenia farmakologicznego w tej grupie chorych.

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariantcie podstawowym [REDAKOWANE]. Założono, że wszyscy ww. pacjenci kwalifikują się do leczenia refundowanym tafamidisem. Realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje zwiększenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, które wynika z kosztu refundacji wnioskowanej technologii.

Tafamidis jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu choroby ultraradkiej, tj. amyloidozy transtyretynowej w stadium I objawowej polineuropatii, w której brak jest alternatywny terapeutycznej poza leczeniem objawowym.

13. Załączniki

13.1. Ocena zgodności analizy wpływu na budżet z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy wpływu na budżet podmiotu do finansowania świadczeń ze środków publicznych z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [45].

Parametr		Komentarz	
BIA zawiera (§ 6. Ust. 1)			
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ▪ docelowej, wskazanej we wniosku; ▪ w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana. 	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 7.3 Rozdział 7.3 Rozdział 7.3
2.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 7.3
3.	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.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 8.2
4.	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, MZ nie wyda decyzji o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 8.3
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 MZ wyda decyzję o objęciu refundacją.	<input checked="" type="checkbox"/>	Rozdział 8.3

Parametr		Komentarz
6.	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, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii;	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.3
7.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 8.4
8.	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.	<input checked="" type="checkbox"/> Od Tabela 7 do Tabela 26
9.	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, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu.	<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.6, Rozdział 7
10.	Dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie 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.	<input checked="" type="checkbox"/> Plik <i>NUEVO_AE_BIA_Vyndaqel.xlsm</i>
Oszacowań, o których mowa w pkt. 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, dokonuje się w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet. (§ 6. Ust. 2)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.3, Rozdział 8.3, Rozdział 8.4
Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w pkt. 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. (§ 6. Ust. 3)		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania, o których mowa w pkt. 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt. 4 i 5, powinny być przedstawione w następujących wariantach (§ 6. Ust. 4):		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
▪ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu RS;		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
▪ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu RS).		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy
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 (§ 6. Ust. 5)		<input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 6.6
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 (tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności) i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (dopuszcza się tworzenie wspólnej grupy limitowej, w przypadku, gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków). (§ 6. Ust. 6)		<input type="checkbox"/> Nie dotyczy

Parametr	Komentarz
<p>Analiza musi zawierać:</p> <p>1) dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; (§ 8. Ust. 1)</p> <p>2) wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii. (§ 8. Ust. 2)</p>	<p>Rozdział 16</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rozdział 16, Rozdział 2 [34]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Nazwiska ekspertów dostępne na życzenie</p>

13.2. Strategie wyszukiwania badań epidemiologicznych

Tabela 35 Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych w bazie PubMed (data 05.03.2018 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Search "Prevalence"[Mesh]	247 799
#2	Search prevalence	2 377 238
#3	Search incidence	2 535 265
#4	Search "Incidence"[Mesh]	226 486
#5	Search "Epidemiology"[Mesh]	24 588
#6	Search Epidemiology	2 135 332
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	2 759 526
#8	Search amyloid	80 974
#9	Search amyloidoses	28 051
#10	Search "Amyloidosis, Familial"[Mesh]	1 387
#11	Search amyloidosis	27 804
#12	#8 or #9 or #10 or #11	94 464
#13	Search transthyretin	8 149
#14	Search TTR-FAP	81
#15	Search "Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related" [Supplementary Concept]	254
#16	#12 and #13	2 825
#17	#14 or #15 or #16	2 825

#18	#7 and #17	339
-----	------------	-----

14. Spis tabel

Tabela 1 Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
Tabela 2 Kryteria kwalifikacji do wspólnej lub nowej grupy limitowej zgodnie z art. 15 ustawy [52]	14
Tabela 3 Liczba osób ze zdiagnozowaną TTR-FAP w wybranych państwach europejskich [2], [39].....	16
Tabela 4 Podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia TTR-FAP na podstawie przeglądu systematycznego Schmidt 2017 [47].....	17
Tabela 5 Oszacowanie populacji, w której technologia wnioskowana może być zastosowana [24, 47].....	18
Tabela 6 Całkowita liczba chorych, u których oceniana technologia może być zastosowana [20, 24, 43, 47].....	18
Tabela 7 Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oraz populacji, w której wnioskowana technologia może być stosowana	20
Tabela 8 Udziały w rynku w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym technologii wnioskowanej i komparatora w kolejnych latach analizy	21
Tabela 9 Liczba pacjentów leczonych uwzględnionymi technologiami w porównywanych scenariuszach	21
Tabela 10 Kalkulacja ceny hurtowej brutto leku Vyndaqel®.....	23
Tabela 11 Koszt leku w analizowanym wskazaniu uwzględniony w analizie	23
Tabela 12 Leczenie objawowe stosowane w przebiegu amyloidozy transtyretynowej u chorych w stadium I objawowej polineuropatii; opracowanie własne na podstawie [5].	25
Tabela 13 Koszty związane z wszczepieniem rozrusznika serca w ramach grupy JGP E31 [54]	26
Tabela 14 Koszty związane z zabiegiem chirurgicznym zespołu cieśni nadgarstka [54].....	28
Tabela 15 Koszt zabiegów w leczeniu amyloidozy oczu [54].....	30
Tabela 16 Dawkowanie takrolimusu i cyklosporyny stosowanych w terapii immunosupresyjnej po przeszczepie wątroby [6, 27, 40].....	32
Tabela 17 Koszt leczenia immunosupresyjnego	33
Tabela 18 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w cyklu; perspektywa płatnika publicznego.....	34
Tabela 19 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby w warunkach szpitalnych [54, 40]	34
Tabela 20 Koszt leczenia ostrego odrzucenia wątroby – podsumowanie	35
Tabela 21 Koszt przeszczepienia wątroby z perspektywy płatnika publicznego – podsumowanie.....	36
Tabela 22 Koszt diagnostyki – perspektywa płatnika publicznego	38
Tabela 23 Koszt monitorowania raz na 180 dni – perspektywa płatnika publicznego.....	39
Tabela 24 Koszt monitorowania raz na 365 dni – perspektywa płatnika publicznego.....	39
Tabela 25 Zestawienie kosztów jednostkowych w cyklu w porównywanych scenariuszach.....	39
Tabela 26 Podsumowanie danych wejściowych.....	40
Tabela 27 Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych latach horyzontu czasowego	42
Tabela 28 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego; z oraz bez uwzględnienia RSS.....	44
Tabela 29 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego – scenariusz minimalny; z oraz bez uwzględnienia RSS	47
Tabela 30 Zestawienie wydatków całkowitych i inkrementalnych, perspektywa płatnika publicznego – scenariusz maksymalny; z oraz bez uwzględnienia RSS.....	48

Tabela 31 Zużycie zasobów w ramach scenariusza nowego	49
Tabela 32 Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów	50
Tabela 33 Zestawienie wydatków inkrementalnych – analiza wrażliwości; z uwzględnieniem RSS	52
Tabela 34 Zestawienie wydatków inkrementalnych – analiza wrażliwości; bez uwzględnienia RSS	53
Tabela 35 Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych w bazie <i>PubMed</i> (data 05.03.2018 r.)	65

15. Spis diagramów i wykresów

Diagram 1 Zarys ogólnych założeń scenariusza “istniejącego” i scenariusza “nowego”	11
Wykres 1 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ; z uwzględnieniem RSS	45
Wykres 2 Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ; bez uwzględnienia RSS	46

16. Referencje

1. Abouljoud MS, Brown KA, May E, et al. Cost-effective management of acute rejection in liver transplant recipients: a managed care perspective, *Transplantation Proceedings* 1997, 19 (1-2): 1557-1559.
2. Adams D, Suhr OB., Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016, 29(suppl 1):S14-S26.
3. Adams D, Théaudin M, Cauquil C, et al. FAP Neuropathy and Emerging Treatments. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014, 14 (435).
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf.
5. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*, 2013, 8 31.
6. ATC/DDD Index 2016 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatni dostęp 02.03.2018 r.)
7. Body Surface Area, <http://www.medcalc.com/body.html> (ostatni dostęp: 02.03.2018 r.).
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Euthyrox N® (lewotyroksyna).
9. Charakterystyką Produktu Leczniczego Uroflow® (tolterodin).
10. Charakterystyką Produktu Leczniczego Vesicare® (solifenacyna).
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polpharma.
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cortineff® (fludrokortyzon).
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Loperamid WZF® (loperamid).
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lotensin® (benazepryl).
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opacorden® (amiodaron).
16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Polferon® (propafenon).
17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyndaqel® (tafamidis).
18. Charakterystyki Produktu Leczniczego Valcyte® (walgancyklowir).
19. Coelho T, Maia L, Da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: A randomized, controlled trial, *Neurology* 2012, 79 (8): 785-792.
20. Coelho T, Vinik A, Vinik EJ, et al. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2017, 55:323-32.
21. Coutinho P, Lima JL, Barbosa AR. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases (W: Glenner G.G., Costa P.P., Freitas F., *Amyloid and Amyloidosis*, Excerpta Medica, Amsterdam 1980).

22. Egospodarka, przetargi, http://www.przetargi.egospodarka.pl/6874_Dostawa-leku-Thymoglobulina_2008_2.html (ostatni dostęp: 02.03.2018 r.).
23. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*, 2015, 99(9):1847-54.
24. Główny Urząd Statystyczny, Prognoza ludności na lata 2014-2050 - Polska, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Prognoza.aspx> (ostatni dostęp: 02.03.2018 r.).
25. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002294/WC500117861.pdf
26. https://www.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/dokumenty/instituty/Choroby_rzadkie_w_Polsce_Stan_obecny_i_perspektywy.pdf
27. Indeks Leków Medycyny Praktycznej, www.mp.pl, (ostatni dostęp: 02.03.2018 r.).
28. Ines M, Coelho T, Conceicao I, et al. Prevalence of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal. *Value in Health* 2015, 18:A662.
29. Kato-Motozaki Y, Ono K, Shima K, et al. Epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in Japan: Identification of a novel endemic Focus. *Journal of the Neurological Sciences* 2008, 270:133-40.
30. Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl (ostatni dostęp: 02.03.2018 r.)
31. Mazzeo A, Russo M, Di Bella G, et al. Transthyretin-Related Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR-FAP): A Single-Center Experience in Sicily, an Italian Endemic Area. *Journal of Neuromuscular Diseases* 2015, S39-S48.
32. Mehta S, McIntyre A, Dijkers M, et al. Gabapentinoids are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014, S0003-9993 (14): 00441-00449.
33. National Health Service, Zalecenia w sprawie leczenia hipoglikemii w Polsce http://www.nhs.uk/translationpolish/documents/hypoglycaemia_polish_final.pdf (ostatni dostęp: 02.03.2018 r.).
34. NUEVO HTA. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie. Kraków 2018 r.r.
35. NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej tafamidisu (Vyndaqel®) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
36. NUEVOHTA. Analiza ekonomiczna tafamidisu (Vyndaqel®) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
37. NUEVOHTA. Analiza problemu decyzyjnego dla tafamidisu (Vyndaqel®) w leczeniu amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów w 1. stopniu (stadium) objawowej polineuropatii. Kraków 2018 (praca niepublikowana).
38. 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).

39. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(Supp1):S3-13.
40. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, grudzień 2016.
41. *Poltransplant. Biuletyn Informacyjny*. Nr 1(25), maj 2017 r.
42. Projekt programu lekowego „LECZENIE RODZINNEJ TRANSTYRETYNOWEJ POLINEUROPATII AMYLOIDOWEJ (TTR-FAP)”.
43. Reines JB, Vera TR, Martin MU, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llatzer Hospital descriptive study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:29.
44. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. 2017 poz. 1061).
45. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
46. Rozpoznawanie Rodzinnej Transtyretynowej Polineuropatii Amyloidowej TTR-FAP <http://www.amyloidoza.pl/> (ostatni dostęp: 02.03.2018 r.).
47. Schmidt H, Cruz MW, Botteman MF, et al. Global epidemiology of transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a systematic review. *Amyloid* 2017, 24(supp1):111-112.
48. Schmidt H, Waddington-Cruz M, Botteman M, et al. Global Prevalence Estimates of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy (ATTR-FAP): A Systematic Review and Projections. *Value in Health* 2016, 19:A601.
49. Statystyka JGP Narodowego Funduszu Zdrowia. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx> (ostatni dostęp: 02.03.2018 r.).
50. Szczeklik A. *Interna Szczeklika* 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
51. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, et al. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(Supp2):ii5:ii21.
52. 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.
53. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
54. Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
55. Zarządzenie Nr 99/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenia w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.

