



**Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego
decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania
produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu
dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości
aplastycznej**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Wersja 1.01

Kraków, maj 2019

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

<p>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792</p>	
<p>Autorzy analizy wpływu na system ochrony zdrowia</p>	<p>Imię i nazwisko</p>	<p>Wkład pracy</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</p>	<p>Novartis Poland Sp. z o.o. Marynarska 15 02-674 Warszawa</p>	
<p>Konflikt interesów</p>	<p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA</p>	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	7
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	11
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	15
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	15
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	16
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	18
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	24
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	24
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	27
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	28
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	31
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	31
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	31
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	34
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	39
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	41
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	41
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	41
8. OGRANICZENIA ANALIZY	42
9. DYSKUSJA	43
10. WNIOSKI KOŃCOWE	44
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ	45
12. BIBLIOGRAFIA	46
13. SPIS TABEL	51
14. SPIS RYSUNKÓW	52
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	53

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AA	ang. <i>Aplastic Anemia</i> ; Niedokrwistość aplastyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
cITP	ang. <i>Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura</i> ; Przewlekła małopłytkowość immunologiczna
ELT	Eltrombopag (produkt leczniczy Revolade®)
G-CSF	ang. <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> ; Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
SAA	ang. <i>Severe Aplastic Anemia</i> ; Ciężka niedokrwistość aplastyczna
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- I. Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach programu lekowego.

- II. Przeprowadzono wielokierunkową ocenę liczebności populacji docelowej. Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba pacjentów z SAA rozpoczynająca leczenie eltrombopagiem w proponowanym programie lekowym [REDACTED]

- III. W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny produktu leczniczego Revolade® stosowanego w analizowanym wskazaniu wyniosą:
[REDACTED]

- IV. Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w leczeniu niedokrwistości aplastycznej wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych wynoszących:
[REDACTED]

- V. Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Revolade® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne. Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni możliwość stosowania jedynej opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają możliwości stosowania żadnej innej opcji terapeutycznej – wnioskowana technologia stanowi więc odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne pacjentów z analizowanej populacji, przy jednocześnie [REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.



[Redacted content]

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach programu lekowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (ang. *Severe Aplastic Anaemia, SAA*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Revolade® z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *Best Supportive Care, BSC*) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej najlepszej opieki wspomagającej (analiza podstawowa) lub stosowaniem hipotetycznego komparatora, dla którego odnaleziono dane dotyczące skuteczności klinicznej, tj. danazolu z najlepszą opieką wspomagającą (analiza wrażliwości) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie odpowiedzi na leczenie i indukowanych leczeniem modyfikacji zużycia zasobów medycznych uwzględnionych w ramach BSC [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

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

W chwili obecnej pacjent z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii.

Uwzględniono

[REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1172.0, Eltrombopag”, w której wnioskowana technologia jest objęta refundacją przy stosowaniu w leczeniu przewlekłej małopłytkowości

immunologicznej. Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny wielkości populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny („średni”), wariant „minimalny” i wariant „maksymalny”.

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

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu: najnowszych informacji dotyczących zapadalności na anemię aplastyczną w Europie [98] i estymacji przeprowadzonych przez analityków AOTMiT w raporcie [56].

W ramach analizy podjęto również próbę estymacji chorobowości stanu klinicznego wskazanego we Wniosku w ramach modelowania farmakoepidemiologicznego na podstawie danych dotyczących zapadalności.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [104].

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

WYNIKI I WNIOSKI

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba pacjentów z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej rozpoczynająca leczenie eltrombopagiem w proponowanym programie lekowym wyniesie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej będzie związane [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Największy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku:

- zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów stosujących eltrombopag (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -12% do +188%);
- uwzględnienia skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii na podstawie badania Lengline 2018 [79] (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od +15% do +20%);
- uwzględnienia zakresu zmienności dawki podtrzymującej eltrombopagu (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -24% do +12%).

Maksymalny wzrost wydatków [REDACTED]

[REDACTED]

Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Revolade® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni możliwość stosowania jedynej opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają możliwości stosowania żadnej innej opcji terapeutycznej – wnioskowana technologia stanowi więc odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne pacjentów z analizowanej populacji przy jednocześnie [REDACTED]

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach programu lekowego.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej (ang. *Severe Aplastic Anaemia, SAA*), u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Revolade® z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *Best Supportive Care, BSC*) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej najlepszej opieki wspomagającej (analiza podstawowa) lub stosowaniem hipotetycznego komparatora, dla którego odnaleziono dane dotyczące skuteczności klinicznej, tj. danazolu z najlepszą opieką wspomagającą (analiza wrażliwości) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie odpowiedzi na leczenie i indukowanych leczeniem modyfikacji zużycia zasobów medycznych uwzględnionych w ramach BSC [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia
2. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet



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

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii. W scenariuszu istniejącym założono brak leczenia przyczynowego.

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [104].

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

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

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

W związku z pozytywnym rozpatrzeniem indywidualnych wniosków dotyczących ratunkowego dostępu do wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, na wezwanie Ministra Zdrowia w ramach procedury zgodnej z zapisami art. 47f ust 4 ustawy [31],

firma Novartis Poland Sp. z o.o. wnioskuję o rozszerzenie wskazań objętych refundacją produktu leczniczego Revolade® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego dla pacjentów z ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej [40].

Wnioskowana technologia jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w innym wskazaniu – w leczeniu chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (programy lekowe B.97. „Leczenie dorosłych chorych na pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)” i B.98. „Leczenie pediatrycznych chorych na przewlekłą pierwotną małopłytkowość immunologiczną (ICD-10 D69.3)”) [37].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1172.0, Eltrombopag”, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do rozszerzenia zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii objętych refundacją. Na tej podstawie refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

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

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Revolade® do istniejącej grupy limitowej.

Ustawowe kryteria kwalifikacji - art. 15 ust. 2 i 3 [30]	Aspekty związane z refundacją Revolade®
Ta sama nazwa międzynarodowa lub inna nazwa międzynarodowa, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania leków we wspólnej grupie	Spełnione dla grupy „1172.0, Eltrombopag”. Taka sama technologia [37]
Taki sam zakres wskazań objętych refundacją leków we wspólnej grupie	Niespełnione. Decyzja dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań dla refundowanej technologii
Podobna skuteczność leków we wspólnej grupie	Spełnione dla grupy „1172.0, Eltrombopag”. Taka sama technologia [37]
Droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – oddzielna grupa	Niespełnione dla grupy „1172.0, Eltrombopag”. Taka sama technologia [37]
Podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny pomimo odmiennych mechanizmów działania leków we wspólnej grupie	Niespełnione dla grupy „1172.0, Eltrombopag”. Taka sama technologia [37]

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

Tabela 2. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Revolade®
Substancja czynna	<i>Eltrombopagum</i>
Kod ATC	B02BX05 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	10 marca 2010 r.
Postać farmaceutyczna	tabletki
Zawartość opakowania	28 tabletek po 25 lub 50 mg
Kod(y) EAN	5909990748204, 5909990748235
Kategoria dostępności	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	istniejąca, „1172.0, Eltrombopag”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatny (art. 14 ustawy [30])

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie eltrombopagu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) w leczeniu chorych na SAA. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej najlepszej opieki wspomagającej (BSC) [40].

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

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem wnioskowanej technologii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie eltrombopagu w dawce początkowej 50 mg na dzień, która następnie mogła być zwiększana co 2 tygodnie o 50 mg do dawki podtrzymującej.

Wysokość dawki podtrzymującej określono na podstawie informacji z badania obserwacyjnego we Francji, Lengline 2018 [79]: mediana dawki wynosząca 150 mg/d z rozstępem kwartylnym wynoszącym 100 – 150 mg/d.

Do w/w danych dopasowano rozkład trójkątny [16] i na jego podstawie określono średnią dawkę wśród uczestników badania Lengline 2018 [79]. Średnia dawka określona na podstawie mediany przekształconej do mody (150 mg/g) i rozstępu kwartylnego wyniosła 133,3(3) mg/d. Wartość ta zbliżona była do wyników obliczeń uwzględniających rozkład dyskretny ze stałą dawką w poszczególnych przedziałach (od 128,13 do 137,50 mg/d; por. arkusz „Dane wejściowe” modelu dołączonego do opracowania) oraz informacjami dotyczącymi 25 pierwszych pacjentów włączonych do badania rejestracyjnego dla wnioskowanej technologii (24 z 25 pacjentów stosowało dawkę 150 mg/d) [64].

W opracowaniu uwzględniono stosowanie eltrombopagu przez co najmniej 16 tygodni do momentu rezygnacji z powodu sukcesu terapeutycznego (zgodnie z definicją uwzględnionych badań [78] lub [79]), braku odpowiedzi, utraty odpowiedzi lub zgonu.

Przedstawione powyżej aspekty zostały uwzględnione w ramach modelu ekonomicznego opisanego w Analizie ekonomicznej [104]. W ramach niniejszego opracowania wykorzystano wyniki tego modelu pod postacią średniego, rocznego zużycia wnioskowanej technologii w pierwszym i drugim roku od rozpoczęcia jej stosowania.

Dodatkowo ustalono, że po 12 i 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, stosowanie wnioskowanej technologii kontynuuje odpowiednio: 24,3% i 13,4% [104].

W ramach najlepszej opieki wspomagającej uwzględniono przetoczenia płytek krwi, przetoczenia czerwonych krwinek oraz stosowanie cyklosporyny. Wszystkie wymienione składniki BSC dozwolone były w badaniach oceniających skuteczność wnioskowanej technologii, których wyniki wykorzystano w niniejszym opracowaniu [78], [79]. Pominęto wykorzystanie innych składników BSC (np. G-CSF) ze względu na ich rzadkie występowanie w badaniach klinicznych.

Odsetek pacjentów wymagających przetoczeń i stosujących cyklosporynę określono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badania Desmond 2014 [78] w analizie podstawowej oraz badania Lengline 2018 [79] w analizie wrażliwości (dane dotyczące pacjentów z kohorty B badania Lengline 2018 [79]). Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 3. Składniki BSC.

	Desmond 2014 [78]	Lengline 2018 [79]
% pacjentów wymagających transfuzji czerwonych krwinek	37/43 = 86,0%	34/35 = 97,1%
% pacjentów wymagających transfuzji płytek krwi	39/43 = 90,7%	33/35 = 94,3%
% leczonych cyklosporyną	3/43 = 7,0%	20/35 = 57,1%

Konserwatywnie założono, że wszystkie przetoczenia komórek krwi odbywać się będą co 28 dni. Częstotliwość ta zbliżona jest do maksymalnego okresu między kolejnymi przetoczeniami obserwowanego wśród uczestników badania Desmond 2014 przed rozpoczęciem leczenia eltrombopagiem (dane zaczerpnięto z Charakterystyki produktu leczniczego [57]).

Z uwagi na brak innych informacji dotyczących liczby jednostek preparatów komórek krwi zużywanych podczas jednego przetoczenia, w opracowaniu uwzględniono informacje z badania Lengline 2018 [79], tj. zużycie 4 jednostek czerwonych krwinek oraz 3 jednostek płytek krwi podczas jednego przetoczenia.

Dawkowanie cyklosporyny określono na podstawie zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO (250 mg/d) [33].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

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

Proponowany sposób refundacji uwzględnia współpłacenie świadczeniobiorcy [30].

Co więcej wyniki analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [104] wskazują na nieistotny udział kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy w całkowitych kosztach medycznych pacjentów z analizowanej populacji.

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

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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

Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Revolade® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii). Założono objęcie refundacją wnioskowanej technologii i pierwsze wykorzystanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji na początku 2020 roku. Założono, że pierwszy rok analizy będzie obejmował cały 2020 rok.

Ustalono, że ze względu na charakter analizowanego problemu decyzyjnego obejmującego stosowanie leku sierociego (jedynego leku zarejestrowanego we wnioskowanym wskazaniu) wśród chorych z

ultraradką chorobą (zapadalność na poziomie do kilkunastu chorych rocznie [56]) moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko i na tej podstawie przyjęto, że będzie to okres pierwszych 2 lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Zasadność przyjęcia okresu wynoszącego co najmniej 2 lata potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Revolade® stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez 2 lata od decyzji Ministra Zdrowia.

Za przyjęciem krótkiego horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet przemawiają również aspekty dotyczące dostępności danych umożliwiających długi horyzont czasowy analizy. Ze względu na niską liczebność populacji docelowej brakuje w pełni wiarygodnych danych pozwalających przeprowadzić modelowanie populacyjne w dłuższym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu leczniczego Revolade® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono również ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania eltrombopagu w leczeniu SAA) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu SAA. W scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów – uwzględniono stosowanie samej najlepszej opieki wspomagającej w analizie podstawowej lub stosowanie danazolu z najlepszą opieką wspomagającą w ramach analizy wrażliwości [104].

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (od włączenia do obserwacji, tj. kwalifikacji do stosowania eltrombopagu, do końca horyzontu czasowego BIA).

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [104], w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między porównywanymi interwencjami w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji.

Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.

	Scenariusz istniejący (<i>status quo</i>)	Nowy scenariusz
Schematy leczenia	Tylko BSC (analiza podstawowa); Danazol + BSC (analiza wrażliwości)	Revolade® + BSC
Uwzględnione efekty leczenia	Tylko w analizie wrażliwości (danazol): indukcja odpowiedzi, zmniejszone ryzyko zgonu wśród odpowiadających pacjentów	Tylko w analizie wrażliwości (danazol): indukcja odpowiedzi, zmniejszone ryzyko zgonu wśród odpowiadających pacjentów, zmniejszone zużycie preparatów komórek krwi stosowanych w przetoczeniach
Stosowania wnioskowanej technologii w I linii	Przyjęto brak możliwości	Tak, zamiast komparatora
Inne różnice	Brak	

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*),
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),

- oszacowanie różnicy między w/w prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmują:

- dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych;
- pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. *Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura*; cITP) w wieku od 1 roku, którzy wykazują niedostateczną odpowiedź na inne sposoby leczenia (np. terapia kortykosteroidami, immunoglobulinami);
- dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C (WZW C) w celu leczenia małopłytkowości, gdy stopień małopłytkowości jest głównym czynnikiem uniemożliwiającym rozpoczęcie lub ograniczającym możliwości kontynuowania optymalnej terapii opartej na interferonie [57].

W chwili obecnej wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych we wskazaniu drugim [37]. Niniejszy problem decyzyjny dotyczy wyłącznie wskazania pierwszego.

W opracowaniu wykorzystano model Analizy ekonomicznej [104]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego wnioskowanej technologii - badania Desmond 2014 (średni wiek, 44,0 lata; odsetek kobiet, 44,2%) [78] w analizie podstawowej

oraz badania Lengline 2018 (średni wiek, 55,3 lata; odsetek kobiet, 37,1%) [79] w analizie wrażliwości.

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od momentu zastosowania pierwszej dawki eltrombopagu w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

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

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we Wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [104].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [104] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu: najnowszych informacji dotyczących zapadalności na niedokrwistość aplastyczną w Europie [98] i estymacji przeprowadzonych przez analityków AOTMiT w raporcie [56].

W ramach analizy podjęto również próbę estymacji chorobowości stanu klinicznego wskazanego we Wniosku w zakresie modelowania farmakoepidemiologicznego na podstawie danych dotyczących zapadalności.

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

2.5.2.1.1. § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3]

Nie są dostępne w pełni wiarygodne informacje na temat liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania eltrombopagu.

Produkt leczniczy Revolade® jest zarejestrowany do stosowania w trzech jednostkach chorobowych (SAA, cITP i WZW C) [57].

Liczebność populacji chorych z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną (cITP) kwalifikujących się do stosowania eltrombopagu określono na podstawie materiałów do zlecenia procedowanego przez

AOTMiT w 2017 roku [87]. Ustalono, że do stosowania eltrombopagu kwalifikuje się w Polsce około 500 chorych na cITP.

Liczebność populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C kwalifikujących się do stosowania eltrombopagu określono na podstawie estymacji tej liczebności przeprowadzonej dla warunków szkockich [103]. Liczebność populacji docelowej w Szkocji (74 pacjentów przy kryterium poziomu płytek krwi równym $\leq 50 \times 10^9/L$ i 138 pacjentów przy kryterium poziomu płytek krwi równym $\leq 75 \times 10^9/L$) odniesiono do populacji polskiej poprzez porównanie liczebności populacji ogólnej Polski (38 433 558) i Szkocji (5 404 700).

W ramach tych obliczeń ustalono, że w Polsce do leczenia eltrombopagiem może kwalifikować się od 526 ($\leq 50 \times 10^9/L$) do 981 ($\leq 75 \times 10^9/L$) chorych na WZW C, w zależności od kryterium określającego poziom płytek krwi przy kwalifikacji do leczenia [103].

Liczebność populacji chorych z analizowanej populacji została określono w sposób analogiczny jak w przypadku analizy wykonanej przez analityków AOTMiT w raporcie z 2018 roku [56]. Wykorzystując liczebność populacji generalnej Polski w 2018 roku [97], wskaźnik zapadalności na niedokrwistość aplastyczną określony dla Szwecji [98] oraz charakterystyki i wyniki zdrowotne leczenia chorych w Szwecji [98] określono liczbę chorych na ciężką postać niedokrwistości aplastycznej kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem każdego roku w Polsce. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

W ramach wariantów skrajnych uwzględniono 95% przedział ufności dla podanych parametrów. W przypadku proporcji uwzględniono rozkład beta.

Tabela 5. Obliczenia liczby pacjentów z poważną postacią niedokrwistości aplastycznej kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem w Polsce

Przedstawione obliczenia zgodne są z obliczeniami przeprowadzonymi przez analityków AOTMiT w raporcie z 2018 roku [56] z wyjątkiem wartości parametru określającego odsetek chorych kwalifikujących się do II linii leczenia. Analitycy AOTMiT uwzględnili wszystkie postępowania w ramach

II linii leczenia. W ramach niniejszego opracowania odsetek ten został określony z pominięciem pacjentów, u których w II linii leczenia przeprowadzana jest transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych.

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości, przy ocenie wartości parametrów określających odsetek dorosłych chorych i odsetek chorych na SAA uwzględniono również dane z badania Mahapatra 2015 (Tajwan) [86]. Niemniej jednak dane te dotyczą chorych z populacji azjatyckiej, w której obserwowana jest wyższa zapadalność na SAA niż w krajach europejskich [98].

Przedstawione dane dotyczą oceny liczebności populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania eltrombopagu w danym roku i uwzględniają wyłącznie nowe rozpoznania niedokrwistości aplastycznej w populacji polskiej. Teoretycznie możliwe jest zdarzenie, że w pierwszym roku realizacji proponowanego programu lekowego będą do niego włączani również pacjenci, u których rozpoznania niedokrwistości aplastycznej dokonano w latach poprzednich.

Aspekt ten jako wysoce nieprawdopodobny (pacjent nie zostanie bez leczenia przez tak długi okres; proponowane będą u niego terapie eksperymentalne lub alternatywne) i na tej podstawie został pominięty w obliczeniach przeprowadzonych przez analityków AOTMiT w raporcie z 2018 roku [56].

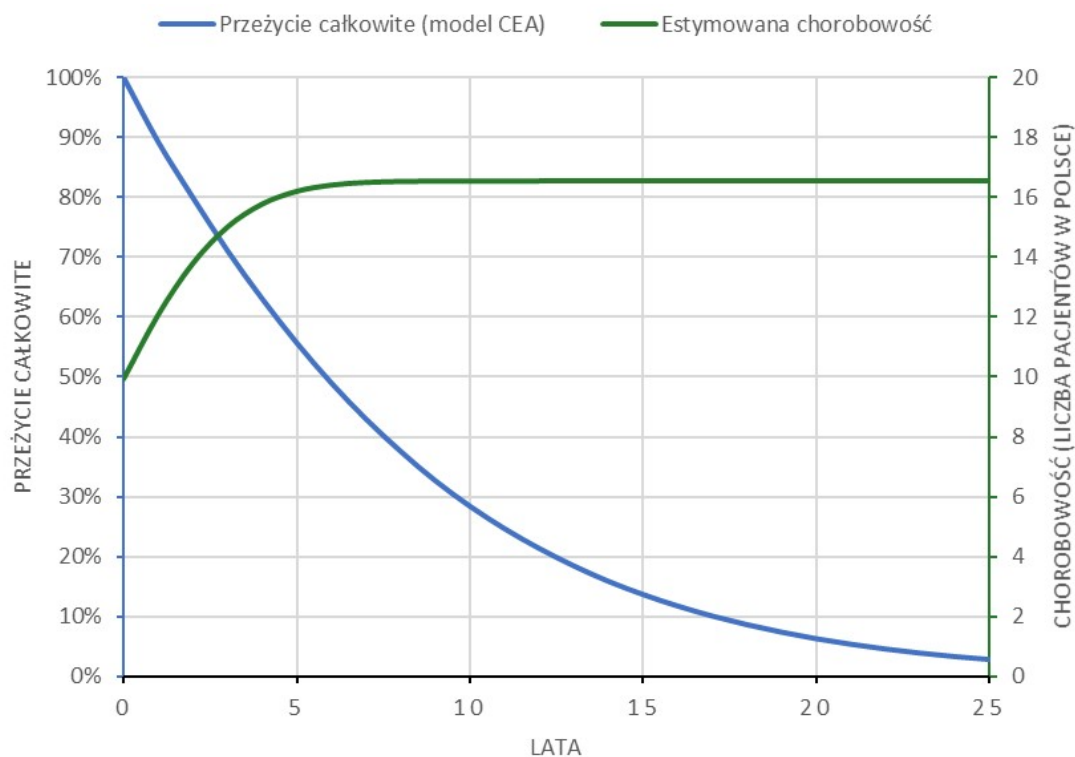
W ramach analizy wrażliwości podjęto próbę estymacji chorobowości stanu klinicznego wskazanego we Wniosku w postaci modelowania farmakoepidemiologicznego na podstawie danych dotyczących zapadalności.

Uwzględniono dane dotyczące przeżycia całkowitego chorego stosującego komparator z modelu Analizy ekonomicznej [104] oraz parametr określający prawdopodobieństwo konieczności podjęcia kolejnej linii leczenia określony na podstawie danych z badania Vaht 2017 [98] (wśród pacjentów rozpoczynających I linię leczenia, II linii leczenia w okresie badania stosowało: 24,1%; 95% CI: 15,6% – 33,8%).

Drugi parametr określał odsetek pacjentów, u których konieczne jest zastosowanie kolejnych linii leczenia np. w sytuacji nawrotu choroby lub niepowodzenia stosowanej wcześniej terapii. Tym samym obliczenia chorobowości przeprowadzono przy założeniu, że pacjent rozpoznany w danym roku

podejmuje leczenie w tym samym roku (w przypadku braku dostępu do eltrombopagu stosowane są u niego inne, eksperymentalne procedury). U takiego pacjenta może wystąpić poprawa stanu zdrowia wykluczająca z proponowanego programu (włączenie do proponowanego programu tylko w momencie nawrotu) lub brak odpowiedzi, ale dopiero po okresie sprawdzenia skuteczności stosowanej w danym momencie terapii (włączenie do programu wyłącznie po zakończeniu okresu indukcji odpowiedzi). Chorobowość określona przy uwzględnieniu w/w danych i założeń obejmować będzie wszystkich pacjentów rozpoznanych w danym roku oraz 24,1% pacjentów rozpoznanych w latach poprzednich.

Tak obliczona chorobowość, łącznie z przeżyciem całkowitym pacjentów z analizowanej populacji została przedstawiona na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji [104] oraz estymowana chorobowość w zależności od długości okresu obserwacji.

Niemniej jednak na uwagę zasługują fakt, iż nie są dostępne w pełni wiarygodne dane pozwalające określić długoterminowe wyniki zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji.

[REDACTED]

Powyższe dane zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (scenariusze DSA 09 – DSA 17).

2.5.2.1.2. § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3]

W opracowaniu założono, że wszyscy pacjenci kwalifikujący się do stosowania eltrombopagu na podstawie zarejestrowanego wskazania będą kwalifikować się do proponowanego programu lekowego. Tym samym w ramach analizy podstawowej ustalono, że liczebność populacji, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. B rozporządzenia [3] wyniesie każdego roku [REDACTED] na ciężką postać niedokrwistości aplastycznej (zakres: od 6 do 16 chorych).

2.5.2.1.3. § 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3]

Na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy ustalono, że w tej chwili żaden pacjent z niedokrwistością aplastyczną nie stosuje wnioskowanej technologii przewlekłe (leczenie w ramach ratunkowego dostępu do wnioskowanej technologii wśród pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej nie może trwać dłużej niż 3 miesiące [31]). Przyjęto, że ten stan dotyczył będzie całego horyzontu czasowego analizy – scenariusz istniejący zakłada brak wykorzystania wnioskowanej technologii w przypadku braku jej refundacji w programie lekowym.

Zakres wykorzystania wnioskowanej technologii w leczeniu chorych na cITP został określony przy uwzględnieniu: danych sprzedażowych z okresu styczeń – grudzień 2018 roku (241,107142857143 opakowań Revolade® 50MG, 175,142857142857 opakowań Revolade® 25MG) [49], zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO (50 mg/d) [33] i informacji, że programy dla chorych na cITP realizowane są od 1 marca 2018 roku [37].

[REDACTED]

2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, O KTÓREJ MOWA W § 6 UST. 1 PKT. 2 ROZPORZĄDZENIA [3]

W ramach niniejszej analizy założono, że wszyscy pacjenci z analizowanej populacji (100%) będą docelowo korzystać z wnioskowanej technologii ze względu na brak alternatywnej, skutecznej metody postępowania.

Założono, że wszyscy pacjenci będą stosować wnioskowaną technologię od momentu kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (por. rozdział 2.3.).

Przy uwzględnieniu danych z poprzedniego rozdziału ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynająca leczenie eltrombopagiem w ramach proponowanego programu lekowego [REDACTED]

2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT WIELKOŚCI POPULACJI PACJENTÓW

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

Tabela 6. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	WZW C	Od 526 ($\leq 50 \times 10^9/L$) do 981 ($\leq 75 \times 10^9/L$) w zależności od kryterium określającego poziom płytek krwi przy kwalifikacji [103]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z SAA w warunkach polskich.

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

Dane kosztowe zebrano w listopadzie 2018 roku z aktualizacją w maju 2019 roku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [104].

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [104] określono średnie koszty i zużycie zasobów w okresie pierwszych 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych interwencji (tabela poniżej).

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.



[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Bezpośrednie dane wejściowe analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji w/w parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [104]).

Tabela 8. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [104].

Parametr	Wartość	Źródło								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]								
Koszt dziennej dawki cyklosporyny	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Perspektywa</th> <th>Koszt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NFZ</td> <td>13,11 PLN</td> </tr> <tr> <td>Pacjent</td> <td>0,53 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Perspektywa	Koszt	NFZ	13,11 PLN	Pacjent	0,53 PLN	[33], [37], [49]		
Perspektywa	Koszt									
NFZ	13,11 PLN									
Pacjent	0,53 PLN									
Koszt przetoczeń komórek krwi (perspektywa NFZ)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Koszt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pobyt</td> <td>270,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Jedn. Krwinek czerwonych</td> <td>289,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>Jedn. Płytek krwi</td> <td>116,00 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Koszt	Pobyt	270,00 PLN	Jedn. Krwinek czerwonych	289,00 PLN	Jedn. Płytek krwi	116,00 PLN	[73], [74]
	Koszt									
Pobyt	270,00 PLN									
Jedn. Krwinek czerwonych	289,00 PLN									
Jedn. Płytek krwi	116,00 PLN									
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]								
Koszt opieki końca życia: zgon z powodu SAA = koszt leczenia infekcji powikłanych zgonem	37 709,65 PLN	[58], [71], [75]								

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

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

W uproszczeniu, iloczyn liczby pacjentów w danym roku oraz rocznego zużycia danego zasobu medycznego i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego roku należącego do horyzontu czasowego analizy (rok 1 i rok 2) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [104].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [104] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji. Przykładowo koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12 miesięcy (Z_{1-12}), i okresu między 13 a 24 miesiącem (Z_{13-24}) na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [104]. W/w dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia kończące leczenie, tj. brak odpowiedzi, utratę odpowiedzi, sukces terapeutyczny lub zgon).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego roku horyzontu czasowego analizy ($P_{Rok\ 1}$, $P_{Rok\ 2}$) określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1.: $P_{Rok\ 1} \cdot Z_{1-12}$
- w roku 2.: $P_{Rok\ 1} \cdot Z_{13-24} + P_{Rok\ 2} \cdot Z_{1-12}$

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla pozostałych kategorii kosztów.

Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawione obliczenia zakładają włączenie wszystkich pacjentów do programu na początku każdego kolejnego roku (pacjent może być włączany do programu w każdym momencie). Brak uwzględnienia możliwości włączenia pacjentów do programu w każdym momencie roku zawiąza wykorzystanie wnioskowanej technologii i tym samym może zawiązać obserwowane wydatki z budżetu NFZ na realizację scenariusza nowego w początkowych latach jego realizacji.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „najbardziej prawdopodobny” (lub „prawdopodobny”), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu,

- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

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

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wspólne parametry wszystkich wariantów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.

Parametr	Wartość
Liczebność populacji generalnej Polski	38 433 558

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [104] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie znajduje się w tabeli 8.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej. Każdy scenariusz został przeprowadzony w ramach trzech wariantów: „prawdopodobnego”, „minimalnego” i „maksymalnego”.

Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Parametr / scenariusz	Wartość / źródło	Wariant liczebności
DSA 00	Analiza podstawowa		Prawdopodobny
DSA 01			Minimalny
DSA 02			Maksymalny
DSA 03	Zapadalność określona przez AOTMiT [56] (z uwzględnieniem przeszczepu w II linii i opinii konsultanta krajowego w zakresie maksymalnej liczebności populacji)		Prawdopodobny
DSA 04			Minimalny
DSA 05			Maksymalny
DSA 06	Dane z badania Mahapatra 2015 (Tajwan) [86]		Prawdopodobny
DSA 07			Minimalny
DSA 08			Maksymalny
DSA 09	Chorobowość obliczona na podstawie przeżycia całkowitego, rocznej	1 rok	Prawdopodobny
DSA 10			Minimalny

DSA 11	zapadalności i prawdopodobieństwa konieczności podjęcia kolejnej linii leczenia. Okres oceny chorobowości:	5 lat	Maksymalny
DSA 12			Prawdopodobny
DSA 13			Minimalny
DSA 14		Maksymalny	
DSA 15		Prawdopodobny	
DSA 16		Minimalny	
DSA 17		25 lat	Maksymalny
DSA 18	Perspektywa ekonomiczna	Płatnik publiczny + świadczeniobiorca	Prawdopodobny
DSA 19			Minimalny
DSA 20			Maksymalny
DSA 21	Komparator	Danazol + BSC (teoretyczny)	Prawdopodobny
DSA 22			Minimalny
DSA 23			Maksymalny
DSA 24	Dane z badania obserwacyjnego we Francji [79]		Prawdopodobny
DSA 25			Minimalny
DSA 26			Maksymalny
DSA 27	Koszt opieki końca życia: zgon z powodu SAA	0,00 PLN	Prawdopodobny
DSA 28			Minimalny
DSA 29			Maksymalny
DSA 30		53 967,54 PLN	Prawdopodobny
DSA 31			Minimalny
DSA 32			Maksymalny
DSA 33	Docelowa dawka Revolade®	100	Prawdopodobny
DSA 34			Minimalny
DSA 35			Maksymalny
DSA 36		150	Prawdopodobny
DSA 37			Minimalny
DSA 38			Maksymalny
DSA 39	Źródło danych na temat zależnego od odpowiedzi ryzyka zgonu	Rosenfeld 1995 [81]	Prawdopodobny
DSA 40			Minimalny
DSA 41			Maksymalny
DSA 42		Rosenfeld 2003 [82]	Prawdopodobny
DSA 43			Minimalny
DSA 44			Maksymalny
DSA 45		Vaht 2018 [84] - I linia	Prawdopodobny
DSA 46			Minimalny
DSA 47			Maksymalny
DSA 48		Vaht 2018 [84] - II linia	Prawdopodobny
DSA 49			Minimalny
DSA 50			Maksymalny
DSA 51	Zależne od wieku i płci śmiertelność populacji ogólnej	Pominięta	Prawdopodobny
DSA 52			Minimalny
DSA 53			Maksymalny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

Wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z cITP. Zgodnie z komunikatami DGL NFZ, w okresie marzec – grudzień 2018 roku zrefundowano około 416 opakowań wnioskowanej technologii [49]. Kwota refundacji ceny wnioskowanej technologii wyniosła w tym okresie 1 599 072,46 PLN.

Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. Wyniki przedstawione w kolejnym rozdziale sugerują, że płatnik publiczny przeznacza z budżetu na świadczenia wśród analizowanych chorych około pół miliona PLN rocznie.

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Ustalono, że w horyzoncie analizy liczba pacjentów z SAA rozpoczynająca leczenie eltrombopagiem ■



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.



		Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3	
		Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2
Grupa 1							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Grupa 2							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Grupa 3							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2. Wariant prawdopodobny, minimalny i maksymalny



	Wariant minimalny		Wariant prawdopodobny		Wariant maksymalny	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost	170	70	175	75	180	80
Waga	65	70	70	75	75	80
Wzrost	170	70	175	75	180	80
Waga	65	70	70	75	75	80

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® w leczeniu ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej będzie związane

[Redacted text block]

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono,

[Redacted text block]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą,

[Redacted text block]

3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

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

[†] Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z dnia 6 maja 2019 roku do końca marca br. wykonano 23,36% budżetu na refundację – liniowa ekstrapolacja na cały rok świadczy o stopniu wykonania budżetu wynoszącym 93,4%; całkowity budżet równy 13 190 533 tys. PLN; niewykorzystana część równa 865 mln PLN.

№	Kryterium 1		Kryterium 2		Kryterium 3		Kryterium 4		Kryterium 5		Kryterium 6	
	Waga	Skala	Waga	Skala	Waga	Skala	Waga	Skala	Waga	Skala	Waga	Skala
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
88	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
89	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
92	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
94	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
96	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
97	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
98	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
99	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Największy wpływ na wyniki odnotowano w przypadku:

- zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji pacjentów stosujących eltrombopag (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -12% do +188%);
- uwzględnienia skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii na podstawie badania Lengline 2018 [79] (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od +15% do +20%);
- uwzględnienia zakresu zmienności dawki podtrzymującej eltrombopagu (zmiana wyników analizy podstawowej w zakresie od -24% do +12%).



Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosków z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że najwyższy wpływ na zmiany inkrementalne netto wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii.

- 5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne
 - 6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych
 - 7. Aspekty etyczne i społeczne
-



5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie się wiązać z niewielkimi, dodatkowymi nakładami finansowymi z perspektywy płatnika publicznego (dodatkowe nakłady finansowe nie przekraczają 0,08% budżetu na refundację).

Stosowanie produktu leczniczego Revolade® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Revolade® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjenta do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowania zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii – jedyne leku zarejestrowanego w leczeniu chorych na SAA.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu

refundacji, jednakże dodatkowe nakłady finansowe wymagane przy refundacji wnioskowanej technologii wśród chorych na SAA stanowić będą tylko niewielki udział (<0,08%) całkowitego budżetu na refundację w Polsce.

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

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

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

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
 - niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.
- Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

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

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [104]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [104] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów. Brakuje w pełni wiarygodnych informacji na temat liczebności populacji docelowej.

Powyższe wynika z charakteru analizowanego problemu decyzyjnego obejmującego stosowanie leku sierocego (jedyne go leku zarejestrowanego we wnioskowanym wskazaniu) wśród chorych na ultrazadką chorobę (zapadalność na poziomie do kilkunastu chorych rocznie [56]).

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej, u których wystąpiła oporność na wcześniejsze leczenie immunosupresyjne lub którzy przebyli wcześniejsze intensywne leczenie i nie są odpowiednimi kandydatami do transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [104] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

W chwili obecnej, stosowanie produktu leczniczy Revolade® w leczeniu SAA nie jest finansowane ze środków publicznych.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Revolade® na sugerowanych zasadach spowoduje [REDACTED]

[REDACTED]

Niemniej jednak, [REDACTED] Dodatkowe efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii wykazane w Analizie ekonomicznej [104] uzasadniają określony wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni możliwość stosowania jedynej opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają

możliwości stosowania żadnej innej opcji terapeutycznej – wnioskowana technologia stanowi więc odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne pacjentów z analizowanej populacji.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację ceny produktu leczniczego Revolade® stosowanego w analizowanym wskazaniu wyniosą:

[REDACTED]

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii w leczeniu ciężkiej niedokrwistości aplastycznej wymagać będzie dodatkowych nakładów finansowych wynoszących:

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.

Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Revolade® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne. Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni możliwość stosowania jedynej opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają możliwości stosowania żadnej innej opcji terapeutycznej – **wnioskowana technologia stanowi więc odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby kliniczne pacjentów z analizowanej populacji,** [REDACTED]

11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Revolade® w leczeniu SAA, przy uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy, [REDACTED]

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

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytuczne oceny technologii medycznych AOTMiT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: lis 2018).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: lis 2018).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. M.P.2017.1054.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.39)
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: lis 2018).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: lis 2018).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lis 2018 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lis 2018 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: wrz 2018).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] NBP. Kursy średnioważone walut obcych w złotych (Tabela A). <http://www.nbp.pl>
- [47] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja maj 2018. <https://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytyczne+aktualizacja+maj+2018r>
- [48] Statystyki JGP, 2016. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [49] Komunikat DGL z 25-03-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.

- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: lis 2018).
- [55] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/1471-2288-12-9.
- [56] AOTMiT. Revolade (eltrombopag) we wskazaniu: anemia aplastyczna postać ciężka (ICD10: D61.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych nr OT.422.27.2018. 31 lipca 2018. www.aotmit.gov.pl
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Revolade. https://www.ema.europa.eu/documents/overview/revolade-epar-summary-public_pl.pdf
- [58] Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:87-94. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.87.
- [59] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 22/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 14 marca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [60] Opis grup. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [61] Katalog zakresów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 127/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2017 r. www.nfz.gov.pl
- [62] Hwang Y-Y, Gill H, Chan TSY, i wsp. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. *Hematology.* 2018 Aug;23(7):399-404.
- [63] Gill H, Leung GM, Lopes D i wsp. The thrombopoietin mimetics eltrombopag and romiplostim in the treatment of refractory aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2017 Mar;176(6):991-994.
- [64] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, i wsp. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):11-9.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [67] Katalog świadczeń w opiece paliatywnej i hospicyjnej. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 74/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [68] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych od 01.07.2018 r. do 31.12.2018 r. Załączniki nr 1-5 do zarządzenia nr 73/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [69] Katalog współczynników. Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [71] NFZ. Statystyka JGP. Rok 2017 – Katalog 1a. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [73] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [74] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [75] Katalog produktów TISS. Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [76] Katalog radioterapii. Załącznik nr 1d do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r.
- [77] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 66/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [78] Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, Parikh AR, Broder K, Calvo KR, Wu CO, Young NS, Dunbar CE. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014 Mar 20;123(12):1818-25. doi:10.1182/blood-2013-10-534743.
- [79] Lengline E, Drenou B, Peterlin P, Tournilhac O, Abraham J, Berceanu A, Dupriez B, Guillem G, Raffoux E, de Fontbrune FS, Ades L, Balsat M, Chaoui D, Coppo P, Corm S, Leblanc T, Maillard N, Terriou L, Socié G, de Latour RP. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica.* 2018 Feb;103(2):212-220. doi: 10.3324/haematol.2017.176339.

- [80] Heublein S, Wehner F, Höchsmann B, Hochhaus A, Hartmann M, La Rosée P. Modelling cost effectiveness of horse antithymocyte globulin for treating severe aplastic anaemia in Germany. *Ann Hematol*. 2013 Jun;92(6):825-30.
- [81] Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood*. 1995 Jun 1;85(11):3058-65.
- [82] Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1130-5.
- [83] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, Young NS. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):430-8. doi: 10.1056/NEJMoa1103975.
- [84] Vaht K, Göransson M, Carlson K, Isaksson C, Lenhoff S, Sandstedt A, Uggla B, Winiarski J, Ljungman P, Brune M, Andersson PO. Low response rate to ATG-based immunosuppressive therapy in very severe aplastic anaemia - A Swedish nationwide cohort study. *Eur J Haematol*. 2018 Jun;100(6):613-620.
- [85] Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, Höchsmann B, Brümmendorf TH, Panse J. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol*. 2017 Feb;96(2):171-181. doi: 10.1007/s00277-016-2867-8.
- [86] Mahapatra M, Singh PK, Agarwal M, Prabhu M, Mishra P, Seth T, Tyagi S, Patil HP, Saxena R. Epidemiology, Clinico-Haematological Profile and Management of Aplastic Anaemia: AIIMS Experience. *J Assoc Physicians India*. 2015 Mar;63(3Suppl):30-5.
- [87] AOTMIT. AWA nr OT.4351.40.2016. 24 lutego 2017 roku. www.aotmit.gov.pl
- [88] Iskedjian M, Tinmouth AT, Arnold DM, Deuson R, Isitt JJ, Mikhael J. Elicitation of utility scores in Canada for immune thrombocytopenia treated with romiplostim or watch and rescue. *J Med Econ*. 2012;15(2):313-31.
- [89] Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deuson R, Isitt JJ, Vyas P. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Curr Med Res Opin*. 2010 Aug;26(8):1893-903.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015 Feb 27;125(1-2):18-26.
- [95] Chuhjo T, Yamazaki H, Omine M, Nakao S. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol*. 2008;83(5):387-389.
- [96] GUS. Trwanie życia w 2017 r. 09.08.2018. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2017-r-,2,12.html>
- [97] GUS. Rocznik Demograficzny 2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html>
- [98] Vaht K, Göransson M, Carlson K, Isaksson C, Lenhoff S, Sandstedt A, Uggla B, Winiarski J, Ljungman P, Brune M, Andersson PO. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. *Haematologica*. 2017 Oct;102(10):1683-1690.
- [99] De Latour, Regis Peffault; Huynh, Lynn; Ivanova, Jasmina I.; Totev, Todor; Bilginsoy, Mehmet; Antin, Joseph H.; Roy, Anuja; Duh, Mei Sheng. A retrospective chart review to assess burden of illness among patients with severe aplastic anemia with insufficient response to immunosuppressive therapy. *BLOOD*; DEC 7 2017; 130
- [100] Ara R, Brazier J. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1131-43. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00352.x. Epub 2008 May 16.
- [101] Huynh L., Ivanova J.I., Totev T., Bilginsoy M., Antin J.H., Roy A., Bobbili P.J., Duh M.S., Peffault De Latour R. Healthcare Resource Burden among Patients with Severe Aplastic Anemia Who Have Had Insufficient Response to Immunosuppressive Therapy:a Retrospective Chart Review Study. *Value in Health* 2018 21 Supplement 1 (S259-S260).
- [102] Huynh L., Ivanova J.I., Totev T., Bilginsoy M., Antin J., Roy A., Duh M.S., De Latour R.P. Health care resource burden among patients with severe aplastic anemia who have had insufficient response to immunosuppressive therapy: A retrospective chart review study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2018 27 Supplement 2 (308-309).
- [103] SMC No. (919/13). eltrombopag, 25mg, 50mg, 75mg film-coated tablets (Revolade®) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1610/eltrombopag___revolade___final_november_2013_for_website.pdf
- [104] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lis 2018 roku.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Revolade® (eltrombopag) w leczeniu dorosłych pacjentów z nabytą ciężką postacią niedokrwistości aplastycznej.



13. SPIS TABEL

Tabela 1. Ocena zasadności kwalifikacji Revolade® do istniejącej grupy limitowej.	12
Tabela 2. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	13
Tabela 3. Składniki BSC.	14
Tabela 4. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy.	17
Tabela 5. Obliczenia liczby pacjentów z poważną postacią anemii aplastycznej kwalifikujących się do leczenia eltrombopagiem w Polsce.	20
Tabela 6. Podsumowanie wielkości populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	24
Tabela 7. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie pierwszych 2 lat od rozpoczęcia stosowania porównywanych interwencji. Na podstawie modelowania opisanego w [104].	26
Tabela 8. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [104].	27
Tabela 9. Charakterystyka wariantów wielkości populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	29
Tabela 10. Wykaz wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet – parametry wspólne wariantów oceny wielkości populacji.	29
Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	29
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet.	32
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości.	35
Tabela 14. Liczba refundowanych opakowań wnioskowanej technologii.	40
Tabela 15. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	53

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Przeżycie całkowite pacjentów z analizowanej populacji [104] oraz estymowana chorobowość w zależności od długości okresu obserwacji.22

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 15. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	MAJ 2019; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 maja 2019 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicę w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w Tabeli 9, Tabela 10	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdział 2.;	-

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-

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

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

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

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