



IGNORANTIA NOCET

Wakix[®] (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AOP Orphan Pharmaceuticals AG

Warszawa, 26.01.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana dnia 26 stycznia 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4230.20.2021.ASz.2 z dnia 22 października 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 4 grudnia 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AOP Orphan Pharmaceuticals AG, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	13
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
6. Technika analityczna.....	19
7. Modelowanie.....	20
7.1. Struktura modelu.....	20
7.2. Dyskontynuacja leczenia.....	21
7.3. Horyzont czasowy w modelu	22
7.4. Dyskontowanie.....	23
7.5. Jakość życia w modelu.....	23
8. Analiza kosztów.....	25
8.1. Koszt leków.....	26
8.1.1. Dawkowanie leków.....	26
8.1.2. Ceny leków	28

8.2. Całkowity koszt różniący	32
9. Założenia i dane wejściowe	33
10. Wyniki analizy	34
10.1. Analiza minimalizacji kosztów	34
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	35
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	37
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	52
13. Walidacja modelu	53
13.1. Walidacja wewnętrzna	53
13.2. Walidacja konwergencji	55
13.3. Walidacja zewnętrzna	56
14. Ograniczenia i założenia	57
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	59
16. Dyskusja	61
17. Załączniki	63
17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	63
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	63
17.1.2. Strategia wyszukiwania	64
17.1.3. Selekcja badań	64
17.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	67

17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	67
17.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	68
17.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	68
18. Spis tabel	71
19. Spis rysunków	74
20. Bibliografia.....	75

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	brak danych
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EDS	ang. <i>excessive daytime sleepiness</i> – nadmierna senność w ciągu dnia
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ESS	ang. <i>Epworth Sleepiness Scale</i> – Skala Senności Epworth
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HYD	hydroksymaślan sodu
MET	metylofenidat
MOD	modafinil
MWT	ang. <i>Maintenance of Wakefulness Test</i> – Test Wielokrotnego Pomiaru Utrzymania Czuwania
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PIT	pitolisant
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
SEL	selegilina

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce pitolisantu (Wakix®) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Aktualnie żadna z dostępnych farmakoterapii nie jest refundowana w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez w ramach listy refundacyjnej czy programu lekowego.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie pitolisant porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. metylofenidatem, hydroksymaślanem sodu oraz modafinilem.

Z uwagi na niewykazanie statystycznie istotnie niższej skuteczności ocenianej interwencji względem uwzględnionych komparatorów, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów** (CMA, ang. *cost minimisation analysis*), polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* (Art. 5. ust. 3.).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). Ze względu na brak

dowodów świadczących o różnicach w zakresie kosztu przepisywania leków, diagnostyki i monitorowania, podawania leków oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w analizie postanowiono uwzględnić jedynie koszt leków jako jedyny istotny czynnik wpływający na koszt terapii. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w rocznym horyzoncie czasowym (przedstawienie obu perspektyw jest obligatoryjne). Z uwagi na fakt, że jeden z komparatorów nie jest terapią obecnie finansowaną przez płatnika publicznego, właściwą perspektywą do interpretacji uzyskanych wyników analizy jest perspektywa wspólna.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej CMA

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej



The table content is redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns. Some rows have a red circle with a plus sign in the first column, indicating a positive impact or benefit. The redacted content includes several lines of text, likely representing economic outcomes or costs/benefits for different scenarios.

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]

[redacted]

- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted]
- ⊕ [redacted].

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[redacted]

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

[redacted]

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

[redacted]

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

[REDACTED]

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

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED] metylofenidat nie jest obecnie finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu, a chory zmuszony jest do samodzielnego zakupu leku. W przypadku modafinilu oraz hydroksymaślanu sodu konieczne jest natomiast uruchomienie skomplikowanej procedury importu docelowego, przez co dostępność leków sprowadzanych w ten sposób jest w praktyce klinicznej mocno ograniczona. Aktualnie w Polsce istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia łatwo dostępnych, skutecznych i bezpiecznych terapii w docelowej populacji chorych. Ponadto trzeba zauważyć, że leki sieroce (do których zalicza się lek Wakix®) [REDACTED]

[REDACTED]

Narkolepsja jest rzadką, przewlekłą chorobą istotnie wpływającą na codzienne funkcjonowanie chorych i ich jakość życia. Jej główne objawy – nadmierna senność w ciągu dnia oraz (w przypadku niektórych chorych) katapleksja – powodują znaczne ograniczenie w sferze społecznej (epizody katapleksji wyzwalane są przez subiektywne, związane z emocjami bodźce) oraz zawodowej (EDS ogranicza aktywność chorych). Redukcja powyższych objawów stanowi główny cel terapeutyczny w leczeniu narkolepsji, umożliwiając chorym prawidłowe funkcjonowanie w społeczeństwie. Choroba, niezrozumiana przez społeczeństwo, przyczynia się do stygmatyzacji chorych.

Pitolisant jest pierwszym lekiem z nowej klasy, będący antagonistą/odwrotnym agonistą receptora histaminowego H3, dopuszczonym do obrotu w terapii narkolepsji w Unii Europejskiej. W przeciwieństwie do innych leków stosowanych w terapii EDS, charakteryzuje go lepszy profil bezpieczeństwa. Ponadto, jest to lek skuteczny w terapii katapleksji.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Wakix®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia, finansowanie pitolisantu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie pitolisantu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu narkolepsji oraz przyczyni się do poprawy jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce pitolisantu (Wakix®) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez w wieku ≥ 18 . r.ż.

Interwencja:

- ⊕ pitolisant (PIT).

Komparatory:

- ⊕ metylofenidat (MET);
- ⊕ hydroksymaślan sodu (HYD);
- ⊕ modafinil (MOD).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono koszty stosowania pitolisantu względem metylofenidatu, hydroksymaślanu sodu oraz modafinilu, które zgodnie z *Analizą problemu decyzyjnego* stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. W celu oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii posłużono się badaniem *Dodel 2007*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości i analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
 - ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).
-

4. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta.

W ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię medyczną z metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu. Ze względu na rozbieżności w metodyce czy definicjach punktów końcowych wykonano jedynie zestawienie wyników z badań, które ma głównie charakter opisowy bądź przedstawiano wyniki metaanaliz sieciowych. Z uwagi na niewykazanie statystycznie istotnie niższej skuteczności ocenianej interwencji względem uwzględnionych komparatorów, w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przyjęto konserwatywnie założenie o braku różnic w skuteczności terapii oraz że chorzy przyjmują porównywane technologie przy uwzględnieniu tej samej krzywej przeżycia oraz tej samej krzywej dyskontynuacji leczenia. Różnice w kosztach stosowania wnioskowanej technologii oraz komparatora ujawniają się już w pierwszym roku leczenia i w podobnych proporcjach są odnotowywane także w kolejnych latach leczenia. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto roczny horyzont czasowy.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Porównanie z metylofenidatem

W ramach oceny skuteczności technologii wnioskowanej i metylofenidatu w *Analizie klinicznej* uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ nadmierna senność w ciągu dnia;
- ⊕ epizody katapleksji;
- ⊕ czujność;
- ⊕ halucynacje i/lub paraliż przysenny;
- ⊕ nocne przebudzenia, nastrój, ogólna ocena stanu zdrowia.

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie PIT vs MET. Jedyna zidentyfikowana publikacja dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa MET to badanie *Reinish 1995*, które umożliwiło wykonanie porównania wyników PIT vs MET. Jednakże ze względu na odmienną metodykę badania, charakterystykę chorych i definicje punktów końcowych wskazujące na bardzo niską homogeniczność badań dla PIT i badania *Reinish 1995*, zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników z tej publikacji z wybranymi badaniami jednoramiennymi dla PIT. Należy jednak mieć na uwadze, iż dostępność badań dot. stosowania MET u chorych na narkolepsję jest bardzo ograniczone, a niniejsze zestawienie wyników miało na celu umożliwienie wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MET w porównaniu z PIT na podstawie najlepszych dostępnych danych.

Wyniki z badań przedstawionych w *Analizie klinicznej* wskazują na skuteczność pitolisantu w terapii nadmiernej senności w ciągu dnia, redukcji epizodów katapleksji czy halucynacji.

Porównanie z modafinilem

W ramach oceny skuteczności technologii wnioskowanej i modafinilu przeprowadzonej w *Analizie klinicznej* na podstawie randomizowanego badania *HARMONY I* uwzględniono następujące punkty końcowe:

- ⊕ jakość życia;
- ⊕ nadmierna senność w ciągu dnia;

- ⊕ epizody katapleksji;
- ⊕ czujność i uwaga;
- ⊕ ogólna ocena stanu zdrowia.

W badaniu *HARMONY I* przyjęto strategię *step down* tj. w pierwszej kolejności testowano hipotezę *superiority* dla porównania pitolisantu vs placebo, a następnie w przypadku istotności statystycznej zaplanowano testowanie hipotezy *non-inferiority* dla porównania PIT vs MOD. Wpływ pitolisantu i modafinilu na punkty końcowe związane z nadmierną sennością oceniono jako zbliżony, jednakże nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami w odniesieniu do hipotezy *non-inferiority*. Autorzy badania uzasadniają ten wynik niewielką liczbą ocenianych chorych. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic między interwencjami w zakresie pozostałych wymienionych wyżej punktów końcowych.

W ramach oceny PIT vs MOD przedstawiono także dodatkowo wyniki z przeglądu systematycznego *Lehert 2020*, którego celem była ocena równoważności pitolisantu w porównaniu z modafinilem (testowanie hipotezy *non-inferiority*). Autorzy przeglądu dodatkowo przeprowadzili testowanie hipotezy *superiority*. W ramach przeglądu wykonano metaanalizę sieciową obejmującą 10 badań randomizowanych, a więc skumulowana liczba chorych jest zdecydowanie większa niż w badaniu *HARMONY I*. Na podstawie metaanalizy sieciowej stwierdzono, że PIT nie jest gorszy niż MOD w odniesieniu do nadmiernej senności wg skali ESS oraz oceny czujności wg MWT. Z kolei w przypadku katapleksji stwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność PIT w porównaniu MOD, potwierdzono zatem hipotezę *superiority*.

Porównanie z hydroksymaślanem sodu

Ocenę skuteczności pitolisantu w porównaniu z hydroksymaślanem sodu przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny *Lehert 2018*.

Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono istotnych statystycznie i klinicznie różnic między PIT (w dawce 400 mg/d) a hydroksymaślanem sodu (w dawce 9 g/d) dla hipotezy *superiority* w zakresie m.in. nadmiernej senności w ciągu dnia. W związku w powyższym autorzy przeglądu wnioskują, że PIT nie jest mniej skuteczny niż hydroksymaślan sodu.

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki zasadnym jest stosowanie leku Wakix® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na narkolepsję z lub bez katapleksji.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Na podstawie badań włączonych do *Analizy klinicznej* wykazano, iż pitolisant charakteryzuje akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniach nie stwierdzono poważnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii, a zidentyfikowane zdarzenia niepożądane można często kontrolować poprzez indywidualne dostosowanie dawki leku.

W ramach bezpośredniego porównania bezpieczeństwa pitolisantu względem modafinilu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych:

- ⊕ działania niepożądane;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ masa ciała.

W związku z powyższym **stosunek korzyści do ryzyka leku Wakix® stosowanego u chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez uznano za korzystny.**

6. Technika analityczna

Zgodnie z *Analizą kliniczną* nie odnaleziono jakichkolwiek badań bezpośrednich oraz pośrednich, które wskazywałyby na znaczące różnice w efektach zdrowotnych czy istotnie niższą skuteczność wnioskowanej interwencji względem komparatorów. Biorąc pod uwagę ten fakt oraz opierając się na art. 5 ust. 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, zdecydowano się jedynie na przedstawienie oszacowania różnicy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych. Zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Ponadto takie podejście jest rozwiązaniem konserwatywnym, gdyż w przypadku redukcji tygodniowej częstości katapleksji stwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność PIT w porównaniu z MOD – rozdział 5.1.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w sytuacji gdy w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, należy obliczyć wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W związku z tym, że żadna z dostępnych form leczenia nie jest finansowana w Polsce w analizowanym wskazaniu w ramach *Wykazu leków refundowanych*, w niniejszej analizie odstępiono od oszacowania wartości współczynników CUR.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania pitolisantu względem komparatorów uwzględnionych w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo przerwania terapii oraz prawdopodobieństwo śmierci chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w rocznym horyzoncie czasowym. Długość horyzontu czasowego przyjęto na podstawie zaleceń zawartych w *Wytycznych AOTMiT* zgodnie z którymi „w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”. Ponadto w ramach analizy przyjęto, że chorzy przyjmują porównywane technologie przy uwzględnieniu tej samej krzywej dyskontynuacji leczenia, w związku z czym różnice w kosztach stosowania wnioskowanej technologii oraz komparatora ujawniające się w pierwszym roku leczenia, w podobnych proporcjach są odnotowywane także w kolejnych latach leczenia.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Zgodnie ze specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego oraz porównywanych technologii medycznych w modelu pacjent przyjmuje przez cały czas, codziennie, określoną przez lekarza dawkę leku. W przypadku pitolisantu, zgodnie z dawkowaniem opisanym w rozdziale 8.1.1, dawkowanie leku jest uzależnione od odpowiedzi oraz zgodne ze schematem stopniowego

zwiększania dawki, która zmienia się co tydzień. Dlatego też horyzont czasowy w modelu został podzielony na tygodniowe cykle.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach tygodniowych w horyzoncie rocznym (założono, że 1 rok liczy sobie 52 tygodnie, a zatem także 52 cykle modelu). Zdarzenia, takie jak dyskontynuacja leczenia albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

W analizie uwzględniono, że miarą wyniku zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY).

7.2. Dyskontynuacja leczenia

W wykonanym modelu uwzględniono możliwość dyskontynuacji leczenia porównywanymi technologiami przez chorego. Krzywą dyskontynuacji leczenia otrzymano na podstawie wyników badania *HARMONY I* umieszczonych w publikacji *Dauvilliers 2013*. Dostępne dane dostarczają informacji na temat liczby pacjentów leczonych pitolisantem, którzy z różnych przyczyn przerwali leczenie. Badanie dostarcza jednak tylko informacji na temat 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia, dlatego też na potrzeby analizy wystąpiła potrzeba modelowania krzywej dyskontynuacji leczenia. Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie scenariuszy.

W celu wybrania odpowiedniej linii trendu posłużono się średnim błędem kwadratowym (RMSE), czyli różnicy pomiędzy estymatorem i wartością estymowaną. Im niższa wartość tego parametru, tym lepsze dopasowanie krzywej do znanych wartości. W estymacji uwzględniono pięć rozkładów: Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, Gompertza i wykładniczy. Wyniki średniego błędu kwadratowego dla tych rozkładów umieszczono w poniższej tabeli (Tabela 1).

Tabela 1.
Średni błąd kwadratowy dopasowania krzywej dyskontynuacji leczenia

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poza możliwością dyskontynuacji leczenia zgodną z opisaną wyżej krzywą, w modelu uwzględniono także śmiertelność chorych, tj. wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od wieku i obliczono je na podstawie tablic trwania życia [*dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

7.3. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.

W związku z powyższym oraz faktem stałych kosztów stosowania technologii medycznych (w modelu koszt pitolisantu różni się jedynie w pierwszych 3 tygodniach stosowania, następnie został przyjęty stały koszt stosowania – rozdział 8.1.), horyzont czasowy analizy został określony jako 1 rok.

7.4. Dyskontowanie

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* kalkulacje należy przeprowadzić z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej dla kosztów oraz efektów zdrowotnych w przypadku analiz ekonomicznych, których horyzont czasowy przekracza rok. W związku z tym, że horyzont czasowy niniejszej analizy wynosi jeden rok (rozdział 4.), w kalkulacjach postanowiono nie uwzględniać stopy dyskontowej kosztów oraz efektów zdrowotnych.

7.5. Jakość życia w modelu

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (rozdział 6.) w kalkulacjach opłacalności nie uwzględniano różnic w wynikach skuteczności leczenia, a w związku z tym nie istniała potrzeba określania jakości życia chorych dla poszczególnych terapii na potrzeby modelu CMA, a co za tym idzie przeprowadzania przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych.

Technika analityczna CMA z uwagi na swoją istotę nie zawiera porównania wyników zdrowotnych, jednak zgodnie z art. 5 ust. 2 pkt 1 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza podstawowa zawiera m. in. oszacowanie wyników zdrowotnych każdej z technologii. W celu spełnienia tego wymogu przeszukano bazy medyczne w celu wybrania publikacji, na podstawie której przypisana zostanie wartość jakości życia dla wszystkich branych pod uwagę terapii, które zgodnie z założeniami niniejszej analizy nie wykazują różnic w efektach leczenia, gdyż nie odnaleziono żadnych badań, które mogłyby na nie wskazywać.

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Ostatecznie do celów analizy wybrano publikację *Dodel 2007*, która bada jakość życia chorych na narkolepsję m. in. za pomocą kwestionariusza EQ-5D (użyteczność chorych na narkolepsję z publikacji *Dodel 2007* wynosi 0,87). W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej w analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Z powodu braku analizowanego problemu zdrowotnego we wskazaniu refundacyjnym dla metylofenidatu [*Wykaz leków refundowanych*], koszty ponoszone są jedynie przez pacjenta, dlatego też w przypadku perspektywy płatnika publicznego wynoszą one 0,00 PLN. Koszty stosowania tej substancji pojawiają się dopiero w perspektywie wspólnej, w której zawarto koszty ponoszone przez płatnika publicznego i pacjenta.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatorów) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 2.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 2.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: [redacted], *ChPL Wakix®*, *ChPL Xyrem®* oraz badania *HARMONY I* [EMA AR 2015].

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [dane dostarczone przez Zamawiającego]. Koszt metylofenidatu oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*, koszt hydroksymaślanu sodu wyliczono na podstawie *Opracowania Xyrem*, koszt modafinilu uzyskano przy wykorzystaniu *Opracowania modafinilum*.

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

Pitolisant

W celu obliczenia kosztu stosowania leku, konieczne było wyznaczenie dawkowania stosowanych technologii medycznych. Zgodnie z *ChPL Wakix®*, pitolisant należy przyjmować w najniższej skutecznej dawce, w zależności od indywidualnej odpowiedzi i tolerancji danego pacjenta na lek, zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, nie przekraczając przy tym maksymalnej dawki 36 mg/dobę.

W pierwszym tygodniu stosowania, należy zacząć od dawki początkowej, wynoszącej 9 mg na dobę. W drugim tygodniu dawkę można zwiększyć do 18 mg na dobę lub zmniejszyć do 4,5 mg. W trzecim tygodniu dawka może zostać zwiększona do 36 mg na dobę. Jest to schemat stopniowego zwiększania dawki, gdzie dawka w każdym momencie może zostać zmniejszona (do 4,5 mg na dobę) lub zwiększona (do 36 mg na dobę) zgodnie z oceną lekarza i odpowiedzią pacjenta na lek.

Z uwagi na możliwość zmiany dawki pitolisantu po pierwszym tygodniu, w drugim tygodniu za dawkowanie przyjęto średnią z trzech możliwych wariantów przedstawionych w *ChPL Wakix®* (4,5 mg, 9 mg, 18 mg). Średnie dawkowanie w kolejnych tygodniach, które zostało wykorzystane w analizie podstawowej, zaczerpnięto z badania *HARMONY I* [EMA AR 2015],

gdzie dane dawkowanie zostało dostosowywane indywidualnie do pacjentów biorących udział w badaniu. W tym badaniu pacjenci przyjmowali jedną z trzech dawek pitolisantu w postaci chlorowodoru, 10 mg, 20 mg lub 40 mg (co odpowiada odpowiednio 9 mg, 18 mg oraz 36 mg pitolisantu). W analizie podstawowej wykorzystano średnią ważoną dawkowania z badania *HARMONY I*, która wynosi 29,2 mg pitolisantu. W analizie wrażliwości testowano wartości minimalne oraz maksymalne dawkowanie dla tygodnia 2 oraz od 3 tygodnia, odpowiednio 4,5 mg i 18 mg oraz 4,5 mg i 36 mg.

Metylofenidat

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Hydroksymaślan sodu

Zgodnie z *ChPL Xyrem*®, początkowa dawka hydroksymaślanu sodu wynosi 4,5 g na dobę, podawana w dwóch równych dawkach podzielonych 2,25 g/dawkę. Dawkę należy dostosowywać, aż do uzyskania zamierzonego działania leczniczego, nie należy jednak przekraczać maksymalnej dawki 9 g na dobę, podzielonej na dwie równe dawki po 4,5 g/dawka. Dawkowanie należy dostosowywać przez jednorazowe zwiększanie lub zmniejszanie dawki o 1,5 g na dobę. Przy dostosowywaniu dawki należy zachować odstęp co najmniej jednego do dwóch tygodni przed kolejną korektą dawki. W analizie podstawowej uwzględniono średnią dawkę 6,75 g na dobę. W analizie wrażliwości testowano wartości minimalne oraz maksymalne wynoszące odpowiednio 4,5 g/doba i 9 g/doba.

Modafinil

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W analizie wrażliwości przetestowano dawki graniczne 200 mg oraz 400 mg, które ustalono na podstawie *ChPL Actimodan*.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 3.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Okres	Jednorazowa dawka leku (mg)	Dawkowanie leku w cyklu (mg)
Pitolisant	1 tydzień	9,0	63,0
	2 tydzień	10,5	73,5
	Po 2 tygodniu	29,2	204,2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hydroksymaślan sodu	Od pierwszego tygodnia	6 750	47 250
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.1.2. Ceny leków

Pitolisant

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.2.

Cenę zbytu netto pitolisantu otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona [redacted] [Dane dostarczone przez Zamawiającego]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku (Tabela 4.).

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Metylofenidat

Leki zawierające metylofenidat widnieją w *Wykazie leków refundowanych*, jednak żadna z prezentacji nie jest obecnie objęta refundacją w ramach analizowanego wskazania. Dlatego też do obliczenia ceny metylofenidatu wykorzystano prezentacje zamieszczone w *Wykazie leków refundowanych*, jednak z powodu zakresu refundacji nieobjętego analizowanego problemu zdrowotnego, po stronie płatnika publicznego przyjęto koszt 0,00 PLN, natomiast w

perspektywie wspólnej cenę detaliczną (koszt w całości pokrywany przez pacjenta). Średni koszt za mg substancji obliczono na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz *Danych refundacyjnych NFZ*.

Hydroksymaślan sodu

Obecnie hydroksymaślan sodu jest dostępny w Polsce jedynie w ramach importu docelowego, jego cenę obliczono na podstawie *Opracowania Xyrem*. Podano tam koszt netto (rozumiany jako cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową 5%) za opakowanie leku Xyrem, na podstawie którego wyznaczono koszt za 1 mg hydroksymaślanu sodu z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

Modafinil

Obecnie modafinil jest dostępny w Polsce jedynie w ramach importu docelowego, jego cenę obliczono natomiast na podstawie *Opracowania Modafinilum*. Podano tam koszt netto (rozumiany jako cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową 5%) za opakowania leków zawierających modafinil, na podstawie którego wyznaczono średni koszt za 1 mg modafinilu z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej.

Prezentacje leków zawierających pitolisant oraz metylofenidat, które uwzględniono w oszacowaniach kosztowych, przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 4.). Prezentacje leków sprowadzanych w ramach importu docelowego przedstawia Tabela 5.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 4.
Ceny pitolisantu oraz metylofenidatu uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta
██████	████████████████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Metylofenidat	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 18 mg	34,00	36,72	38,56	46,50	0,00	46,50
Metylofenidat	Concerta, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 36 mg	64,00	69,12	72,58	84,34	0,00	84,34
Metylofenidat	Medikinet 10 mg, tabl., 10 mg	18,50	19,98	20,98	26,50	0,00	26,50
Metylofenidat	Medikinet 20 mg, tabl., 20 mg	25,50	27,54	28,92	37,45	0,00	37,45
Metylofenidat	Medikinet 5 mg, tabl., 5 mg	9,50	10,26	10,77	14,29	0,00	14,29
Metylofenidat	Medikinet CR 10 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 10 mg	29,50	31,86	33,45	38,97	0,00	38,97
Metylofenidat	Medikinet CR 20 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 20 mg	59,50	64,26	67,47	76,00	0,00	76,00
Metylofenidat	Medikinet CR 30 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 30 mg	72,00	77,76	81,65	92,20	0,00	92,20
Metylofenidat	Medikinet CR 40 mg, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 40 mg	94,50	102,06	107,16	119,69	0,00	119,69

Tabela 5.
Ceny leków sprowadzanych w ramach importu docelowego (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena netto ¹	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Opłata NFZ	Opłata pacjenta ²
Hydroksymaślan sodu	Xyrem, roztwór doustny 500 mg/ml, opakowanie 180 ml	2 363,45	2 552,53	2 612,93	2 609,73	3,20
Modafinil	Vigil, tabl., 100 mg, op. 50 tabl.	653,54	705,82	735,97	732,77	3,20
Modafinil	Provigil, tabl., 100 mg, op. 30 tabl.	441,62	476,95	501,37	498,17	3,20
Modafinil	Modalert, tabl., 200 mg, op. 30 tabl.	210,00	226,80	244,97	241,77	3,20
Modafinil	Modafinil, tabl., 200 mg	1 090,38	1 177,62	1 219,56	1 216,36	3,20
Modafinil	Modafinil-Neraxpharm, tabl., 100 mg, op. 100 tabl	900,00	972,00	1 008,80	1 005,60	3,20

¹ Cena netto – bazując na *Opracowaniu Xyrem* cena netto jest to cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową 5%

² Zgodnie z art. 39 ust. 1 *Ustawy o refundacji* „Lek nieposiadający pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub niedostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzany z zagranicy na warunkach i w trybie określonych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałkowej, o której mowa w art. 6 ust. 2 pkt 2, za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na ich refundację przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli

Tabela 7.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr analizy podstawowej	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródło danych dla wartości parametru
██████████	██████	██████████
Długość cyklu (dni)	7	Założenie
Horyzont czasowy (cykle)	52,00	Założenie
Liczba dni w miesiącu	30,33	Założenie
Marża hurtowa	0,05	Ustawa refundacyjna
██████████	██████	██████████
Stopa dyskonta kosztów	brak	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	brak	Wytyczne AOTMiT
Średni wiek pacjenta	37,5	Dauvilliers 2013 (HARMONY I)
██████████	██████	██████████
██████████	██████	██████████
Średnia dawka Wakix® od 3 tygodnia (mg)	29,2	EMA AR 2015
Średnia dawka Wakix® w 1 tygodniu (mg)	9,0	ChPL Wakix®
Średnia dawka Wakix® w 2 tygodniu (mg)	10,5	ChPL Wakix®, Założenie
Średnia dawka hydroksymaślanu sodu (mg)	6750	ChPL Xyrem®
Użyteczność chorych na narkolepsję (w skali EQ-5D)	0,87	Dodel 2007
VAT	0,08	Ustawa refundacyjna
Wybór krzywej dyskontynuacji leczenia	██████████	Dauvilliers 2013

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę całkowite koszty różniące leczenia lekiem Wakix® oraz leczenia z użyciem komparatorów. Podsumowanie kosztów dla analizowanych technologii medycznych (w tym podsumowanie kosztów inkrementalnych stanowiących wynik analizy CMA) przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej oraz w wariancie z RSS i bez RSS.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, jest równa zero. Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej również przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów i cen progowych leku Wakix® – wersja z RSS

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

Tabela 9.
Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów i cen progowych leku Wakix® – wersja bez RSS

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości i wymieniono je w rozdziale 11.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.





11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania dyskontynuacji leczenia.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Parametry użyte w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Średnia dawka Wakix® w 2 tygodniu (mg)	10,5	min	4,5	Z uwagi na możliwość zmiany dawki pitolisantu po pierwszym tygodniu, w drugim tygodniu w analizie podstawowej za dawkowanie przyjęto średnią z trzech możliwych wariantów przedstawionych w ChPL Wakix® (4,5 mg, 9 mg, 18 mg). W analizie wrażliwości testowano wartości skrajne.	ChPL Wakix®, Założenie
		max	18,00		
Średnia dawka Wakix® od 3 tygodnia (mg)	29,2	min	4,5	W analizie podstawowej wykorzystano średnią ważoną dawkowania z badania HARMONY I, która wynosi 29,2 mg pitolisantu. W analizie wrażliwości testowano wartości minimalne oraz maksymalne dawkowania od 3 tygodnia 4,5 mg i 36 mg wymienione w ChPL Wakix®.	EMA AR 2015, ChPL Wakix®
		max	36,00		
Wybór krzywej dyskontynuacji leczenia					HARMONY I (Dauvilliers 2013)
Dawka hydroksymaślanu sodu (mg)	6750	min	4500	W analizie podstawowej wykorzystano średnią dawkę, bazując na dawkę minimalnej oraz maksymalnej, które następnie testowano w analizie wrażliwości.	ChPL Xyrem®
		max	9000		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Średnia dawka modafinilu (mg)	■	min	200	<p>■</p> <p>W analizie wrażliwości badano pojedynczą dawkę 200 mg oraz jej dwukrotność jako dawka maksymalna.</p>	<p>■</p> <p>ChPL Actimodan</p>
		max	400		

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów odstąpiono jednak od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania z uwzględnionymi komparatorami.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* zaleca się dokonywanie walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Wyniki walidacji wewnętrznej³

Kategoria	Kategoria	Kategoria	Kategoria		Kategoria		Kategoria		Kategoria		Kategoria
			Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria	Podkategoria			
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

³ Dane przedstawiono w perspektywie wspólnej, w wariantcie bez RSS

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.1.5.) odnaleziono dwie publikacje: *Bolin 2020* prezentującą wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym oraz *NICE 2017*, w której przedstawiono koszty technologii wnioskowanej jak i komparatorów.

W przypadku analizy *Bolin 2020* odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego udowodniono przewagę leczenia pitolisantem względem leczenia standardowego (modafinilu w połączeniu z wenlafaksyną) w zakresie wyższego efektu zdrowotnego (QALY) przy jednoczesnym wyższym koszcie terapii. W publikacji przedstawiono wyniki zarówno dla pitolisantu jako monoterapii, jak i terapii dodanej do modafinilu. Wyniki kosztowe jak i QALY otrzymano przy użyciu symulacji Monte Carlo, które przeprowadzono dla próby 1000 pacjentów. Metoda została wykorzystana ze względu na brak danych pierwotnych z badań klinicznych.

Należy jednak zauważyć, że analiza *Bolin 2020* oparta była o odmienne zestawy założeń względem analizy opisywanej w niniejszym dokumencie, a wśród różnic wymienić można:

- ⊗ długość horyzontu czasowego;
- ⊗ wysokość proggu opłacalności;
- ⊗ zastosowaną technikę analityczną (analiza kosztów-użyteczności vs analiza minimalizacji kosztów).

Należy podkreślić także fakt, iż uwzględnione komparatory w publikacji *Bolin 2020* (modafinil w połączeniu z wenlafaksyną) stanowią zawężenie komparatorów rozważanych w niniejszej analizie ekonomicznej, bowiem modafinil jest tylko jednym z trzech komparatorów branych pod uwagę w niniejszej analizie.

W opracowaniu *NICE 2017* przedstawiono koszty pitolisantu i rozpatrywanych w raporcie komparatorów w okresie 30-dniowym w warunkach Wielkiej Brytanii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę zróżnicowaną specyfikę systemów ochrony zdrowia w poszczególnych krajach, w tym różne wyceny tych samych kategorii kosztowych, należy uznać, że trudno uzyskać porównywalne wyniki analiz przeprowadzonych w różnych krajach. W niniejszej analizie zastosowano podejście konserwatywne, nie ukazując przewagi efektów zdrowotnych wnioskowanej interwencji nad komparatorami.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była konieczna do przeprowadzenia ze względu na 1-letni horyzont czasowy analizy, a zatem nie ma potrzeby porównania wyników analizy z długoterminowymi badaniami oceniającymi skuteczność wnioskowanej interwencji.

14. Ograniczenia i założenia

Do ograniczenia analizy należy zaliczyć brak badań klinicznych, które porównałyby bezpośrednio pitolisant z metylofenidatem oraz hydroksymaślanem sodu. W przypadku porównania z MET w ramach *Analizy klinicznej* zdecydowano się jedynie na zestawienie wyników z publikacji opisującej skuteczność metylofenidatu z wybranymi badaniami jednoramiennymi dla PIT, które dowiodło skuteczności pitolisantu w leczeniu nadmiernej senności w ciągu dnia, redukcji epizodów katapleksji czy halucynacji. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie i klinicznie różnic między pitolisantem a hydroksymaślanem sodu, a wyniki przedstawione w *Analizie klinicznej* dowodzą, że PIT jest nie mniej skuteczny niż HYD.

W przypadku porównania skuteczności pitolisantu z modafinilem uwzględniono wyniki badania randomizowanego, na podstawie którego wpływ wymienionych technologii na punkty końcowe związane z nadmierną sennością oceniono jako zbliżony, jednakże nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencjami w odniesieniu do hipotezy *non-inferiority*. Na podstawie wyników metaanalizy sieciowej stwierdzono jednak, że PIT jest nie gorszy niż MOD w odniesieniu do nadmiernej senności oraz oceny czujności, a w przypadku katapleksji udowodniono wręcz istotnie statystycznie wyższą skuteczność PIT w porównaniu z MOD.

Biorąc pod uwagę fakt, iż w ramach uwzględnionych w *Analizie klinicznej* badań nie udowodniono niższej skuteczności wnioskowanej interwencji względem komparatorów, w niniejszej analizie ekonomicznej zdecydowano się jedynie na przedstawienie oszacowania różnicy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych. Zastosowana została technika analityczna minimalizacji kosztów (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatorów przy braku różnic w wynikach zdrowotnych. Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Ponadto takie podejście jest wręcz rozwiązaniem konserwatywnym, gdyż w przypadku redukcji tygodniowej częstości katapleksji stwierdzono istotnie statystycznie wyższą skuteczność PIT w porównaniu z MOD.

Kolejne ograniczenie niniejszej analizy związane jest ze sposobem obliczania średnich dawek pitolisantu w poszczególnych cyklach, które wykazują decydujący wpływ na końcowy wynik analizy. Z uwagi na to, że dawkowanie pitolisantu jest ustalane indywidualnie dla każdego chorego na podstawie odpowiedzi na leczenie, a dobową dawkę można być modyfikowaną między 4,5 mg a 36 mg, istnieje niepewność związana ze sposobem szacowania średniej

dawki w cyklu leczenia. W związku z tym, że na podstawie dobowego dawkowania przedstawionego w *ChPL Wakix®* nie sposób oszacować średniego zużycia pitolisantu w cyklu leczenia, wartości te postanowiono uzyskać z badań klinicznych. Średnią dawkę pitolisantu przyjęto na podstawie wyników badania *HARMONY I* [EMA AR 2015]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również wartości skrajne tych parametrów.

W niniejszej analizie wystąpiła również potrzeba modelowania krzywej dyskontynuacji leczenia na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (roczny). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek) dla chorych na podstawie badania *HARMONY I* [Dauvilliers 2013] związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Ponadto przyjęto na potrzeby analizy, że 1 rok liczy sobie 52 tygodnie.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania pitolisantu względem metylofenidatu, hydroksymaślanu sodu oraz modafinilu w leczeniu chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, która polega tylko na porównaniu kosztów stosowanych technologii medycznych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych skonstruowano niejednorodny model Markowa. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych, Opracowania Xyrem oraz Opracowania modafinilum*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 1-rocznym horyzoncie czasowym.

[REDAKTURA]. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że metylofenidat nie jest obecnie finansowany przez płatnika publicznego we wnioskowanym wskazaniu a chory zmuszony jest do samodzielnego zakupu leku. W przypadku modafinilu oraz hydroksymaślanu sodu konieczne jest natomiast uruchomienie skomplikowanej procedury importu docelowego, przez co dostępność leków sprowadzanych w ten sposób jest w praktyce klinicznej mocno ograniczona. Aktualnie w Polsce istnieje niezaspokojona potrzeba wdrożenia łatwo dostępnych, skutecznych i bezpiecznych terapii w docelowej populacji chorych. Ponadto trzeba zauważyć, że leki sieroce (do których zalicza się lek Wakix®) [REDAKTURA]

[REDAKTURA]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Wakix®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia, finansowanie pitolisantu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie pitolisantu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu narkolepsji oraz przyczyni się do poprawy jakości życia chorych.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 17.1. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje: *Bolin 2020* prezentującą wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym oraz *NICE 2017*, w której przedstawiono koszty technologii wnioskowanej jak i komparatorów.

Wyniki kosztowe jak i QALY w publikacji *Bolin 2020* otrzymano przy użyciu symulacji Monte Carlo. Metoda została wykorzystana ze względu na brak danych pierwotnych dla badań klinicznych. Symulację przeprowadzono dla próby 1000 pacjentów. Wyniki prezentuje tabela poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Dane odnalezione w publikacji *Bolin 2020*

Interwencja	Komparator	Horyzont czasowy	Koszt inkrementalny (SEK ⁴)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności (SEK)
Pitolisant (monoterapia)	modafinil + wenlafaksyna	50 lat	360 704 034	734	491 128 ⁵
Pitolisant dodany do modafinilu	modafinil + wenlafaksyna		387 098 317	1 086	356 337

Tabela 26.
Dane odnalezione w publikacji *NICE 2017*

Technologia	Dawka	Koszt miesięczny (GBP) ⁶
pitolisant	Od 4,5 do 36 mg raz dziennie	Od 310,00 do 620,00
modafinil	Początkowo 200 mg dziennie; następnie dawka dostosowywana w zależności od odpowiedzi w przedziale 200-400 mg	Od 6,59 do 32,38
metylofenidat	Od 10 do 60 mg dziennie	Od 6,06 do 32,76
hydroksymaślan sodu	Początkowo 2,25 g dziennie; następnie dawka dostosowywana w zależności od odpowiedzi, do maksymalnej dawki dobowej 9 g	Od 540,00 do 1 080,00

⁴ SEK – korona szwedzka

⁵ Pomimo 50-letniego horyzontu czasowego, w publikacji *Bolin 2020* wyniki nie są zdyskontowane

⁶ GBP -brytyjski funt szterling

Należy pamiętać, iż ze względu na różnice w specyfikacjach systemów ochrony zdrowia w różnych krajach wpływających na koszty ponoszone przez płatnika publicznego, jak również cen na lokalnych rynkach, trudno porównać wyniki odnalezione w przeglądzie systematycznym oraz analizie przedłożonej w niniejszym raporcie. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo publikacja *NICE 2017* ukazuje wyższe koszty technologii wnioskowanej w odniesieniu do metylofenidatu i niższe koszty w stosunku do kosztów hydroksymaślanu sodu. [REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na narkolepsję z katapleksją lub bez;
- ⊕ **interwencja:** pitolisant;
- ⊕ **komparatory:** metylofenidat, hydroksymaślan sodu, modafinil;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 27.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 531 844	105 552
#2	Wakix OR pitolisant	150	65
#3	#1 AND #2	6	1

Data ostatniego wyszukiwania: 28.12.2021

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Wakix	0
2	Pitolisant	6

Data ostatniego wyszukiwania: 28.12.2021

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora.

17.1.3. Selekcja badań

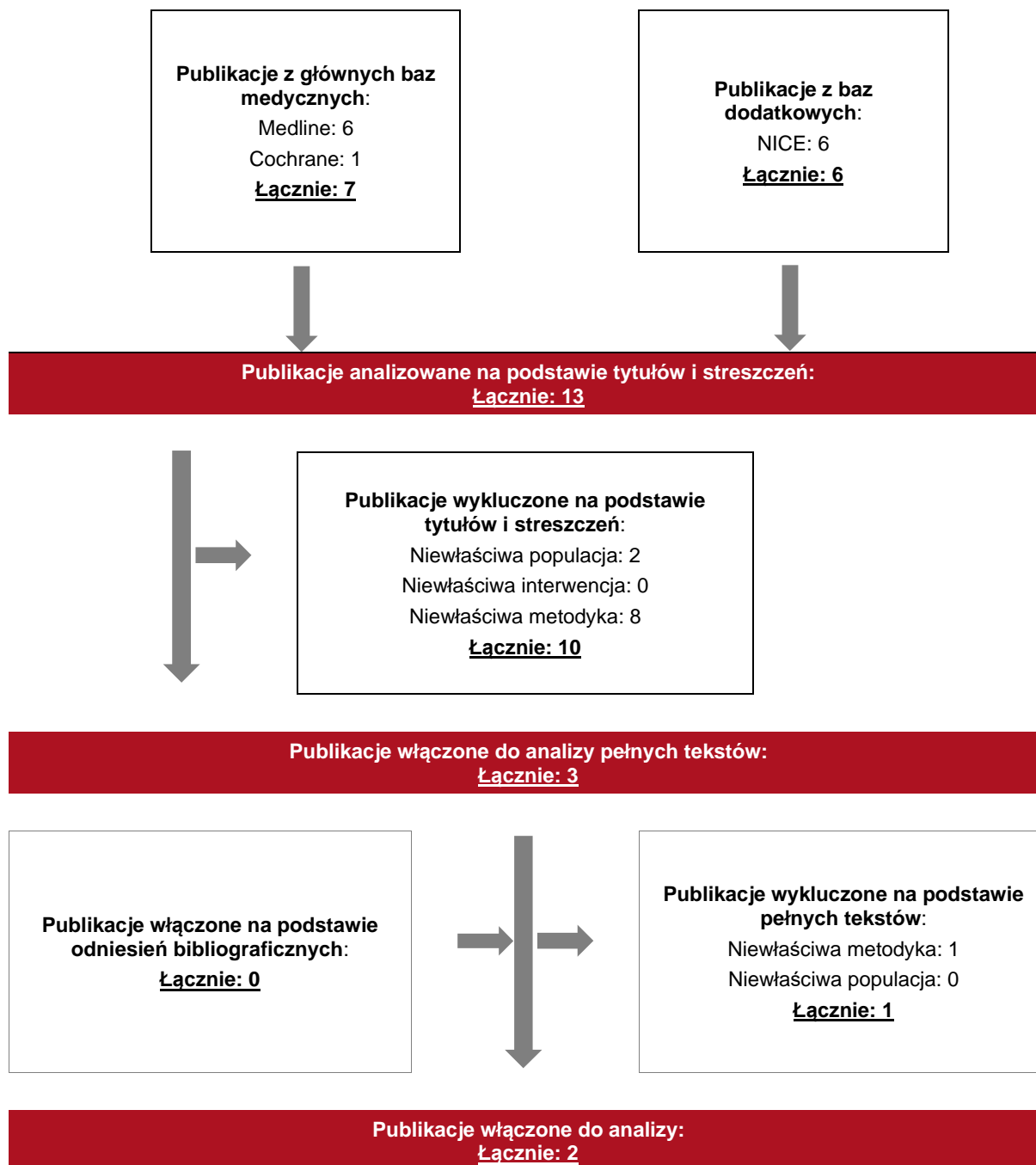
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku

braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 13 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 6 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikacji;
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 6 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje: *Bolin 2020* prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym oraz *NICE 2017*, w której przedstawiono koszty technologii wnioskowanej jak i komparatorów.

17.1.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego analizy ekonomicznej *Bolin 2020* oraz opracowania *NICE 2017* przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.)

17.2. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Wakix® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją pitolisantu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Wakix® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

17.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 29.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d (analiza CMA)
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d (analiza CMA)
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	n/d (analiza CMA)
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 10.1.
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	TAK, rozdział 10.1.
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	NIE (horyzont analizy nie przekracza 1 roku)
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Średni błąd kwadratowy dopasowania krzywej dyskontynuacji leczenia	21
Tabela 2. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	25
Tabela 3. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	28
Tabela 4. Ceny pitolisantu oraz metylofenidatu uwzględnione w analizie (PLN)	30
Tabela 5. Ceny leków sprowadzanych w ramach importu docelowego (PLN)	31
Tabela 6. Koszty różniące stosowania porównywanych technologii wykorzystane w modelu (PLN)	32
Tabela 7. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	33
Tabela 8. Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów i cen progowych leku Wakix® – wersja z RSS.....	34
Tabela 9. Zestawienie oszacowań kosztów różniących wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów i cen progowych leku Wakix® – wersja bez RSS.....	35
Tabela 10. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	36
Tabela 11. Parametry użyte w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	38
Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego, komparator metylofenidat	40
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego, komparator hydroksymaślan sodu	41

Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego, komparator modafinil	42
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego, komparator metylofenidat.....	43
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego, komparator hydroksymaślan sodu.....	44
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego, komparator modafinil.....	45
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej, komparator metylofenidat.....	46
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej, komparator hydroksymaślan sodu	47
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej, komparator modafinil	48
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej, komparator metylofenidat	49
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej, komparator hydroksymaślan sodu.....	50

Tabela 23. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej, komparator modafinil.....	51
Tabela 24. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	54
Tabela 25. Dane odnalezione w publikacji <i>Bolin 2020</i>	61
Tabela 26. Dane odnalezione w publikacji <i>NICE 2017</i>	61
Tabela 27. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	64
Tabela 28. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	64
Tabela 29. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	68

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą66

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ Wakix® (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Analiza kliniczna, MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Wakix® (pitolisant) w leczeniu dorosłych chorych na narkolepsję z katapleksją lub bez. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2022
Bolin 2020	Bolin K., Niska PÅ., Pirhonen L., i in. <i>The cost utility of pitolisant as narcolepsy treatment</i> . Acta Neurol Scand. 2020 Apr;141(4):301-310. doi: 10.1111/ane.13202. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31838740
ChPL Actimodan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan®, https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43871/characteristic
ChPL Wakix®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Wakix®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wakix-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Xyrem®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xyrem®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_pl.pdf
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2020 r.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2021 r. – wrzesień 2021 r.) (data dostępu: 03.01.2022r.)
Dauvilliers 2013	Dauvilliers Y., Bassetti C., Lammers G. J. i in., <i>HARMONY I study group., Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial</i> , Lancet Neurol 2013, 12 (11): 1068-1075
Dodel 2007	Dodel R., Peter H., Spottke A. i in., <i>Health-related quality of life in patients with narcolepsy</i> , Sleep Med. 2007 Nov;8(7-8):733-41
EMA AR 2015	European Medicines Agency, <i>Assessment report, Wakix, EMA/828546/2015</i> , 2015, 1-102
Lehert 2018	Lehert P., Falissard B., <i>Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis</i> , Sleep 2018, 41 (12): 1-13
Lehert 2020	Lehert P., Szoeki C. <i>Comparison of modafinil and pitolisant in narcolepsy: a non-inferiority meta-analytical approach</i> . Drugs Context. 2020 Jul 8;9:2020-6-2
NICE 2017	NICE, <i>Narcolepsy with or without cataplexy in adults: pitolisant, Evidence summary</i> , Published: 14 March 2017, https://www.nice.org.uk/advice/es8/resources/narcolepsy-with-or-without-cataplexy-in-adults-pitolisant-pdf-32181397189
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Opracowanie Modafinilum	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Modafinilum we wskazaniach: hipersomnia, narkolepsja, narkolepsja z katapleksją, zaburzenia snu, obturacyjny bezdech senny</i> Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Warszawa 2019, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/013/RPT/OT.4311.1.2019_Modafinilum_7.03.2019.pdf
Opracowanie Xyrem	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Xyrem (hydroksymaślan sodu) we wskazaniu narkolepsja z katapleksją</i> Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, Warszawa 2021, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/155/RPT/155_OT.4211.36.2021_Xyrem.pdf
Reinish 1995	Reinish L. W., MacFarlane J. G., Sandor P., Shapiro C. M., <i>REM Changes in Narcolepsy With Selegiline</i> , Sleep 1995, 18 (5): 362-367
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016