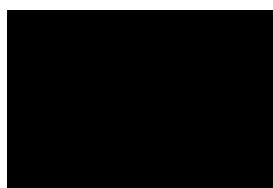




**Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby
przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym
przeszczepie komórek krwiotwórczych**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, lipiec 2022 (aktualizacja: luty 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	15
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	16
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	18
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	21
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	30
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	30
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	44
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	45
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	48
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	48
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	49
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	52
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	56
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	57
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	57
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	57
8. OGRANICZENIA ANALIZY	58
9. Dyskusja	59
10. WNIOSKI KOŃCOWE	60
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	60
12. BIBLIOGRAFIA	62
13. SPIS TABEL	68
14. SPIS RYSUNKÓW	69
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	70

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
allo-HCT	ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant</i> ; Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BAT	ang. <i>Best available therapy</i> ; Najlepsze dostępne leczenie
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DD	Dawka dobową
GvHD	ang. <i>Graft-versus-Host Disease</i> ; Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HR	ang. Hazard Ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib), w leczeniu ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych, wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami.

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 pacjenci w wieku 12 lat i starsi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (allo-HCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant*), z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. *Graft-versus-Host Disease*) lub przewlekłą GvHD, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P));
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów najlepszego dostępnego leczenia (BAT, ang. *Best available therapy*), tj. globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, ewerolimusu, sirolimusu, etanerceptu lub infliksymabu w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD oraz fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, imatynibu, ibrutynibu lub rytuksymabu w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, związanego z tym punktem końcowym przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania pozostałych zdarzeń związanych z przebiegiem analizowanej choroby (progresja/nawrót nowotworu i transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD) i zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. W analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (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 ruksolitynibu ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania ruksolitynibu; w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. W opracowaniu uwzględniono najlepsze dostępne

leczenie (BAT) jako komparator. [redacted] informacje na temat badania ankietowego przedstawiono w analizie ekonomicznej [112] oraz w arkuszu „ankiety” modelu BIA), w analizie podstawowej uwzględniono schematy leczenia stosowane w grupie kontrolnej badań REACH 2 i REACH 3, z różnicą dotyczącą tylko braku przeszczepu mezenchymalnych komórek macierzystych, jako leczenia ostrej postaci GvHD [redacted]

[redacted] Za wyjątkiem globuliny antytymocytarnej, której zużycie w analizie podstawowej określono na poziomie zużycia świadczeń o kodzie 5.52.01.0001461 („ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”) [68] rozliczanych co 2 tygodnie oraz fotoforezy pozaustrojowej przeprowadzanej [redacted] wg opinii eksperta klinicznego, zużycie pozostałych opcji terapeutycznych BAT określono na podstawie zużycia obserwowanego w badaniach REACH 2 i REACH 3 (dane niepublikowane dostarczone wraz z modelami analizy ekonomicznej [112]). Uwzględnione dawkowanie i częstotliwość zabiegów były zgodne z opublikowanymi informacjami w tym zakresie [76]-[82], [87]-[89].

Niektóre z uwzględnionych opcji terapeutycznych BAT (rytuksymab, ibrutynib, imatynib, infliksymab, etanercept, globulina antytymocytarna) są wśród pacjentów z analizowanej populacji finansowane ze środków publicznych pośrednio (w ramach świadczeń szpitalnych) lub bezpośrednio za zgodą płatnika. W analizie podstawowej uwzględniono koszt tych opcji terapeutycznych na poziomie kosztu odpowiednich świadczeń szpitalnych (5.52.01.0001461 w przypadku globuliny antytymocytarnej) lub średniego kosztu leków przy ogólnodostępnych sposobach finansowania (programy lekowe dla pacjentów z innymi chorobami niż GvHD lub chemioterapia w przypadku rytuksymabu, ibrutynibu, imatynibu, infliksymabu, etanerceptu).

[redacted]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1152.0, Ruksolitynib”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Przyjęto, że refundacja ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje zmiany limitu w grupie 1152.0 i wszystkie prezentacje wnioskowanej technologii będą miały limit finansowania na poziomie własnych cen hurtowych brutto (limit wyznaczany przez prezentację zawierającą 56 tabletek po 5 mg substancji czynnej). [redacted]

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

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [redacted]

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie: średniego kosztu w Polsce w listopadzie 2022 roku [86] (dane dostępne w lutym 2023 roku) lub średniego kosztu w I połowie 2022 roku [134], [135] w przypadku leków szpitalnych oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

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

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby pacjentów z allo-HCT w wieku 7 lat i starszych w latach 2009 - 2020 [48];
- współczynników występowania ostrej i przewlekłej postaci GvHD wg odpowiednio wyników badań Wojnar 2006 [60] i Wojnar 2006 [61];
- odsetka występowania przewlekłej postaci GvHD po ostrej (wśród pacjentów z przewlekłą GvHD) wg wyników badania Wojnar 2006 [61] i Bachier 2021 [56];
- odsetka pacjentów z GvHD z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami wg ekspertów klinicznych z Polski (ostra GvHD: średnia 44%, zakres: od 20% do 50%; przewlekła GvHD: średnia 48%, zakres: od 30% do 65%);
- założenia, że wszyscy pacjenci spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Jako źródło alternatywnej metody kalkulacji liczebności populacji docelowej uwzględniono liczbę chorych, u których w latach 2009 – 2020 rozliczono świadczenia dedykowane GvHD, tj. 5.52.01.0001460 („ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”), 5.52.01.0001461 („ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”) i 5.52.01.0001461 („przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)”) [48]. W ramach tej metody przyjęto 50% (od 25% do 75%) wykorzystanie ww. świadczeń wśród pacjentów z GvHD po allo-HCT (u pozostałych: odrzucenie przeszczepu lub GvHD po innym przeszczepie niż allo-HCT).

Wyniki obydwu metod kalkulacji liczebności docelowej poddano weryfikacji z opiniami ekspertów klinicznych na temat liczby pacjentów z GvHD po allo-HCT w Polsce.

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów z GvHD, którzy co roku mogą rozpoczynać leczenie ruksolitynibem.

W ramach analizy podstawowej ustalono, że do leczenia ruksolitynibem predysponowanych może być:

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia [redacted]

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 modeli decyzyjnych szczegółowo opisanych na etapie Analizy ekonomicznej [112].

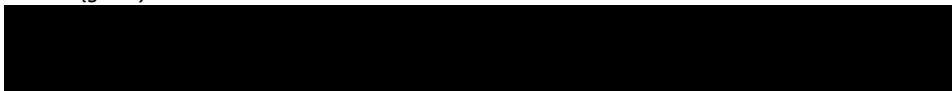
Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



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

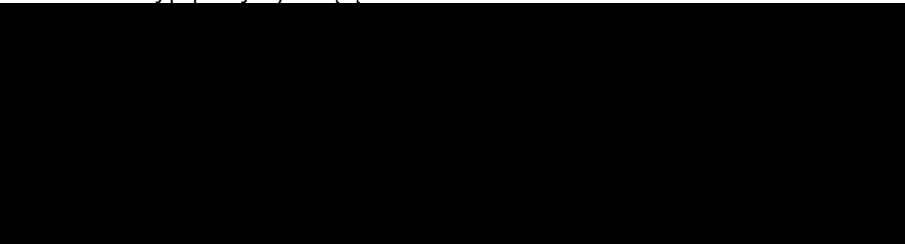
WYNIKI I WNIOSKI

Ustalono, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje rozpoczęcie leczenia tą opcją terapeutyczną wśród (wartości zaokrąglone):



Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

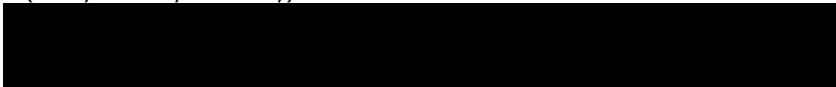
Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:



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

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej zaobserwowano zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie: od -202% do +400%.

Wykazano, że wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszący refundacji wnioskowanej technologii nie przekroczy (maksymalne wyniki analizy):



Zaobserwowano, że w przypadku uwzględnienia wyceny kosztu fotoforezy pozaustrojowej wg danych z [62], [74], [75], refundacji wnioskowanej technologii towarzyszyły oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie [redacted]. Niemniej jednak w ramach analizy podstawowej uwzględniono wycenę fotoforezy pozaustrojowej na poziomie dopłaty do leczenia z funduszu POLTRANSPLANT (5 tys. PLN [103] vs 13 979,26 PLN [62], [74], [75]).

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z GvHD w wyniku leczenia ruksolitynibem w miejsce najlepszej dostępnej terapii [41].

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność ruksolitynibu wśród pacjentów z GvHD, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania ruksolitynibu wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. Niemniej jednak wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego będzie

niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych. [REDACTED]
[REDACTED]

Przedstawiona kwota maksymalnych dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego w wariantcie bez RSS [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – listopad 2022 roku wg komunikatu DEF NFZ z dnia 04.01.2023). Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że ww. kwoty są to maksymalne dodatkowe nakłady finansowe, które z wysokim prawdopodobieństwem nie będą obserwowane w praktyce klinicznej.

Łącznie ww. aspekty świadczą, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie stanowiła istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej lub przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych wśród pacjentów w wieku 12 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami.

Przedmiotem analizy było rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją Jakavi® o pacjentów z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi.

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 pacjenci w wieku 12 lat i starsi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych (allo-HCT, ang. *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant*), z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, ang. *Graft-versus-Host Disease*) lub przewlekłą GvHD, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami (zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego (P));
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów najlepszego dostępnego leczenia (BAT, ang. *Best Available Therapy*), tj. globuliny antytymocytarnej, fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, etanerceptu lub infliksymabu w subpopulacji pacjentów z ostrą GvHD oraz fotoferezy pozaustrojowej, metotreksatu, mykofenolanu mofetylu, sirolimusu, ewerolimusu, imatynibu, ibrutynibu lub rytuksymabu w subpopulacji pacjentów z przewlekłą GvHD (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, związanego z tym punktem końcowym przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania pozostałych zdarzeń związanych z przebiegiem analizowanej choroby (progresja/nawrót nowotworu i transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD) i zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

W analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (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 pacjentkami 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 wśród chorych z GvHD) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny 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 liczebność populacji docelowej i sumaryczne 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. [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 [112].

[Redacted text]

Każde odniesienie do opinii ekspertów klinicznych z Polski lub badania ankietowego w tekście niniejszego dokumentu dotyczyć będzie ww. badania ankietowego.

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

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

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].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma Novartis Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Jakavi® pod postacią tabletek powlekanych po 5, 10, 15 i 20 mg ruksolitynibu 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 wśród pacjentów z GvHD z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosterydami [37], [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37]. Niemniej jednak wnioskowana technologia refundowana jest w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej w ramach programu lekowego (program opisany w załączniku B.81. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]).

Analizowany problem decyzyjny dotyczył rozszerzenia zakresu wskazań, w których wnioskowana technologia jest objęta refundacją. Tym samym, w opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1152.0, Ruksolitynib”, w której refundowana jest obecnie wnioskowana technologia.

Na tej podstawie uznano, że refundacja w istniejącej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

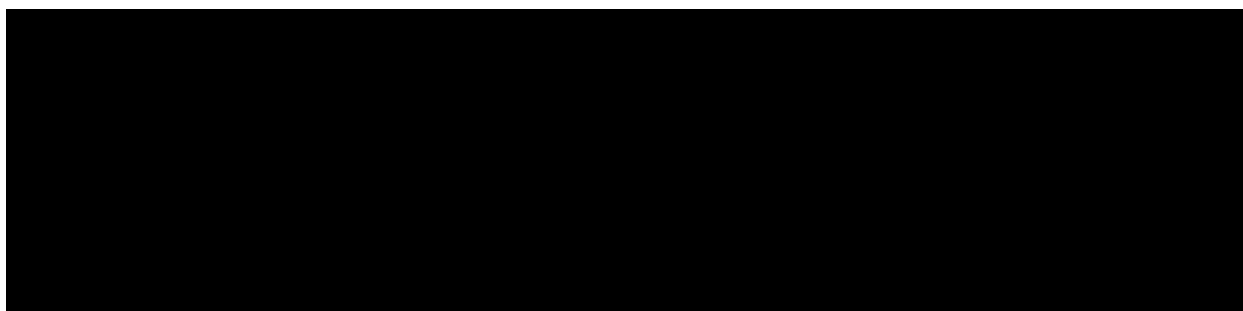
Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii. W przypadku wnioskowanej technologii i tej samej technologii w grupie 1152.0 nie istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej. Różnica dotyczyła wyłącznie wskazania do objęcia refundacją (niniejsza analiza dotyczy rozszerzenia obecnie refundowanego wskazania).

Biorąc pod uwagę brzmienie art. 15 ust. 2 ww. ustawy należy zauważyć, iż odnosi się on do tych samych wskazań lub przeznaczeń leku, natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne leków Jakavi® (GvHD) jest inne niż wskazanie obecnie objęte refundacją (mielofibrozy). Jednak w świetle ustalenia przez Ministra Zdrowia nazwy grupy limitowej nieodnoszącej się do nazwy choroby, a opartej o typ leków, art. 15 ust. 2 należy interpretować właśnie w świetle nazwy nadanej grupie limitowej 1152.0 przez Ministra Zdrowia.

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie aktualnie obowiązujące zasady w grupie 1152.0. Przyjęto, że refundacja ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje zmiany limitu w grupie 1152.0 i wszystkie prezentacje wnioskowanej technologii będą miały limit finansowania na poziomie własnych cen hurtowych brutto (limit wyznaczany przez prezentację zawierającą 56 tabletek po 5 mg substancji czynnej).

Zaobserwowano, że refundacja wnioskowanej technologii w nowej, osobnej grupie limitowej (jako lek innowacyjny, nieposiadający odpowiedników w analizowanym wskazaniu w myśl Ustawy o refundacji [30]) byłaby związana z takimi samymi oficjalnymi cenami i skutkami finansowymi dla płatnika publicznego jak refundacja wnioskowanej technologii w istniejącej grupie limitowej „1152.0, Ruksolitynib” – w obydwu przypadkach limit finansowania wnioskowanej technologii będzie na poziomie jej ceny hurtowej. Tym samym uznano, że decyzja dotycząca grupy limitowej w ramach sposobu refundacji wnioskowanej technologii nie będzie miała wpływu na wyniki niniejszej analizy i aspekt ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości.

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



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

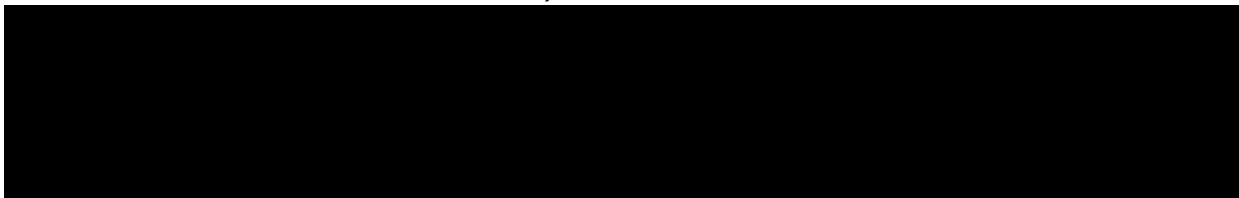
Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Jakavi®
Substancja czynna	<i>Ruxolitinibum</i>
Kod ATC	L01EJ01 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	23 sierpnia 2012 Wnioskowane wskazanie: 29 kwietnia 2022
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania	56 tabletek po 5, 10, 15 lub 20 mg
Kod(y) GTIN	05909991053789, 05909991053833, 05909991198282, 05909991053758
DDD	Brak dla wnioskowanego wskazania; 30 mg/d dla leczenia mielofibroz [33]
Kategoria dostępności leku	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, „1152.0, Ruksolitynib”
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	
Sposób kalkulacji limitu finansowania	Brak zmian: limit wyznaczony przez Jakavi® 5MG
Proponowany RSS	

Zużycie wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników badania REACH 2 (ostra GvHD) i badania REACH 3 (przewlekła GvHD). Jako bezpośrednie dane wejściowe modeli analizy ekonomicznej [112] wykorzystano średnie tygodniowe dawki wnioskowanej technologii oraz długość leczenia na podstawie estymatorów Kaplan-Meier czasu przeżycia na leczeniu (szczegóły w arkuszach „DoT” i „JAKAVI Dosing” modelu analizy ekonomicznej [112]). Uwzględniono dawkowanie ruskolitynibu oraz

kryteria kontynuacji leczenia zgodne z zalecanym schematem dawkowania wnioskowanej technologii w leczeniu GvHD [57] oraz zapisami proponowanego programu lekowego [40].

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono średnie roczne, niezdyskontowane zużycie wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modeli analizy ekonomicznej [112] (por. arkusze „Do_BIA” modeli analizy ekonomicznej [112] oraz arkusz „Dane_modeleCUA” modelu BIA).



Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [112] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

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

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Jakavi® 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 nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [112] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływających na wynik.

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); NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia).

Uwzględniona perspektywa ekonomiczna odpowiada jednocześnie perspektywie wspólnej (płatnik publiczny + pacjent), o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „SA 10”) uwzględniającej zidentyfikowane kategorie kosztu z perspektywy pacjenta. Wyniki scenariusza „SA 10” były niższe względem analizy podstawowej o 0,1%-0,3%.

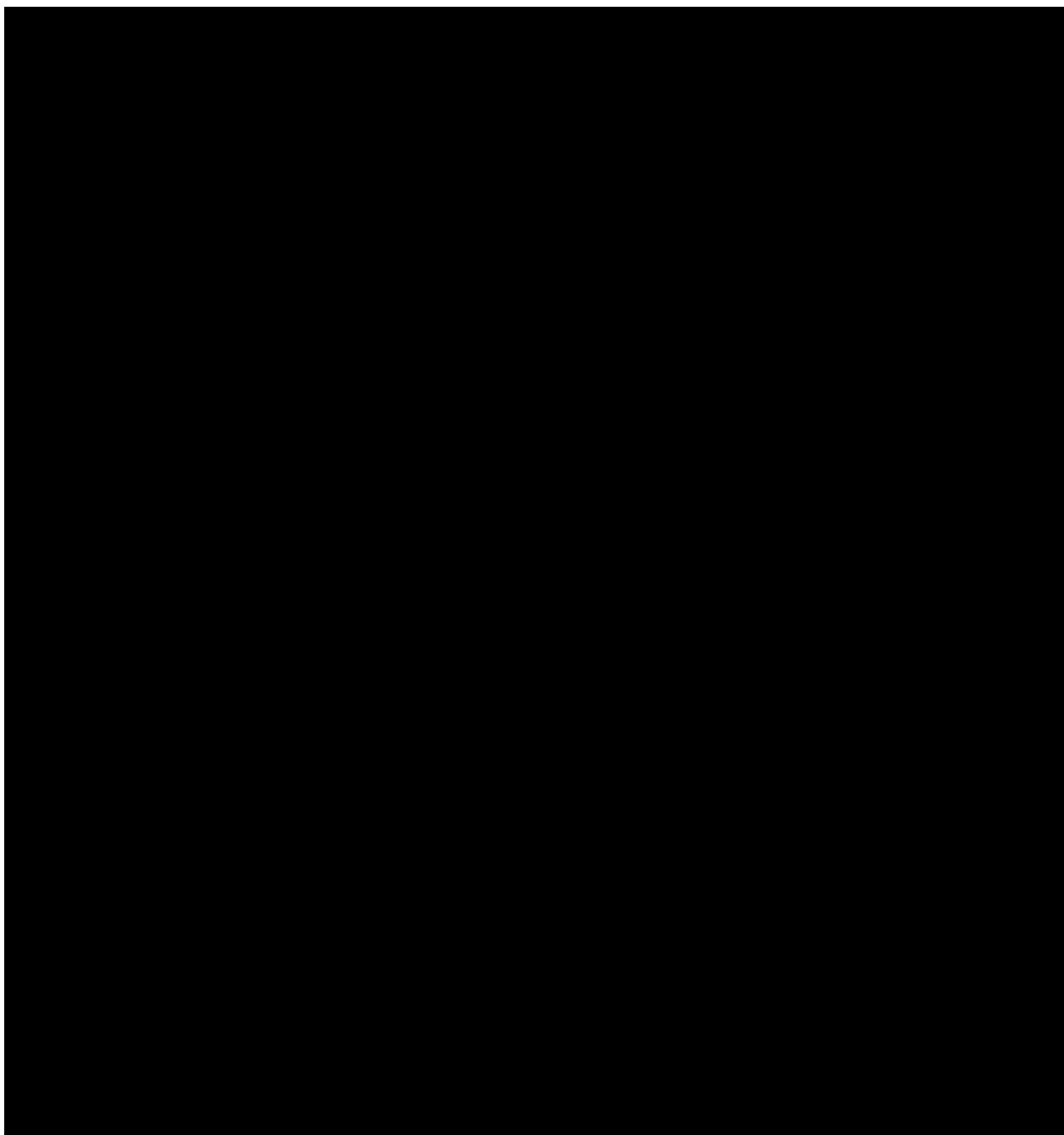
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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 Jakavi® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii).

Można przypuszczać, że ze względu na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji oraz indywidualne dostosowanie ich aktualnej terapii wynikające z braku skutecznego standardu leczenia oraz refundację ruksolitynibu wśród pacjentów z mielofibrozami, moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko.

Przeprowadzone w ramach niniejszej analizy modelowanie wykazało, że liczba pacjentów z analizowanej populacji leczonych w proponowanym programie lekowym będzie stabilizować się między pierwszym (ostra GvHD) a trzecim (przewlekła GvHD) rokiem refundacji (rysunki poniżej).



Przedstawione informacje mogą sugerować, że stabilizacja liczebności populacji chorych w programie może nastąpić później w przypadku przewlekłej GvHD niż ostrej GvHD. Niemniej jednak, wniosek o objęcie refundacją wnioskowanej technologii dotyczy obydwu postaci GvHD, łącznie. Oznacza to, że przy oczekiwanej podobnej liczebności obydwu populacji chorych, stabilizacja liczebności populacji chorych w programie może wystąpić od 2 roku refundacji.

Mając powyższe na uwadze horyzont czasowy analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 2 lat. Jest to zgodne z Wytycznymi HTA stwierdzającymi, że horyzont ten powinien wynosić co najmniej 2 lata.

Zasadność przyjęcia okresu 2-letniego 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 Jakavi®, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Jakavi® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono 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 i założeniu inicjalizacji proponowanego programu lekowego na początku 2023 roku.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami 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 ruksolitynibu wśród chorych z GvHD) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z GvHD, którzy w wyniku inicjalizacji proponowanego programu lekowego będą korzystać z wnioskowanej technologii w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania ruksolitynibu. Tym samym w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji. W opracowaniu uwzględniono najlepsze dostępne leczenie (BAT) jako komparator. [REDACTED]

[REDACTED] w analizie podstawowej uwzględniono schematy leczenia stosowane w grupie kontrolnej badań REACH 2 i REACH 3, z różnicą dotyczącą tylko braku przeszczepu mezenchymalnych komórek macierzystych jako

leczenia ostrej postaci GvHD (wykorzystywany u 10% pacjentów w badaniu klinicznym, ale sporadycznie wykorzystywany w warunkach polskich – ██████████

██████████ W analizie wrażliwości uwzględniono odsetki wykorzystania poszczególnych opcji leczenia w obrębie BAT na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

Udział poszczególnych opcji terapeutycznych BAT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Odsetek wykorzystania schematów BAT.

	Badanie REACH 2/3	% ekspertów wskazujących	Udział, pacjenci	Udział: REACH 2/3*	Udział: praktyka kliniczna**
Ostra GvHD					
Globulina antytymocytarna	13,33%	██████████	20,40%	14,81%	██████████
Fotofereza pozaustrojowa	27,33%		29,00%	30,37%	
Mezenchymalne komórki macierzyste	10,00%		0,25%	0,00%	
Metotreksat	3,33%		1,20%	3,70%	
Mykofenolan mofetylu	16,67%		41,80%	18,52%	
Ewerolimus	1,33%		1,00%	1,48%	
Sirolimus	2,00%		4,20%	2,22%	
Etanercept	14,67%		5,60%	16,30%	
Infliksymab	11,33%		1,60%	12,59%	
Przewlekła GvHD					
Rytuksymab	3,80%	██████████	6,80%	3,80%	██████████
Fotofereza pozaustrojowa	34,81%		47,80%	34,81%	
Imatynib	5,06%		5,00%	5,06%	
Metotreksat	6,33%		9,00%	6,33%	
Mykofenolan mofetylu	22,15%		25,00%	22,15%	
Ewerolimus	3,16%		0,00%	3,16%	
Sirolimus	4,43%		8,00%	4,43%	
Ibrutynib	17,09%		4,40%	17,09%	
Infliksymab	3,16%		0,00%	3,16%	

* analiza podstawowa; ** analiza wrażliwości

Za wyjątkiem globuliny antytymocytarnej, której zużycie w analizie podstawowej określono na poziomie zużycia świadczeń o kodzie 5.52.01.0001461 („ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”) [68] rozliczanych co 2 tygodnie oraz fotoforezy pozaustrojowej przeprowadzanej w Polsce ██████████ zużycie pozostałych opcji terapeutycznych BAT określono na podstawie zużycia obserwowanego w badaniach REACH 2 i REACH 3 (dane niepublikowane

dostarczone wraz z modelami analizy ekonomicznej [112]). Uwzględnione dawkowanie i częstotliwość zabiegów zgodne były z opublikowanymi informacjami w tym zakresie [76]-[82], [87]-[89].

W nowym scenariuszu założono stosowanie ruksolitynibu w miejsce BAT. Odsetek pacjentów stosujących ruksolitynib określono na podstawie [REDACTED] (por. rozdział 2.5.2.2.). Założono, że wnioskowana technologia będzie przejmowała poszczególne technologie wchodzące w skład BAT zgodnie z ich aktualnym udziałem w rynku. Aktualny udział poszczególnych technologii wchodzących w skład BAT określono na podstawie: danych z badań REACH2 i REACH3 (analiza podstawowa) oraz informacji od ekspertów klinicznych.

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [112] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorami w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [112] pod postacią rocznego kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność 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 pacjentek 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 pacjentek 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 ww. 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 pacjentek 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 produktu leczniczego Jakavi® obejmują:

- leczenie powiększenia śledziona związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (wskazanie numer 1 – nieobjęte wnioskiem, obecnie objęte refundacją [37]);
- leczenie dorosłych pacjentów z czerwienicą prawdziwą, u których występuje oporność lub nietolerancja na leczenie hydroksymocznikiem (wskazanie numer 2 – nieobjęte niniejszym wnioskiem, stanowiące przedmiot innego wniosku o refundację);
- leczenie pacjentów w wieku 12 lat i starszych z ostrą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie kortykosteroidami lub innymi rodzajami leczenia układowego (wskazanie numer 3 – wnioskowane wskazanie) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach wskazania 3., dlatego nie przedstawiano oszacowań populacyjnych odnoszących się do pozostałych wskazań. Rozbieżności pomiędzy zarejestrowanym a wnioskowanym wskazaniem dotyczą wyłącznie definicji poprzedniej terapii cechującej się niewystarczającą odpowiedzią – zarejestrowane wskazanie obejmuje kortykosteroidy lub inne rodzaje leczenia układowego, podczas gdy wnioskowane wskazanie definiuje wyłącznie niewystarczającą odpowiedź na kortykosteroidy zgodnie z założeniami badań REACH 2 i REACH 3. Mając na uwadze, iż kortykosteroidy stanowią pierwszą linię leczenia u zdecydowanej większości pacjentów z GvHD, nie należy oczekiwać różnicy w liczebności populacji wynikającej z innego brzmienia wnioskowanego wskazania.

W opracowaniu wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [112]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodnie z założeniami i wynikami tych modeli.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badań rejestracyjnych o akronimach REACH 2 i REACH 3. Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z publikacji [101], [102] lub niepublikowane dane dostarczone wraz z modelami analiz ekonomicznych [112]).

	Ostra GvHD	Przewlekła GvHD
Średnia masa ciała (kg)		
Średnia powierzchnia ciała (m ²)		
Średni wiek w latach		
Odsetek mężczyzn (%)		

W opracowaniu uwzględniono otwartą populację pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od potencjalnego momentu zastosowania pierwszej dawki wnioskowanej technologii 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 modeli Analizy ekonomicznej [112].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [112] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającą leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej, zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego. Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- liczby pacjentów z allo-HCT w wieku 7 lat i starszych w latach 2009 - 2020 [48];

- współczynników występowania ostrej i przewlekłej postaci GvHD wg wyników badań Wojnar 2006 [60] i Wojnar 2006 [61];
- odsetka występowania przewlekłej postaci GvHD po ostrej (wśród pacjentów z przewlekłą GvHD) wg wyników badania Wojnar 2006 [61] i Bachier 2021 [56];
- odsetka pacjentów z GvHD z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami wg ekspertów klinicznych z Polski [redacted]
- założenia, że wszyscy pacjenci spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Jako źródło alternatywnej metody kalkulacji liczebności populacji docelowej uwzględniono liczbę chorych, u których w latach 2009 – 2020 rozliczono świadczenia dedykowane GvHD, tj. 5.52.01.0001460 („ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”), 5.52.01.0001461 („ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”) i 5.52.01.0001461 („przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)”) [48]. W ramach tej metody przyjęto 50% (od 25% do 75%) wykorzystanie ww. świadczeń wśród pacjentów z GvHD po allo-HCT (u pozostałych: odrzucenie przeszczepu lub GvHD po innym przeszczepie niż allo-HCT).

Wyniki obydwu metod kalkulacji liczebności docelowej poddano weryfikacji z opiniami ekspertów klinicznych na temat liczby pacjentów z GvHD po allo-HCT w Polsce.

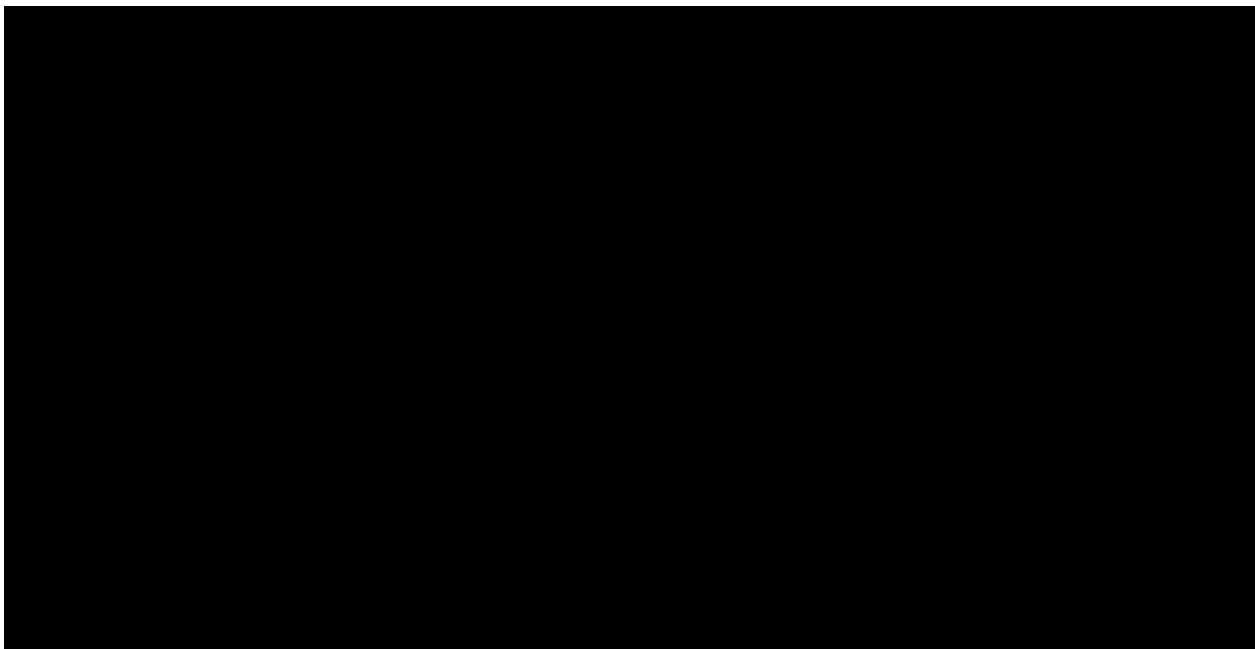
2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ STOSOWANA LUB JEST AKTUALNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3])

W ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów z GvHD. Liczebność populacji chorych na mielofibrozy i chorych na czerwienicę prawdziwą nie była szacowana w ramach niniejszego opracowania, gdyż populacje te stanowiły przedmiot innych wniosków o refundację Jakavi®.

2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

Na podstawie danych z portalu Statystyka NFZ [48] określono liczbę pacjentów w wieku 7 lat i starszych poddawanych allo-HCT latach 2009 – 2020. Uwzględniono procedury rozliczane w ramach świadczeń: „PZS02 Przeszczepienie allo-genicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA <18 r.ż”, „PZS03 Przeszczepienie allo-genicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego <18 r.ż”, „S22 Przeszczepienie allo-genicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA” i „S23 Przeszczepienie allo-genicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego”. Nie dysponowano informacjami pozwalającymi na ocenę liczby pacjentów w wieku 12 lat i starszych. Tym samym w opracowaniu wykorzystano informacje na temat szerszej populacji pacjentów w wieku 7 lat i starszych w przypadku grup PZS02 i PZS03 oraz wszystkich pacjentów w przypadku grup S22 i S23. Szczegółowe informacje znajdują się w arkuszu „allo-HCT” modelu BIA dołączonego do opracowania.

Dostępne dane z lat 2009 – 2020 ekstrapolowano na horyzont czasowy analizy z wykorzystaniem modelu liniowego. Bardziej złożone modele nie poprawiały istotnie dopasowania ocenianego na podstawie wartości współczynnika R^2 . Ekstrapolacja danych została przedstawiona poniżej.



Na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji oceniono, że liczba pacjentów w wieku 7 lat i starszych poddawanych rocznie allo-HCT wynosi:

[Redacted]

Współczynniki występowania ostrej i przewlekłej postaci GvHD określono na podstawie wyników badań Wojnar 2006 [60] i Wojnar 2006 [61]. Są to jedyne odnalezione dane dotyczące warunków polskich i ze względu na okres ich przeprowadzenia (lata 1992 – 2003) mogą zawyżać wskaźniki występowania GvHD (w chwili obecnej wachlarz dostępnych opcji profilaktycznych po allo-HCT uległ znacznemu rozszerzeniu i należy się spodziewać trochę niższego wskaźnika występowania GvHD).

Niemniej jednak z uwagi na brak nowszych danych, w analizie uwzględniono dane z badań [60], [61]. Współczynnik występowania ostrej GvHD wyniósł 31% (od 26% do 37%) a przewlekłej: 48% (od 42% do 54%).

Wśród pacjentów z przewlekłą GvHD około 50% [61] lub 66% [56] stanowili pacjenci mający uprzednio ostrą postać GvHD.

Na podstawie ww. danych ustalono liczebność populacji pacjentów w wieku 7 lat i starszych, którzy po allo-HCT doznają GvHD.

Jako źródło alternatywnej metody kalkulacji liczebności populacji docelowej uwzględniono liczbę chorych, u których w latach 2009 – 2020 rozliczono świadczenia dedykowane GvHD, tj. 5.52.01.0001460 („ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”), 5.52.01.0001461 („ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”) i 5.52.01.0001461 („przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)”) [48]. W ramach tej metody przyjęto 50% (od 25% do 75%) wykorzystanie ww. świadczeń wśród pacjentów z GvHD po allo-HCT (u pozostałych: odrzucenie przeszczepu lub GvHD po innym przeszczepie niż allo-HCT). Szczegóły obliczeń metody alternatywnej przedstawiono w arkuszach „Ustawienia_BIA” i „swiadczenia 5.52” modelu BIA.

Wyniki obydwu metod kalkulacji liczebności docelowej poddano weryfikacji z opiniami ekspertów klinicznych na temat liczby pacjentów z GvHD po allo-HCT w Polsce.

Zestawienie dostępnych liczebności populacji pacjentów w wieku 7 lat i starszych, którzy po allo-HCT doznają GvHD przedstawiono poniżej.

Wszystkie dostępne źródła danych wskazywały na podobne liczebności populacji pacjentów po allo-HCT. Za drobne różnice odpowiadały trochę odmienne definicje populacji (eksperti wskazywali populację w wieku 12+ lat; dane NFZ umożliwiły kalkulację populacji w wieku 7+ lat).

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia [REDACTED]

Dysponując informacjami na temat liczebności populacji pacjentów w wieku 7 lat i starszych, którzy po allo-HCT doznają GvHD, w następnej kolejności określono odsetek pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie sterydami. Dane te określono na podstawie opinii ekspertów.

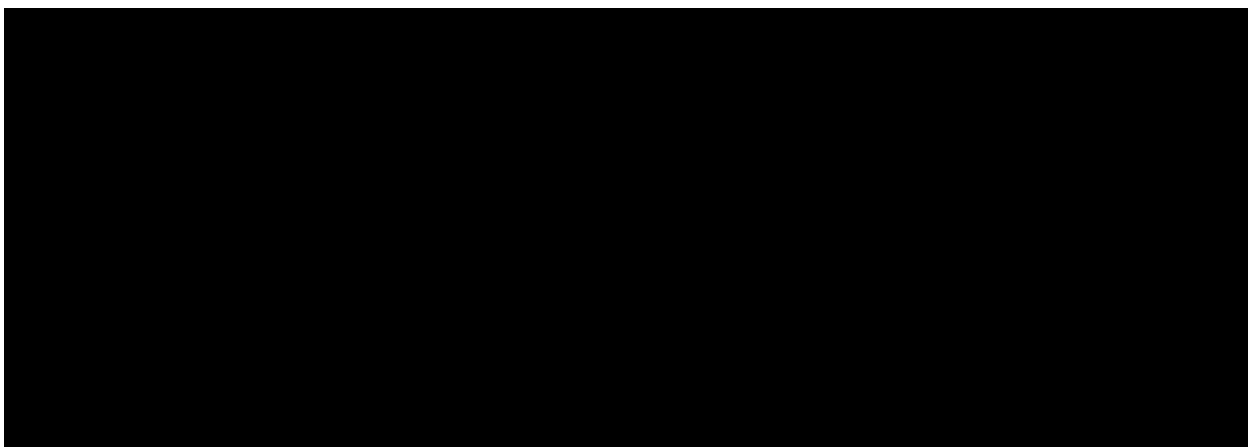
Nie są dostępne szczegółowe dane w tym zakresie. W literaturze najczęstszym docelowym wskaźnikiem występowania niewystarczającej odpowiedzi jest wartość 50%.

Wskazany powyżej docelowy odsetek niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy przypisano jednej kohorcie zapadalnościowej. Teoretycznie przewlekła GvHD i/lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy może nastąpić po kilku latach od przeprowadzenia allo-HCT, ale z drugiej strony u pacjenta z allo-HCT przewlekła GvHD i/lub niewystarczająca odpowiedź na kortykosteroidy nie manifestuje się w roku przeprowadzenia allo-HCT.

Mając na uwadze wzrostowy trend przeprowadzania allo-HCT w Polsce uwzględnione uproszczenie obliczeń polegające na uwzględnieniu tylko jednej kohorty zapadalnościowej, i od razu przypisaniu jej docelowego występowania GvHD i niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy, należy traktować jako kolejne założenie konserwatywne.

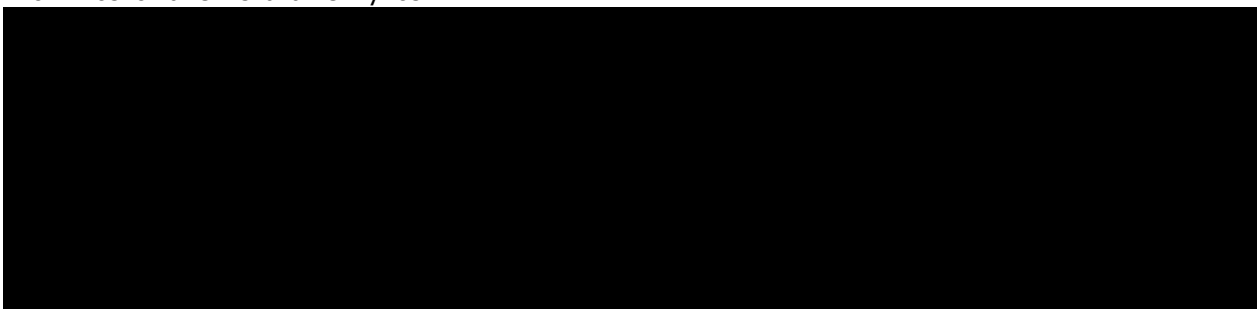
Dodatkowo przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Iloczyn wszystkich parametrów opisanych powyżej pozwolił określić liczebność populacji docelowej dla wnioskowanej technologii. Dane przedstawiono poniżej.



2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem (por. rozdział 2.5.1.). Tym samym liczebność populacji przedstawiona w poprzednim rozdziale zgodna jest z liczebnością populacji zgodną z § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]. Tym samym liczba pacjentów, która mogłaby rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją o wnioskowane wskazanie wynosi:

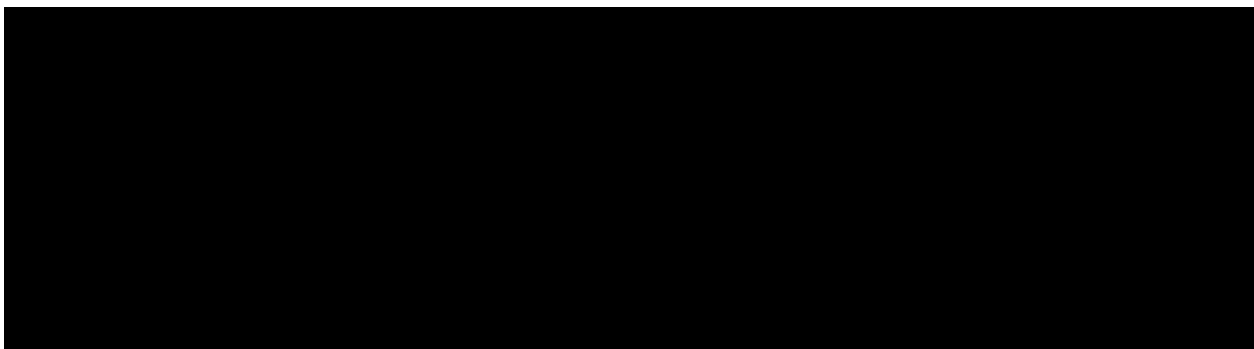


2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu (leczeniu ostrej lub przewlekłej GvHD po niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy) ze środków publicznych w Polsce [37]. Niemniej jednak, ruksolitynib refundowany jest w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej, w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej w ramach programu lekowego (program opisany w załączniku B.81. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]).

Zgodnie z danymi NFZ [83], [111] w 2020 i 2021 roku ruksolitynib w programie B.81. stosowało odpowiednio 670 i 707 pacjentów.

Pacjenci z GvHD w Polsce miały możliwość stosowania ruksolitynibu tylko w ramach badań klinicznych lub programów zakładających brak finansowania tego leku ze środków publicznych.



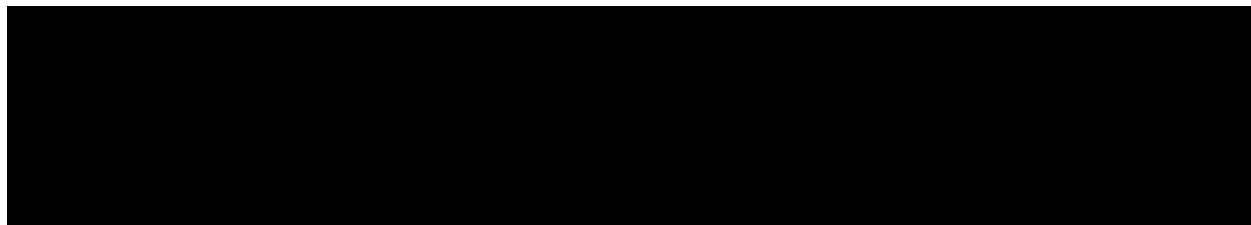
Niemniej jednak, ze względu na brak finansowania leczenia ruksolitynibem przez płatnika publicznego, w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów – uwzględniono wyłącznie stosowanie finansowanych ze środków publicznych opcji terapeutycznych składających się na BAT.

2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowana technologia nie posiada alternatywy terapeutycznej dostępnej w Polsce wśród chorych na GvHD. Ruksolitynib nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Przy braku refundacji wykorzystanie tego leku może być jedynie sporadyczne i dotyczyć warunków eksperymentalnych.

W analizie przyjęto (por. rozdział 2.4.), że w nowym scenariuszu wnioskowana technologia będzie stosowana u większości pacjentów spełniających kryteria realizacji proponowanego programu lekowego.

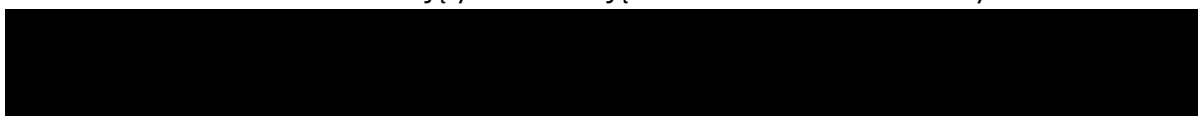
Docelowy odsetek wykorzystania tego leku wśród wszystkich pacjentów został określony na podstawie wyników [REDACTED]



Mając na uwadze zbliżone wyniki dotyczące ostrej i przewlekłej GvHD, a także możliwość wystąpienia obydwu postaci GvHD u danego pacjenta, w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyższy odsetek wykorzystania ruksolitynibu.

Zgodnie z opiniami 7 ekspertów klinicznych z Polski, przyjęto rozpoczęcie leczenia ruksolitynibem w nowym scenariuszu u [REDACTED]

Tym samym ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynająca stosowanie wnioskowanej technologii po rozszerzeniu zakresu wskazań objętych refundacją o wnioskowane wskazanie wyniosła:



2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

Podsumowanie informacji na temat liczebności rocznej populacji, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność (liczba rozpoczynających leczenie w danym roku). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

Populacja wg [3]	Rok 1.	Rok 2.
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami) – tylko GvHD	[REDACTED]	[REDACTED]
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku)	[REDACTED]	[REDACTED]
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana) – wnioskowane wskazanie	[REDACTED]	[REDACTED]
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana) – inne wskazania	[REDACTED]	[REDACTED]
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym)	[REDACTED]	[REDACTED]

2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne. Niemniej jednak, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do schematów BAT, przejawiające się m.in. dłuższym okresem życia pacjenta i tym samym dłuższym okresem generowania przez niego kosztów opieki, mniejszym ryzykiem nawrotu/progresji choroby i tym samym niższymi kosztami leczenia progresji, wyższym prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie i tym samym niższymi kosztami leczenia kolejnych linii.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w lutym 2023 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [112]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [112] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.)

Tabela 7. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania ostrej GvHD [112].

Analiza podstawowa		
SA01	BAT: zgodnie z odpowiedziami ekspertów z Polski	
SA02	Perspektywa wspólna	
SA03	Globulina antytymocytarna: koszt na poziomie mg	
SA04	Koszt fotoferezy pozaustrojowej wg danych z [62], [74], [75]	
SA05	Koszt pobytu na oddziale intensywnej terapii: średnia arytmetyczna	
SA06	Koszt pobytu na oddziale intensywnej terapii: maksymalny	
SA07	Alternatywne (wyższe) koszty leczenia dodatkowych zdarzeń	
SA08	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
SA09		95% UCI
SA10	Brak wpływu dodatkowych zdarzeń na jakość życia	

SA11	Brak kosztu podawania/wydawania		
SA12	Brak kosztu leczenia dodatkowego		
SA13	Brak kosztu opieki standardowej		
SA14	Brak kosztu dodatkowych zdarzeń		
SA15	Brak kosztu opieki terminalnej		
SA16	Brak korekty połowy cyklu		
SA17	Modelowanie osobno dla ramion badania		
SA18	Modelowanie zależne od odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi częściowej (niezależnie od ramion)		
SA19	Ekstrapolacja OS: zależna od HR		
SA20	Ekstrapolacja OS: wspólna funkcja dla odpowiadających i nieodpowiadających		
SA21	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji OS		Exponential
SA22			Weibull

SA23		Gompertz
SA24		Log-normal
SA25		Log-logistic
SA26		Gamma
SA27		Gen Gamma
SA28	Brak różnicy w OS między Jakavi i BAT przed oceną odpowiedzi na leczenie	
SA29	Odsetek odpowiedzi: skrajne scenariusze	Jakavi: 95% UCI, BAT: 95% LCI
SA30		Jakavi: 95% LCI, BAT: 95% UCI
SA31	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - Jakavi	Exponential
SA32		Weibull
SA33		Gompertz
SA34		Log-normal

SA35		Log-logistic
SA36		Gamma
SA37		Gen Gamma
SA38	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - BAT	Exponential
SA39		Weibull
SA40		Gompertz
SA41		Log-normal
SA42		Log-logistic
SA43		Gamma
SA44		Gen Gamma
SA45	Opcjonalny wariant wag użyteczności - równanie GEE	
SA46	Brak wpływu starzenia na wagi użyteczności	

SA47	Uwzględniono koszt niewykorzystanej części fiolki komparatora	
SA48	Opcjonalne warianty długości stosowania porównywanych interwencji	Extrapolated by Treatment Arm
SA49		KM for Individual Treatments
SA50		KM by Treatment Arm
SA51		KM then Extrapolated by Response
SA52	Zużycie Jakavi i BAT na podstawie mediany	
SA53	Horyzont czasowy: 5 lat - 45 lat	5 lat
SA54		45 lat
SA55	Brak dyskontowania	
SA56	Dyskontowanie po 1. roku	

Tabela 8. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania przewlekłej GvHD [112].

		Liczba mg Jakavi		Koszt BAT		Koszt podania/monitorowania Jakavi		Koszt podania/monitorowania BAT		Pozostałe koszty, Jakavi		Pozostałe koszty, BAT		
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	
Analiza podstawowa														
SA01	BAT: zgodnie z odpowiedziami ekspertów z Polski													
SA02	Perspektywa wspólna													
SA03	Globulina antytymocytna: koszt na poziomie mg													
SA04	Koszt fotoferezy pozaustrojowej wg danych z [62], [74], [75]													
SA05	Koszt pobytu na oddziale intensywnej terapii: średnia arytmetyczna													
SA06	Koszt pobytu na oddziale intensywnej terapii: maksymalny													
SA07	Alternatywne (wyższe) koszty leczenia dodatkowych zdarzeń													
SA08	Charakterystyki pacjentów: 95% CI													95% LCI
SA09														95% UCI
SA10	Brak wpływu dodatkowych zdarzeń na jakość życia													

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



		Liczba mg Jakavi		Koszt BAT		Koszt podania/ monitorowania Jakavi		Koszt podania/ monitorowania BAT		Pozostałe koszty, Jakavi		Pozostałe koszty, BAT	
		Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA11	Brak kosztu podawania/wydawania												
SA12	Brak kosztu leczenia dodatkowego												
SA13	Brak kosztu opieki standardowej												
SA14	Brak kosztu dodatkowych zdarzeń												
SA15	Brak kosztu opieki terminalnej												
SA16	Brak korekty połowy cyklu												
SA17	Modelowanie osobno dla ramion badania												
SA18	Modelowanie zależne od odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi częściowej (niezależnie od ramion)												
SA19	Ekstrapolacja OS: zależna od HR												
SA20	Ekstrapolacja OS: wspólna funkcja dla odpowiadających i nieodpowiadających												
SA21	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji OS	Exponential											
SA22		Weibull											

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



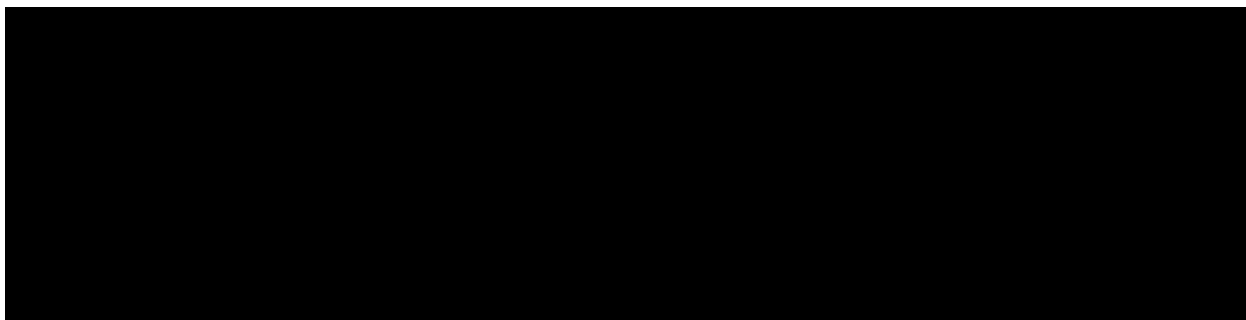
			Liczba mg Jakavi		Koszt BAT		Koszt podania/ monitorowania Jakavi		Koszt podania/ monitorowania BAT		Pozostałe koszty, Jakavi		Pozostałe koszty, BAT	
			Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA23		Gompertz												
SA24		Log-normal												
SA25		Log-logistic												
SA26		Gamma												
SA27		Gen Gamma												
SA28	Brak różnicy w OS między Jakavi i BAT przed oceną odpowiedzi na leczenie													
SA29	Odsetek odpowiedzi: skrajne scenariusze	Jakavi: 95% UCI, BAT: 95% LCI												
SA30		Jakavi: 95% LCI, BAT: 95% UCI												
SA31	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - Jakavi	Exponential												
SA32		Weibull												
SA33		Gompertz												
SA34		Log-normal												

			Liczba mg Jakavi		Koszt BAT		Koszt podania/ monitorowania Jakavi		Koszt podania/ monitorowania BAT		Pozostałe koszty, Jakavi		Pozostałe koszty, BAT	
			Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA35		Log-logistic												
SA36		Gamma												
SA37		Gen Gamma												
SA38	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - BAT	Exponential												
SA39		Weibull												
SA40		Gompertz												
SA41		Log-normal												
SA42		Log-logistic												
SA43		Gamma												
SA44		Gen Gamma												
SA45	Opcjonalny wariant wag użyteczności - równanie GEE													
SA46	Brak wpływu starzenia na wagi użyteczności													

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



			Liczba mg Jakavi		Koszt BAT		Koszt podania/monitorowania Jakavi		Koszt podania/monitorowania BAT		Pozostałe koszty, Jakavi		Pozostałe koszty, BAT	
			Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA47	Uwzględniono koszt niewykorzystanej części fiolki komparatora													
SA48	Opcjonalne warianty długości stosowania porównywanych interwencji	Extrapolated by Treatment Arm												
SA49		KM for Individual Treatments												
SA50		KM by Treatment Arm												
SA51		KM then Extrapolated by Response												
SA52	Zużycie Jakavi i BAT na podstawie mediany													
SA53	Horyzont czasowy: 5 lat - 45 lat	5 lat												
SA54		45 lat												
SA55	Brak dyskontowania													
SA56	Dyskontowanie po 1. roku													



W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „1152.0, Ruksolitynib”, w której wnioskowana technologia jest obecnie refundowana w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej. Przyjęto, że refundacja ruksolitynibu we wnioskowanym wskazaniu nie spowoduje zmiany limitu w grupie 1152.0 i wszystkie prezentacje wnioskowanej technologii będą miały limit finansowania na poziomie własnych cen hurtowych brutto (limit wyznaczany przez prezentację zawierającą 56 tabletek po 5 mg substancji czynnej). Mając na uwadze wykorzystanie we wnioskowanym wskazaniu tylko prezentacji produktu Jakavi® zawierających 5 mg lub 10 mg ruksolitynibu w tabletkach [57], przeprowadzono obliczenia uwzględniające liniową zależność kosztu refundacji ruksolitynibu i zawartości substancji czynnej.

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [112]).

Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [112].

Parametr	Wartość					Źródło
Koszt wnioskowanej technologii, wariant bez RSS						Wniosko dawca
Koszt wnioskowanej technologii, wariant z RSS						Wniosko dawca
Koszt BAT		Koszt, NFZ	Koszt, pacjent	Opis	Źródło	[37], [68], [83], [86], [103], [134], [135]
	Globulina antytymocytarna	24 620,00 PLN	-	Za leczenie i pobyty	5.52.01.000 1461 [68]	
	Fotofereza pozaustrojowa:	5 000,00 PLN	-	Za 1 procedurę i pobyty	eksperti, [103]	
	Metotreksat	6,60 PLN	0,13 PLN	Za 2,5 mg	[37], [134]	
	Mykofenolan mofetylu	1,49 PLN	0,44 PLN	Za 500 mg	[37], [134]	
	Ewerolimus	29,27 PLN	0,11 PLN	Za 1 mg	[37], [134]	
Sirolimus	16,68 PLN	0,11 PLN	Za 1 mg	[37], [134]		

Parametr	Wartość					Źródło
	Etanercept	94,75 PLN	-	Za 25mg/0,5mL	[86]	
	Infliksymab	276,68 PLN	-	Za 100 mg	[86]	
	Imatynib	1,20 PLN	-	Za 100 mg	[86]	
	Ibrutynib	125,41 PLN	-	Za 140 mg	[134], [135]	
	Rytuksymab	354,83 PLN	-	Za 100 mg	5.08.10.000 0055 [68], [71], [72]	
Koszt podawania i monitorowania leczenia GvHD	Ruksolitynib	2,38 PLN	Na podanie (porada amb. co 28 dni; diagnostyka - badanie krwi, moczu)	; koszt diagnostyki: 5.08.08.0000046 5.08.08.0000049 5.08.08.0000035 5.08.08.0000099 5.08.08.0000037		Założenia, [65], [70], [71], [72]
	Globulina antytymocytarna	0,00 PLN	W koszcie procedury	Założenie		
	Fotofereza pozaustrojowa	0,00 PLN	W koszcie procedury	Założenie		
	Metotreksat	10,12 PLN	Na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	Mykofenolan mofetylu	10,12 PLN	Na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	Ewerolimus	10,12 PLN	Na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	Sirolimus	10,12 PLN	Na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	Etanercept	10,12 PLN	Na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	Infliksymab	322,00 PLN	Za podanie, dożylnie	[70], założenie		
	Imatynib	10,12 PLN	Na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	Ibrutynib	10,12 PLN	Na tydzień (W11 co mies.)	[65], założenie		
	Rytuksymab	322,00 PLN	Za podanie, dożylnie	[70], założenie		
	Koszt dodatkowego leczenia		Koszt, NFZ	Koszt, pacjent	Uwagi	
Metylprednisolon		0,42 PLN	0,34 PLN	Za 10 mg		
Prednisolon		0,59 PLN	0,63 PLN	Za 10 mg		
Prednison		0,59 PLN	0,43 PLN	Za 10 mg		
Cyklosporyna		5,22 PLN	0,21 PLN	Za 100 mg		
Takrolimus		3,76 PLN	0,12 PLN	za 1 mg		
Koszt opieki medycznej		Koszt, NFZ		Założenie		Założenia, [65], [66], [68], [73]
	Oddział przeszczepu szpiku	2 395,00 PLN	Za pobyt	5.52.01.0001494 [68]		

Parametr	Wartość				Źródło																																																								
	Szpitalna izba przyjęć	0,00 PLN	Ryczałt dobowy [63]																																																										
	Oddział ogólny szpitala	1 195,00 PLN	Za pobyt	Grupa S04 [66]																																																									
	Oddział intensywnej terapii	850,68 PLN	Za osobodzień (minimalny)	[73]																																																									
	Porada specjalistyczna	44,00 PLN	Za wizytę	W11 [65]																																																									
	Porada ogólna	44,00 PLN	Za wizytę	W11 [65]																																																									
	Nagła porada specjalistyczna	44,00 PLN	Za wizytę	W11 [65]																																																									
	Wizyta specjalisty	44,00 PLN	Za wizytę	W11 [65]																																																									
Koszt leczenia komplikacji	<p>Progresja/nawrót nowotworu: 36 153,00 PLN za epizod (grupa S01 „Intensywne leczenie ostrych białaczek > 17 r.ż.” [66])</p> <p>Transformacja do przewlekłej postaci GvHD lub nawrót przewlekłej postaci GvHD: 3 342,00 PLN (świadczenie 5.52.01.0001006 [68])</p>				Założenia, [66], [68]																																																								
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Infekcja CMV</td> <td>4 178,00 PLN</td> <td>5.52.01.0001462</td> <td>[68], założenie</td> </tr> <tr> <td>Trombocytopenia</td> <td>417,00 PLN</td> <td>S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.6; http://jgp.uhc.com.pl/</td> <td>[66], założenie</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>417,00 PLN</td> <td>S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/</td> <td>[66], założenie</td> </tr> <tr> <td>Obniżenie płytek krwi, krwinek białych, neutrofilii</td> <td>417,00 PLN</td> <td>Tak jak dla trombocytopenii</td> <td>Założenie</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>417,00 PLN</td> <td>S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D70; http://jgp.uhc.com.pl/</td> <td>[66], założenie</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie płuc</td> <td>1 602,00 PLN</td> <td>D48, podstawowe rozpoznanie ICD-10: J18.9; http://jgp.uhc.com.pl/</td> <td>[66], założenie</td> </tr> <tr> <td>Leukopenia</td> <td>417,00 PLN</td> <td>S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D72; http://jgp.uhc.com.pl/</td> <td>[66], założenie</td> </tr> <tr> <td>Wzrost ALT, AST lub GGT</td> <td>417,00 PLN</td> <td>Tak jak dla trombocytopenii</td> <td>Założenie</td> </tr> <tr> <td>Pancytopenia</td> <td>417,00 PLN</td> <td>Tak jak dla trombocytopenii</td> <td>[66], założenie</td> </tr> <tr> <td>Nadciśnienie</td> <td>0 PLN</td> <td>-</td> <td>Założenie</td> </tr> <tr> <td>Ból głowy</td> <td>0 PLN</td> <td>-</td> <td>Założenie</td> </tr> <tr> <td>Sepsa</td> <td>4 178,00 PLN</td> <td>5.52.01.0001462</td> <td>[68], założenie</td> </tr> <tr> <td>Gorączka</td> <td>417,00 PLN</td> <td>Tak jak dla trombocytopenii</td> <td>[66], założenie</td> </tr> <tr> <td>Zakażenie dróg moczowych</td> <td>417,00 PLN</td> <td>Tak jak dla trombocytopenii</td> <td>[66], założenie</td> </tr> </tbody> </table>				Infekcja CMV	4 178,00 PLN	5.52.01.0001462	[68], założenie	Trombocytopenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.6; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	Anemia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	Obniżenie płytek krwi, krwinek białych, neutrofilii	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	Założenie	Neutropenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D70; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	Zapalenie płuc	1 602,00 PLN	D48, podstawowe rozpoznanie ICD-10: J18.9; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	Leukopenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D72; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie	Wzrost ALT, AST lub GGT	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	Założenie	Pancytopenia	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie	Nadciśnienie	0 PLN	-	Założenie	Ból głowy	0 PLN	-	Założenie	Sepsa	4 178,00 PLN	5.52.01.0001462	[68], założenie	Gorączka	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie	Zakażenie dróg moczowych	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie	Założenia, [66], [68]
Infekcja CMV	4 178,00 PLN	5.52.01.0001462	[68], założenie																																																										
Trombocytopenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D69.6; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie																																																										
Anemia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D64; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie																																																										
Obniżenie płytek krwi, krwinek białych, neutrofilii	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	Założenie																																																										
Neutropenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D70; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie																																																										
Zapalenie płuc	1 602,00 PLN	D48, podstawowe rozpoznanie ICD-10: J18.9; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie																																																										
Leukopenia	417,00 PLN	S07, podstawowe rozpoznanie ICD-10: D72; http://jgp.uhc.com.pl/	[66], założenie																																																										
Wzrost ALT, AST lub GGT	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	Założenie																																																										
Pancytopenia	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie																																																										
Nadciśnienie	0 PLN	-	Założenie																																																										
Ból głowy	0 PLN	-	Założenie																																																										
Sepsa	4 178,00 PLN	5.52.01.0001462	[68], założenie																																																										
Gorączka	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie																																																										
Zakażenie dróg moczowych	417,00 PLN	Tak jak dla trombocytopenii	[66], założenie																																																										

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 grup pacjentów rozpoczynających leczenie w danym roku horyzontu czasowego, która pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym. W uproszczeniu, suma iloczynów liczby pacjentów rozpoczynających leczenie każdego roku oraz zużycia danego zasobu medycznego w danym roku (w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie) 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 i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [112].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [112] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

Przykładowo dla pacjentów obserwowanych od pierwszego roku horyzontu czasowego (tj. pacjentów włączanych do leczenia pierwszego roku horyzontu czasowego) koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 12 miesięcy (Z_{1-12}) oraz między 13 a 24 miesiącem (Z_{13-24}) na podstawie modeli Analizy ekonomicznej [112].

Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającą leczenie na początku horyzontu czasowego analizy (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. rezygnacja z powodu zdarzeń niepożądanych, progresja choroby lub zgon).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego w 1. roku horyzontu czasowego analizy ($P_{rok.1}$) 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.: $P_{rok.1} \cdot Z_{13-24}$.

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla kolejnych lat horyzontu czasowego analizy i pozostałych kategorii kosztów. Przykładowo dla pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku horyzontu czasowego ww. algorytm przyjmuje postać:

- w roku 1.: 0;
- w roku 2.: $P_{rok.2} \cdot Z_{1-12}$.

Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawione obliczenia zakładają włączenie wszystkich pacjentów do obserwacji na początku każdego roku horyzontu czasowego BIA. W praktyce pacjent może być włączany do programu w każdym momencie w zależności od momentu diagnozy stanu klinicznego wskazanego we wniosku.

Powyższe założenie nieznacznie zawyża wydatki na wnioskowane leczenie w pierwszym roku analizy, ale nie powinno mieć istotnego wpływu na wydatki w kolejnych latach horyzontu czasowego BIA.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny

* przyjęto rozpoczęcie leczenia GvHD niezwłocznie po diagnozie u większości pacjentów;

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, zużycia leków kolejnych linii) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [112] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 9.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Każdy scenariusz analizy wrażliwości dotyczący parametru(ów) czy założeń mających istotny wpływ na wyniki inkrementalne został przeprowadzony w ramach trzech wariantów liczebności populacji: „najbardziej prawdopodobnego”, „minimalnego” i „maksymalnego”.

W przypadku pozostałych scenariuszy przedstawiono wyniki wyłącznie dla wariantu prawdopodobnego.

Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa		Wariant prawdopodobny
SA 01			Wariant minimalny
SA 02			Wariant maksymalny
SA 03	Metoda B oceny liczebności populacji docelowej		Wariant prawdopodobny
SA 04			Wariant minimalny
SA 05			Wariant maksymalny
SA 06	100% wykorzystanie Jakavi		Wariant prawdopodobny
SA 07			Wariant minimalny
SA 08			Wariant maksymalny
SA 09	CUA: SA01	BAT: zgodnie z odpowiedziami ekspertów z Polski	Wariant prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności	
SA 10	CUA: SA02	Perspektywa wspólna	Wariant prawdopodobny	
SA 11	CUA: SA03	Globulina antytymocytarna: koszt na poziomie mg	Wariant prawdopodobny	
SA 12	CUA: SA04	Koszt fotoferezy pozaustrojowej wg danych z [62], [74], [75]	Wariant prawdopodobny	
SA 13	CUA: SA05	Koszt pobytu na oddziale intensywnej terapii: średnia arytmetyczna	Wariant prawdopodobny	
SA 14	CUA: SA06	Koszt pobytu na oddziale intensywnej terapii: maksymalny	Wariant prawdopodobny	
SA 15	CUA: SA07	Alternatywne (wyższe) koszty leczenia dodatkowych zdarzeń	Wariant prawdopodobny	
SA 16	CUA: SA08	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 17	CUA: SA09		95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 18	CUA: SA10	Brak wpływu dodatkowych zdarzeń na jakość życia	Wariant prawdopodobny	
SA 19	CUA: SA11	Brak kosztu podawania/wydawania	Wariant prawdopodobny	
SA 20	CUA: SA12	Brak kosztu leczenia dodatkowego	Wariant prawdopodobny	
SA 21	CUA: SA13	Brak kosztu opieki standardowej	Wariant prawdopodobny	
SA 22	CUA: SA14	Brak kosztu dodatkowych zdarzeń	Wariant prawdopodobny	
SA 23	CUA: SA15	Brak kosztu opieki terminalnej	Wariant prawdopodobny	
SA 24	CUA: SA16	Brak korekty połowy cyklu	Wariant prawdopodobny	
SA 25	CUA: SA17	Modelowanie osobno dla ramion badania	Wariant prawdopodobny	
SA 26	CUA: SA18	Modelowanie zależne od odpowiedzi całkowitej i odpowiedzi częściowej (niezależnie od ramion)	Wariant prawdopodobny	
SA 27	CUA: SA19	Ekstrapolacja OS: zależna od HR	Wariant prawdopodobny	
SA 28	CUA: SA20	Ekstrapolacja OS: wspólna funkcja dla odpowiadających i nieodpowiadających	Wariant prawdopodobny	
SA 29	CUA: SA21	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji OS	<i>Exponential</i>	Wariant prawdopodobny
SA 30	CUA: SA22		<i>Weibull</i>	Wariant prawdopodobny
SA 31	CUA: SA23		<i>Gompertz</i>	Wariant prawdopodobny
SA 32	CUA: SA24		<i>Log-normal</i>	Wariant prawdopodobny
SA 33	CUA: SA25		<i>Log-logistic</i>	Wariant prawdopodobny
SA 34	CUA: SA26		<i>Gamma</i>	Wariant prawdopodobny
SA 35	CUA: SA27		<i>Gen Gamma</i>	Wariant prawdopodobny
SA 36	CUA: SA28	Brak różnicy w OS między Jakavi i BAT przed oceną odpowiedzi na leczenie	Wariant prawdopodobny	
SA 37	CUA: SA29	Odsetek odpowiedzi: skrajne scenariusze	Jakavi: 95% UCI, BAT: 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 38	CUA: SA30		Jakavi: 95% LCI, BAT: 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 39	CUA: SA31	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - Jakavi	<i>Exponential</i>	Wariant prawdopodobny
SA 40	CUA: SA32		<i>Weibull</i>	Wariant prawdopodobny
SA 41	CUA: SA33		<i>Gompertz</i>	Wariant prawdopodobny
SA 42	CUA: SA34		<i>Log-normal</i>	Wariant prawdopodobny
SA 43	CUA: SA35		<i>Log-logistic</i>	Wariant prawdopodobny
SA 44	CUA: SA36		<i>Gamma</i>	Wariant prawdopodobny
SA 45	CUA: SA37		<i>Gen Gamma</i>	Wariant prawdopodobny
SA 46	CUA: SA38		<i>Exponential</i>	Wariant prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 47	CUA: SA39	Opcjonalne funkcje ekstrapolacji trwania odpowiedzi - BAT	Weibull
SA 48	CUA: SA40		Gompertz
SA 49	CUA: SA41		Log-normal
SA 50	CUA: SA42		Log-logistic
SA 51	CUA: SA43		Gamma
SA 52	CUA: SA44		Gen Gamma
SA 53	CUA: SA47		Uwzględniono koszt niewykorzystanej części fiolki komparatora
SA 54	CUA: SA48	Opcjonalne warianty długości stosowania porównywanych interwencji	Extrapolated by Treatment Arm
SA 55	CUA: SA49		KM for Individual Treatments
SA 56	CUA: SA50		KM by Treatment Arm
SA 57	CUA: SA51		KM then Extrapolated by Response
SA 58	CUA: SA52	Zużycie Jakavi i BAT na podstawie median	Wariant prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

Preparaty Jakavi® refundowane są w leczeniu mielofibrozy pierwotnej oraz mielofibrozy wtórnej w przebiegu czerwienicy prawdziwej i nadpłytkowości samoistnej w ramach programu lekowego (program opisany w załączniku B.81. obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]).

Aktualne kwoty refundacji NFZ za ww. leki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Aktualne wydatki na refundację ruksolitynibu w Polsce.

	Kwota refundacji, styczeń – kwiecień 2022*	Kwota refundacji, styczeń – grudzień 2021 [84]

* na podstawie komunikatu DGL NFZ z dnia 1 lipca 2022 roku (www.nfz.gov.pl); dane mogą być niedoszacowane ze względu na opóźnienia sprawozdawcze i nadwykonania.

W 2018 roku wykonano 444 procedury fotoferezy w leczeniu GvHD odpornej na sterydoterapię; łącznie wydano 2 220 000,00 PLN [103].

W 2020 roku wykonano 541 świadczeń w ramach produktu 5.52.01.0001460 (ostra GvHD), 106 świadczeń w ramach produktu 5.52.01.0001461 (ostra, sterydooporna GvHD) i 1 275 świadczeń w ramach produktu 5.52.01.0001006 (przewlekła GvHD) [48].

Przyjmując, że 50% pacjentów rozliczanych w ramach ww. produktów rozliczeniowych to pacjenci z analizowanej populacji wartość wykonanych świadczeń 5.52.01.0001460, 5.52.01.0001461 i 5.52.01.0001006 w 2020 roku wynosi łącznie około 9 mln PLN.

Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale)

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Ustalono, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje rozpoczęcie leczenia tą opcją terapeutyczną wśród (wartości zaokrąglone):



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)

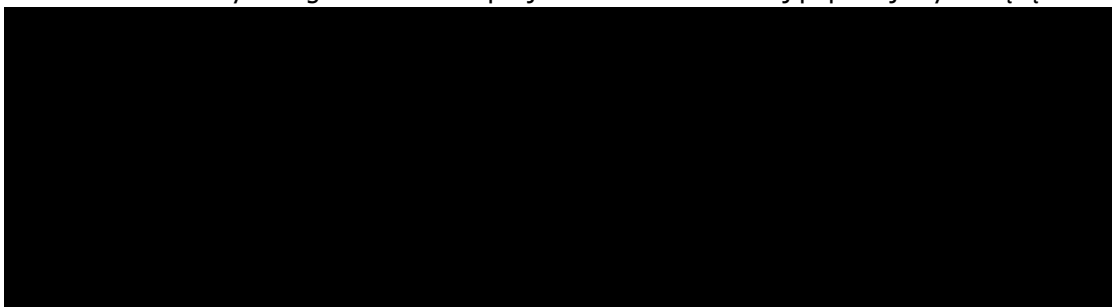
	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.

	Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jakavi® (ruksolitynib) we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczanego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:



3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości.

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów		Koszt Jakavi bez RSS, PLN		Koszt Jakavi z RSS, PLN		Wynik BIA bez RSS, PLN		Wynik BIA z RSS, PLN	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 00												
SA 01												
SA 02												
SA 03												
SA 04												
SA 05												
SA 06												
SA 07												
SA 08												
SA 09												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13												
SA 14												
SA 15												
SA 16												
SA 17												
SA 18												
SA 19												
SA 20												
SA 21												
SA 22												

Jakavi® (ruksolitynib) w leczeniu ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciw gospodarzowi po allogenicznym przeszczepie komórek krwiotwórczych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów		Koszt Jakavi bez RSS, PLN		Koszt Jakavi z RSS, PLN		Wynik BIA bez RSS, PLN		Wynik BIA z RSS, PLN	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 23												
SA 24												
SA 25												
SA 26												
SA 27												
SA 28												
SA 29												
SA 30												
SA 31												
SA 32												
SA 33												
SA 34												
SA 35												
SA 36												
SA 37												
SA 38												
SA 39												
SA 40												
SA 41												
SA 42												
SA 43												
SA 44												
SA 45												
SA 46												
SA 47												

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów		Koszt Jakavi bez RSS, PLN		Koszt Jakavi z RSS, PLN		Wynik BIA bez RSS, PLN		Wynik BIA z RSS, PLN	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 48												
SA 49												
SA 50												
SA 51												
SA 52												
SA 53												
SA 54												
SA 55												
SA 56												
SA 57												
SA 58												

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

Największy wpływ na wyniki wariantu odnotowano w przypadku zmiany założeń i źródeł informacji na temat liczebności populacji docelowej i uwzględniania alternatywnych (wyższych) kosztów niektórych opcji terapeutycznych składających się na BAT (fotoforeza pozaustrojowa) oraz niektórych zasobów medycznych składających się na standardową opiekę wśród pacjentów z analizowanej populacji (wycena osobodnia pobytu na oddziale intensywnej terapii).

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej zaobserwowano zmianę wyników analizy podstawowej w zakresie: od -210% do +400%.

Wykazano, że wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszący refundacji wnioskowanej technologii nie przekroczy (maksymalne wyniki analizy):



Zaobserwowano, że w przypadku uwzględnienia wyceny kosztu fotoforezy pozaustrojowej wg danych z [62], [74], [75], refundacji wnioskowanej technologii towarzyszyły oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie [redacted]. Niemniej jednak, w ramach analizy podstawowej uwzględniono wycenę fotoforezy pozaustrojowej na poziomie dopłaty do leczenia z funduszu POLTRANSPLANT (5 tys. PLN [103] vs 13 979,26 PLN [62], [74], [75]).

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

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

Tabela 17. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba mg ruksolitynibu.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Jakavi® w analizowanych wskazaniach 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 Jakavi® – 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 pacjentki 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, nie ma możliwości stosowania najskuteczniejszej opcji terapeutycznej leczenia GvHD.

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

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

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjentki 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 pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej niemającej alternatywy terapeutycznej w Polsce, o co najmniej takiej samej skuteczności;
- 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 [112]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [112] 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 (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.).

Realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w ramach oceny liczebności populacji pacjentów z analizowanej populacji przyjęto szereg założeń zwiększających tą liczebność. Uwzględniono dane NFZ na temat chorych w wieku 7 lat i starszych, uwzględniono dane dotyczące wskaźnika występowania GvHD z lat 1992 – 2003 oraz przyjęto włączania wszystkich pacjentów do leczenia ruksolitynibem na początku każdego roku horyzontu czasowego BIA.

Powyższe aspekty mogły nieznacznie zawyżyć obserwowane dodatkowe nakłady finansowe płatnika publicznego związane z realizacją proponowanego programu lekowego.

Co więcej, część parametrów BIA określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski. I sam fakt wykorzystania opinii ekspertów w miejsce innego źródła danych stanowi ograniczenie analizy. Niemniej jednak, uwzględniono opinie aż 7 ekspertów klinicznych z czołowych ośrodków medycznych w Polsce.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Jakavi® w leczeniu ostrej lub przewlekłej GvHD w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Niektóre założenia poparto opiniami ekspertów klinicznych uzyskanymi metodą bezpośrednią.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [112] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z GvHD w wyniku leczenia ruksolitynibem w miejsce najlepszej dostępnej terapii [41].

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność ruksolitynibu wśród pacjentów z GvHD, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej, przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych wśród tych chorych.

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania ruksolitynibu wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. Niemniej jednak, wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego będzie niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

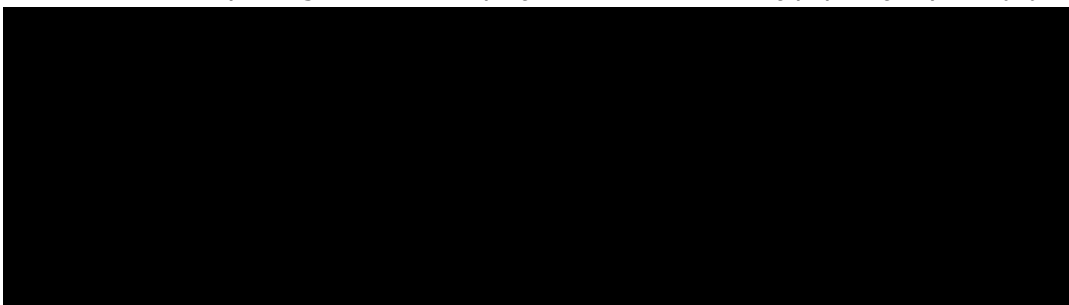
[REDACTED] z budżetu przeznaczanego na refundację leków w 2022

roku (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – listopad 2022 roku wg komunikatu DEF NFZ z dnia 04.01.2023). Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że ww. kwoty są to maksymalne dodatkowe nakłady finansowe, które z wysokim prawdopodobieństwem nie będą obserwowane w praktyce klinicznej.

Łącznie ww. aspekty świadczą, że refundacja wnioskowanej technologii nie będzie stanowiła istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Ustalono, że realizacja proponowanego programu lekowego nie będzie stanowiła istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

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 wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet świadczą, iż finansowanie ze środków publicznych stosowania Jakavi® we wnioskowanych wskazaniach będzie wymagać dodatkowych nakładów finansowych podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (por. rozdział 3.) w zakresie budżetu przeznaczanego na refundację leków, a także przy uwzględnieniu łącznych

wydatków z budżetu przeznaczonych na realizację świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Na tej podstawie przeprowadzono analizę racjonalizacyjną, którą przedstawiono w odrębnym dokumencie.

12. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: lipiec 2022).
- [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 8 stycznia 2021 roku 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [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- β 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, Bingefors 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: lipiec 2022).
- [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 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018–2020.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2022 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2022 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: lipiec 2022).
- [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] GUS. Trwanie życia w 2020 r.. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2022. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Komunikat DGL z 25-06-2019. 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: lipiec 2022).
- [55] Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 2/2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/002/AWA/002_AWA_OT.4351.1.2016_Lynparza_2016.03.18.pdf
- [56] Bachier CR, Aggarwal SK, Hennegan K, Milgroom A, Francis K, Dehipawala S, Rotta M. Epidemiology and Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease Post-Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A US Claims Analysis. *Transplant Cell Ther.* 2021 Jun;27(6):504.e1-504.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.027. Epub 2020 Dec 31. PMID: 34158154.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Jakavi. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_pl.pdf
- [58] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 172/2018. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5697-172-2018-zlc>
- [59] Frankiewicz A, Peczynski C, Giebel S, Harrington A, Socié G, Niederwieser D, Scheid C, Bornhäuser M, Kröger N, Elmaagacli A, Afanasyev B, Dreger P, Rössig C, Blaise D, Kratz C, Yakoub-Agha I, Kremens B, Niemyer CM, Wulf G, Blau I, Penack O, Greinix H, Basak GW. Association of Country-Specific Socioeconomic Factors With Survival of Patients Who Experience Severe Classic Acute Graft-vs.-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. An Analysis From the Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Front Immunol.* 2020 Jul 23;11:1537. doi: 10.3389/fimmu.2020.01537. PMID: 32793210; PMCID: PMC7390847.
- [60] Wojnar J, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Krusel T, Wylezol I, Czerw T, Seweryn M, Holowiecki J. Acute graft-versus-host disease. The incidence and risk factors. *Ann Transplant.* 2006;11(1):16-23. PMID: 17025025.
- [61] Wojnar J, Giebel S, Holowiecka-Goral A, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Wozniczka K, Holowiecki J. The incidence and risk factors for chronic graft-versus-host-disease. *Ann Transplant.* 2006;11(2):14-20; discussion 32-43. PMID: 17494284.
- [62] Yerrabothala S, Talebian L, Klinker K, Hickman J, Hill JM, Hayes C, Lowrey C, Szczepiorkowski ZM, Meehan KR. Extracorporeal photopheresis for graft versus host disease: Identifying a clinical pathway and associated resource utilization. *J Clin Apher.* 2018 Jun;33(3):310-315. doi: 10.1002/jca.21606. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29193271.
- [63] Zarządzenie NR 50/2022/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2022 r. www.nfz.gov.pl
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [69] Katalog świadczeń wspomagających (chemioterapia). Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl
- [70] Katalog świadczeń podstawowych (chemioterapia). Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 44/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 roku. www.nfz.gov.pl
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [73] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAiT (1ts). Załącznik nr ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [74] NBP. Średni kurs EUR w 2014 roku. https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html
- [75] Główny Urząd Statystyczny. Biuletyn Statystyczny nr 12/2022. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/informacje-o-sytuacji-spoleczno-gospodarczej/biuletyn-statystyczny-nr-122022,4,133.html>
- [76] Palmer J, Chai X, Pidala J, Inamoto Y, Martin PJ, Storer B, Pusic I, Flowers ME, Arora M, Pavletic SZ, Lee SJ. Predictors of survival, nonrelapse mortality, and failure-free survival in patients treated for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2016 Jan 7;127(1):160-6. doi: 10.1182/blood-2015-08-662874. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26527676; PMCID: PMC4705606.
- [77] Kharfan-Dabaja MA, Cutler CS. Rituximab for prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Int J Hematol.* 2011 May;93(5):578-585. doi: 10.1007/s12185-011-0855-2. Epub 2011 May 7. PMID: 21547615.

- [78] Nassar A, Elgohary G, Elhassan T, Nurgat Z, Mohamed SY, Aljurf M. Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Transplant*. 2014;2014:980301. doi: 10.1155/2014/980301. Epub 2014 Oct 27. PMID: 25405023; PMCID: PMC4227326.
- [79] Baudard M, Vincent A, Moreau P, Kergueris MF, Harousseau JL, Milpied N. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic GVHD is effective and well tolerated but induces a high risk of infectious complications: a series of 21 BM or PBSC transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Sep;30(5):287-95. doi: 10.1038/sj.bmt.1703633. PMID: 12209350.
- [80] Hsu B, May R, Carrum G, Krance R, Przepiorka D. Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey. *Bone Marrow Transplant*. 2001 Nov;28(10):945-50. doi: 10.1038/sj.bmt.1703269. PMID: 11753549.
- [81] Mielke S, Lutz M, Schmidhuber J, Kapp M, Ditz D, Ammer J, Einsele H, Grigoleit GU, Holler E, Wolff D. Salvage therapy with everolimus reduces the severity of treatment-refractory chronic GVHD without impairing disease control: a dual center retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Nov;49(11):1412-8. doi: 10.1038/bmt.2014.170. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25089598.
- [82] Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol*. 2013 Dec;4(6):366-78. doi: 10.1177/2040620713489842. PMID: 24319572; PMCID: PMC3854558.
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>.
- [85] Komunikat DGL z 28-06-2019. 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 marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl
- [86] Komunikat DGL z dnia 30-01-2023. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do listopada 2022 r. www.nfz.gov.pl.
- [87] De Jong CN, Saes L, Klerk CPW, Van der Klift M, Cornelissen JJ, Broers AEC. Etanercept for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A single center experience. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10):e0187184. doi: 10.1371/journal.pone.0187184. PMID: 29073260; PMCID: PMC5658201.
- [88] Teusink-Cross A, Davies SM, Grimley MS, Chandra S, Flannery A, Dandoy CE, Nelson AS, Marsh RA, Jacoby B, Lane A, Khandelwal P. Ibrutinib for the treatment of chronic graft-vs-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A single-center experience. *Pediatr Transplant*. 2020 May;24(3):e13692. doi: 10.1111/petr.13692. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32202691.
- [89] Marty FM, Lee SJ, Fahey MM, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH, Baden LR. Infliximab use in patients with severe graft-versus-host disease and other emerging risk factors of non-Candida invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a cohort study. *Blood*. 2003 Oct 15;102(8):2768-76. doi: 10.1182/blood-2003-01-0267. Epub 2003 Jul 10. PMID: 12855583.
- [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] Yalniz FF, Murad MH, Lee SJ, Pavletic SZ, Khera N, Shah ND, Hashmi SK. Steroid Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease: Cost-Effectiveness Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Sep;24(9):1920-1927. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.03.008. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29550629; PMCID: PMC8058632.
- [95] Nafees B, Lloyd A, Dewilde S. Estimating health state utilities in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):12. Published 2021 Jan 20. doi:10.1186/s41687-020-00276-9
- [96] Matza LS, Paramore LC, Stewart KD, Karn H, Jobanputra M, Dietz AC. Health state utilities associated with treatment for transfusion-dependent β -thalassemia. *Eur J Health Econ*. 2020;21(3):397-407. doi:10.1007/s10198-019-01136-0

- [97] Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, et al. Resolved versus Active Chronic Graft-versus-Host Disease: Impact on Post-Transplantation Quality of Life. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1851-1858. doi:10.1016/j.bbmt.2019.05.016
- [98] Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, et al. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1749-1758. doi:10.1016/j.bbmt.2017.06.011
- [99] Lutz M, Kapp M, Einsele H, Grigoleit GU, Mielke S. Improvement of quality of life in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease treated with the mTOR inhibitor everolimus. *Clin Transplant*. 2014;28(12):1410-1415. doi:10.1111/ctr.12472
- [100] Swinburn P, Shingler S, Acaster S, Lloyd A, Bonthapally V. Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1839-1845. doi:10.3109/10428194.2014.970542
- [101] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, Szer J, Wagner EM, Zuckerman T, Mahuzier B, Xu J, Wilke C, Gandhi KK, Socié G; REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1800-1810. doi: 10.1056/NEJMoa1917635. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32320566.
- [102] Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli T, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F; REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):228-238. doi: 10.1056/NEJMoa2033122. PMID: 34260836.
- [103] POLTRANSPLANT. Biuletyn 2018. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf
- [104] POLTRANSPLANT. Biuletyn 2021. https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [111] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [112] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2022 roku.
- [113] Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J et al. (2012) Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 18 (3): 406-413
- [114] Bay JO, Dhedin N, Goerner M, Vannier JP, Marie-Cardine A et al. (2005) Inolimomab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: retrospective analysis and comparison with other interleukin-2 receptor antibodies. *Transplantation* 80 (6): 782-788
- [115] Rashidi A, DeFor TE, Holtan SG, Blazar BR, Weisdorf DJ et al. (2019) Outcomes and predictors of response in steroid-refractory acute graft-versus-host disease: single-center results from a cohort of 203 patients. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 17 17
- [116] Zhao Y, Wu H, Shi J, Luo Y, Li X et al. (2020) Ruxolitinib combined with etanercept induce a rapid response to corticosteroid-refractory severe acute graft vs host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results of a multi-center prospective study. *American Journal of Hematology* 95 (9): 1075-1084
- [117] Oarbeascoa G, Kwon M, Pascual C, Lozano ML, Revilla N et al. (2020) Retrospective Multicenter Study of Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation* 26 (4): 651-658
- [118] Batgi H, Dal MS, Erkurt MA, Kuku I, Kurtoglu E et al. (2021) Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience. *Transfusion and Apheresis Science* 60 (5): 103242
- [119] Amat P, López-Corral L, Goterris R, Pérez A, López O et al. (2021) Biomarker profile predicts clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in steroid-resistant acute and chronic graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Journal of clinical apheresis* 36 (5): 697-710
- [120] Olivieri A, Cimminiello M, Corradini P, Mordini N, Fedele R et al. (2013) Long-term outcome and prospective validation of NIH response criteria in 39 patients receiving imatinib for steroid-refractory chronic GVHD. *Blood* 122 (25): 4111-4118

-
- [121] Arora M, Burns LJ, Davies SM, MacMillan ML, Defor TE et al. (2003) Chronic graft-versus-host disease: a prospective cohort study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 9 (1): 38-45
- [122] Gómez VE, García-Gutiérrez V, Corral LL, Cadenas IG, Martínez AP et al. (2020) Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. *Bone marrow transplantation* 55 (3): 641-648
- [123] Dal MS, Batgi H, Erkurt MA, Hindilerden IY, Kuku I et al. (2021) Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: A retrospective multicenter study. *Transfusion and Apheresis Science* 60 (5): 103243
- [124] Wang D, Liu Y, Lai X, Chen J, Cheng Q et al. (2021) Efficiency and Toxicity of Ruxolitinib as a Salvage Treatment for Steroid-Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Frontiers in Immunology* 12 673636
- [125] Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K et al. (2015) Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 29 (10): 2062-2068
- [126] Gunduz M, Atilla E, Atilla P, Topcuoglu P, Ilhan O (2019) Early initiation of extracorporeal photochemotherapy increases response for chronic graft versus host disease following steroid failure. *Transfusion Clinique et Biologique* 26 (1): 32-37
- [127] Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ et al. (2018) Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR* 10 83.
- [128] Crespo C, Pérez-Simón JA, Rodríguez JM, Sierra J, Brosa M (2012) Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clinical therapeutics* 34 (8): 1774-1787.
- [129] Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL et al. (2010) Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes* 8 (1): 1-9
- [130] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J (2008) Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes* 6 (1): 1-15
- [131] Stein EM, Yang M, Guerin A, Gao W, Galebach P et al. (2018) Assessing utility values for treatment-related health states of acute myeloid leukemia in the United States. *Health and quality of life outcomes* 16 (1): 1-12
- [132] Lachaine J, Mathurin K, Barakat S, Couban S (2015) Economic evaluation of arsenic trioxide compared to all-trans retinoic acid+ conventional chemotherapy for treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia in Canada. *European journal of haematology* 95 (3): 218-229
- [133] Wehler E. SM, Kowal S., Campbell C., Boscoe A. (2018) A Health State Utility Model Estimating the Impact of Ivosidenib on Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. 23rd Congress of the European Hematology Association. Stockholm. <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215730/michael.storm.a.health.state.utility.model.estimated.the.impact.of.ivosidenib.html>
- [134] Uchwała Nr 19/2022/IV z dnia 20-09-2022 w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-192022iv,6608.html>
- [135] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>
-

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	14
Tabela 2. Odsetek wykorzystania schematów BAT.	19
Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji (dane z publikacji [101], [102] lub niepublikowane dane dostarczone wraz z modelami analiz ekonomicznych [112]).	22
Tabela 4. Liczebność populacji docelowej – liczba pacjentów rozpoczynających leczenie.	27
Tabela 5. Wyniki badania ankietowego w zakresie odsetka wykorzystania wnioskowanej technologii w miejsce BAT.	29
Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane typu zapadalność (liczba rozpoczynających leczenie w danym roku). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	29
Tabela 7. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania ostrej GvHD [112].	31
Tabela 8. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania przewlekłej GvHD [112].	36
Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [112].	41
Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	45
Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	46
Tabela 12. Aktualne wydatki na refundację ruksolitynibu w Polsce.	48
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	50
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	50
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	51
Tabela 16. Wyniki analizy wrażliwości.	53
Tabela 17. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba mg ruksolitynibu.	56
Tabela 19. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	70

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zmiana liczby pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych latach jego realizacji (pacjenci rozpoczynający leczenie w programie oraz kontynuujący leczenie rozpoczęte w poprzednich latach realizacji programu lekowego).	17
Rysunek 2. Ekstrapolacja liczby pacjentów z allo-HCT. LPI i UPI – to odpowiednio dolny i górny przedział predykcji.	24
Rysunek 3. Zestawienie liczebności populacji pacjentów, którzy po allo-HCT doznają GvHD.	26

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań [3] 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.	Lipiec 2022 z aktualizacją w lutym 2023; 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 sty 2023 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 pacjentek, 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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <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 prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek 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 pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<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. i 3.3.	-
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 10.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
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 zajęcia 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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 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 pacjentek), 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	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• 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:			
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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 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	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, 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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
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 pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
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.	-
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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
- 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 pacjentek 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 pacjentek 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.	-
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.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; ^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia