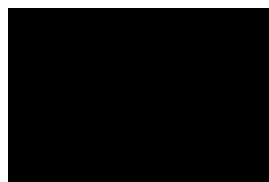




**Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z
nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła
niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3
miesiące**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, lipiec 2022 (luty 2023)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Analizę wpływu na budżet 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 budżet	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza wpływu na budżet została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. Ul. Sienna 82 00-815 Warszawa	
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.....	9
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	9
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	11
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	16
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	16
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	18
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	20
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	30
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	31
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	39
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	40
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	43
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	43
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	43
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	46
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	50
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	51
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	51
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	51
8. OGRANICZENIA ANALIZY	52
9. Dyskusja	53
10. WNIOSKI KOŃCOWE	54
11. OCENA ZAPOTRZEBOWANIA NA ANALIZĘ RACJONALIZACYJNĄ.....	55
12. BIBLIOGRAFIA	56
13. SPIS TABEL	61
14. SPIS RYSUNKÓW	62
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	63

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
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
PNH	ang. <i>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria</i> ; Nocna napadowa hemoglobinuria
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 Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 (ekulizumabu) przez co najmniej 3 miesiące (P);
- wnioskowaną technologią stanowiło stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) (I);
- wnioskowaną technologią porównano z kontynuacją leczenia ekulizumabem, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania niezależnienia się od przetoczeń krwi i/lub prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl 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 pegcetakoplanu 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 i pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania pegcetakoplanu. Tym samym w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji – przyjęto kontynuację stosowania ekulizumabu.

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej ze względu na brak odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz udowodnioną przewagę kliniczną (badanie PEGASUS [77]) pegcetakoplanu nad jedynym refundowanym lekiem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu – ekulizumabem dostępnym w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanym w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

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]

W obydwu wariantach koszt komparatora określono na poziomie średniego kosztu ekulizumabu wg danych NFZ przekazanych przez AOTMiT (53,8633 PLN za 1 mg).

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:

- ryzyka dyskontynuacji leczenia ekulizumabem w programie B.96. określone na podstawie danych NFZ z lat 2018 – 2020 przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla rawulizumabu [55];
- liczebności całkowitej (nowi pacjenci i kontynuujący) populacji pacjentów stosujących ekulizumab w ramach programu B.96. w latach 2018 – 2021 [48], [83];
- liczby pacjentów leczonych ekulizumabem, którzy przeszli na leczenie w badaniach klinicznych w bieżącym roku określonej na podstawie informacji od ekspertów klinicznych z Polski [59];
- odsetka występowania niedokrwistości wśród pacjentów leczonych ekulizumabem po co najmniej 3 miesiącach określonego na podstawie informacji od ekspertów klinicznych z Polski [59];
- założenia, że wszyscy nowo rozpoznani pacjenci oraz zdecydowana większość pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku rozpoznany przed inicjalizacją proponowanego programu lekowego będzie rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii w proponowanym programie lekowym.

Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów z PNH, którzy co roku rozpoczną leczenie pegcetakoplanem w przypadku jego refundacji. Ustalono, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje rozpoczęcie leczenia tą opcją terapeutyczną wśród (wartości zaokrąglone):

[REDACTED]

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych (np. od minimalnej do maksymalnej wartości ze zidentyfikowanych źródeł). Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia.

Przeprowadzone obliczenia potwierdziły dane z opracowania OT.4231.45.2022 (18 pacjentów, tj. 31% pacjentów leczonych ekulizumabem kwalifikowało się w 2021 do zmiany leczenia) oraz dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w programie B.96. w I połowie 2022 roku (58 pacjentów [112] vs 58 pacjentów wg prognozy modelu).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [115].

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

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Aspaveli® we wnioskowanym wskazaniu będzie związane [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka refundacji wnioskowanej technologii towarzyszyć będą oszczędności dla płatnika publicznego.

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:

[REDAKTOWANE]

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Największy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów co roku włączanych do leczenia ekulizumabem.

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

[REDAKTOWANE]

U znacznej części pacjentów z PNH leczenie inhibitorami C5 (np. ekulizumabem) zapewnia optymalną poprawę jakości i długości życia, która przed wprowadzeniem tych leków nie była obserwowana. Niemniej jednak, u niektórych pacjentów leczenie inhibitorem C5 nie zapewnia optymalnej poprawy stanu zdrowia, również w przypadku intensyfikacji schematu dawkowania. Pacjenci ci cierpią na skrajne zmęczenie i niedokrwistość wymagającą transfuzji krwi. Aspekty te znacznie utrudniają codzienne czynności, pracę i życie rodzinne. Rodziny i przyjaciele takich chorych mogą być zmuszeni ponownie przejąć rolę opiekunów nieformalnych, co może mieć dla nich negatywne skutki psychologiczne i fizyczne. Zwiększa to również obciążenie społeczeństwa z uwagi na wzrost bezpośrednich świadczeń społecznych oraz wzrost skali utraty produktywności w płatnej i nieodpłatnej pracy chorych i ich opiekunów.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z PNH w wyniku leczenia pegcetakoplanem w miejsce kontynuacji leczenia ekulizumabem [41]. Na podstawie wyników dostępnych badań klinicznych wykazano, że stosowanie pegcetakoplanu w miejsce komparatora wiąże się m.in. z: wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przetoczeń krwi, zwiększeniem poziomu hemoglobiny, dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzeń i dodatkowego leczenia

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



wynikającego z suboptymalnej skuteczności dotychczasowego leczenia PNH (np. przeładowania żelazem) i związaną z tymi aspektami wyższą jakością życia [41].

Wnioskowana technologia jest podawana podskórnie i może być przyjmowana przez pacjenta w domu; komparator dla wnioskowanej technologii wymaga wizyt w ośrodku medycznym w celu dożylnego podawania. Ze względu na różną drogę podawania, stosowanie wnioskowanej technologii pozwala uniknąć kosztu transportu do ośrodka medycznego w celu dożylnego podawania leku (koszt ten został pominięty w niniejszej analizie ze względu na brak danych pozwalających ocenić jego wysokość w warunkach polskich). Co więcej, samodzielne podawanie leku w domu zapewnia większą swobodę pacjentom i ich rodzinom.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność pegcetakoplanu wśród pacjentów z PNH, 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 wszystkim korzyściom klinicznym stosowania pegcetakoplanu towarzyszyć będą oszczędności dla płatnika publicznego w wariancie z RSS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – listopad 2022 roku; komunikat 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 przy zaakceptowaniu propozycji Wnioskodawcy 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 Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowili dorośli pacjenci z nocną napadową hemoglobinurią (ang. *Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 (ekulizumabu) przez co najmniej 3 miesiące (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® (pegcetakoplan) (I);
- wnioskowaną technologię porównano z kontynuacją leczenia ekulizumabem, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce [40] oraz dostępnymi dowodami naukowymi potwierdzającymi skuteczność wnioskowanej technologii [41] (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania niezależnienia się od przetoczeń krwi i/lub prawdopodobieństwa zwiększenia poziomu hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl 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 ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii wśród chorych z PNH) 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 [115].

W ramach niniejszej analizy uwzględniono konsensus 5 ekspertów klinicznych z Polski w sprawie ustrukturyzowanych zagadnień dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego. Uwzględnione dane od ekspertów przedstawiono w rozdziale 12.4. raportu z analizy ekonomicznej [115]; wyniki badania dołączono do bibliografii – pozycja [59]. Każde odniesienie do opinii ekspertów klinicznych z Polski lub konsensusu ekspertów 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 Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

2.1.1. SPOSÓB FINANSOWANIA WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli® (1 080 mg pegcetakoplan w fiolce) 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 dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [37], [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37]. Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Wśród pacjentów z PNH w Wykazie leków refundowanych dostępna jest wyłącznie jedna technologia lekowa – ekulizumab stosowany w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanym w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

Stan kliniczny wskazany we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli® dotyczy tylko części populacji pacjentów mogących stosować ekulizumab w programie B.96. – dotyczy wyłącznie chorych, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. Dotyczy więc subpopulacji chorych, u których stosowanie ekulizumabu nie jest wystarczająco skuteczne.

Wnioskowana technologia cechuje się dodatkowo odrębną drogą podawania i częstotliwością dawkowania względem aktualnie refundowanej opcji terapeutycznej dostępnej pacjentom z PNH (ekulizumabu). Wnioskowana technologia podawana jest podskórną 2 lub 3-krotnie w ciągu tygodnia, podczas gdy ekulizumab podawany jest dożylnie raz na dwa tygodnie.

Zidentyfikowane na etapie Analizy klinicznej [41] dowody naukowe, w tym przede wszystkim wyniki badania PEGASUS [77], świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest bardziej skuteczne od stosowania ekulizumabu wśród chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli®.

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

kwalfikuje 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 ekulizumabu istnieją różnice w: nazwie międzynarodowej, mechanizmie działania, drodze podawania i postaci farmaceutycznej, zakresie wskazań objętych refundacją oraz skuteczności klinicznej.

Na tej podstawie uznano, że refundacja wnioskowanej technologii w osobnej grupie limitowej zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Przyjęto, że kalkulacja limitu finansowania we wnioskowanej grupie limitowej uwzględniać będzie limit finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto leku wnioskowanej technologii.

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	Aspaveli®
Substancja czynna	<i>Pegcetacoplanum</i>
Kod ATC	L04AA54 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	13 grudnia 2021
Postać farmaceutyczna	Roztwór do infuzji w fiolkach 20 ml, 54 mg/ml
Zawartość opakowania	1 fiołka lub 8 fiołek 20 ml
Lek sierocy	tak
DDD	Brak dla wnioskowanego wskazania [33]
Kategoria dostępności leku	Rpz
Podmiot odpowiedzialny	Swedish Orphan Biovitrum AB
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	Nowa grupa limitowa
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	[REDACTED]
Sposób kalkulacji limitu finansowania	Limit wyznaczany przez dowolną prezentację wnioskowanej technologii (liniowa zależność ceny i zawartości)
Proponowany RSS	[REDACTED]

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

2.1.2. DAWKOWANIE I DŁUGOŚĆ STOSOWANIA WNISKOWANEJ TECHNOLOGII

Zużycie wnioskowanej technologii określono na podstawie wyników badania PEGASUS uwzględnionych w ramach modelowania przeprowadzonego na etapie analizy ekonomicznej [115]. W modelu analizy ekonomicznej [115] przyjęto: stosowanie standardowego dawkowania pegcetakoplanu u większości pacjentów (2 fiołki na tydzień) oraz zintensyfikowane dawkowanie pegcetakoplanu (3 fiołki na tydzień) z prawdopodobieństwem konieczności jego zastosowania na poziomie 1,88% na 4-tygodniowy cykl (szczegóły w arkuszach „Drug Costs” i „Efficacy” modelu). Przyjęto również możliwość dyskontynuacji leczenia pegcetakoplanem określone na podstawie danych z badania PEGASUS (2,4% pacjentów w 16. tygodniu leczenia). Wśród pacjentów kończących leczenie pegcetakoplanem z przyczyny wewnątrzkomórkowej hemolizy przełomowej uwzględniono powrót do leczenia ekulizumabem [62], [115].

Przeprowadzone modelowanie [115] uwzględniało zbliżone zużycie wnioskowanej technologii jak w badaniu klinicznym PEGASUS i odpowiadało zalecanemu dawkowaniu wnioskowanej technologii [57].

W modelowaniu uwzględniono także stosowanie ekulizumabu łącznie z pegcetakoplanem w trakcie pierwszych 4 tygodni leczenia [57], [115].

Szczegółowe informacje na temat założeń i parametrów dotyczących dawkowania i długości stosowania pegcetakoplanu przedstawiono w analizie ekonomicznej [115].

2.1.3. DAWKOWANIE I DŁUGOŚĆ STOSOWANIA KOMPARATORA

Dawkowanie ekulizumabu określono na podstawie badania PEGASUS oraz informacji dotyczących dawkowania ekulizumabu w Polskiej praktyce klinicznej [114].

Przed włączeniem do badania PEGASUS pacjenci otrzymywali ekulizumab przez średnio 4,93 roku. Z uwagi na suboptymalną skuteczność kliniczną, 30% pacjentów stosowało dawki ekulizumabu wyższe od zalecanych. Dawkowanie ekulizumabu w fazie wstępnej zostało utrzymane w fazie randomizacji [115]. Intensyfikacja dawkowania ekulizumabu obserwowana w badaniu PEGASUS polegała na zmniejszeniu częstotliwości podawania ekulizumabu (900 mg co 11 dni u 1,3%) lub zwiększeniu dawki ekulizumabu na podanie (1200 mg u 26,3% lub 1500 mg u 2,5% co 2 tygodnie).

Informacje przedstawione w opracowaniu [114] świadczą, że modyfikacja dawkowania ekulizumabu dotyczy 62,1% pacjentów z Polski. Wskazany odsetek opisywał zarówno zmniejszenie interwału między dawkami jak i jego zwiększenie. Mając jednak na uwadze charakter analizowanej populacji pacjentów (suboptymalnie leczeni, co przejawia się niedokrwistością) przyjęto, że wszyscy pacjenci z modyfikacją dawki będą mieli skrócony interwał pomiędzy kolejnymi dawkami ekulizumabu (do 11 dni zgodnie z założeniami modelu oryginalnego).

W analizie uwzględniono średnią dawkę ekulizumabu wynoszącą:

- 1 993,64 mg (analiza wrażliwości – założenia dawkowania z badania PEGASUS) lub
- 2 104,95 mg (analiza podstawowa na podstawie danych z [114]) na 4-tygodniowy cykl.

Co więcej wartość określona na podstawie danych z [114] była bardziej zbliżona do średniego zużycia ekulizumabu w badaniu PEGASUS niż wariant uwzględniający założenia określone na podstawie danych z badania PEGASUS (informacje na temat schematu dawkowania nie były zbierane w badaniu PEGASUS).

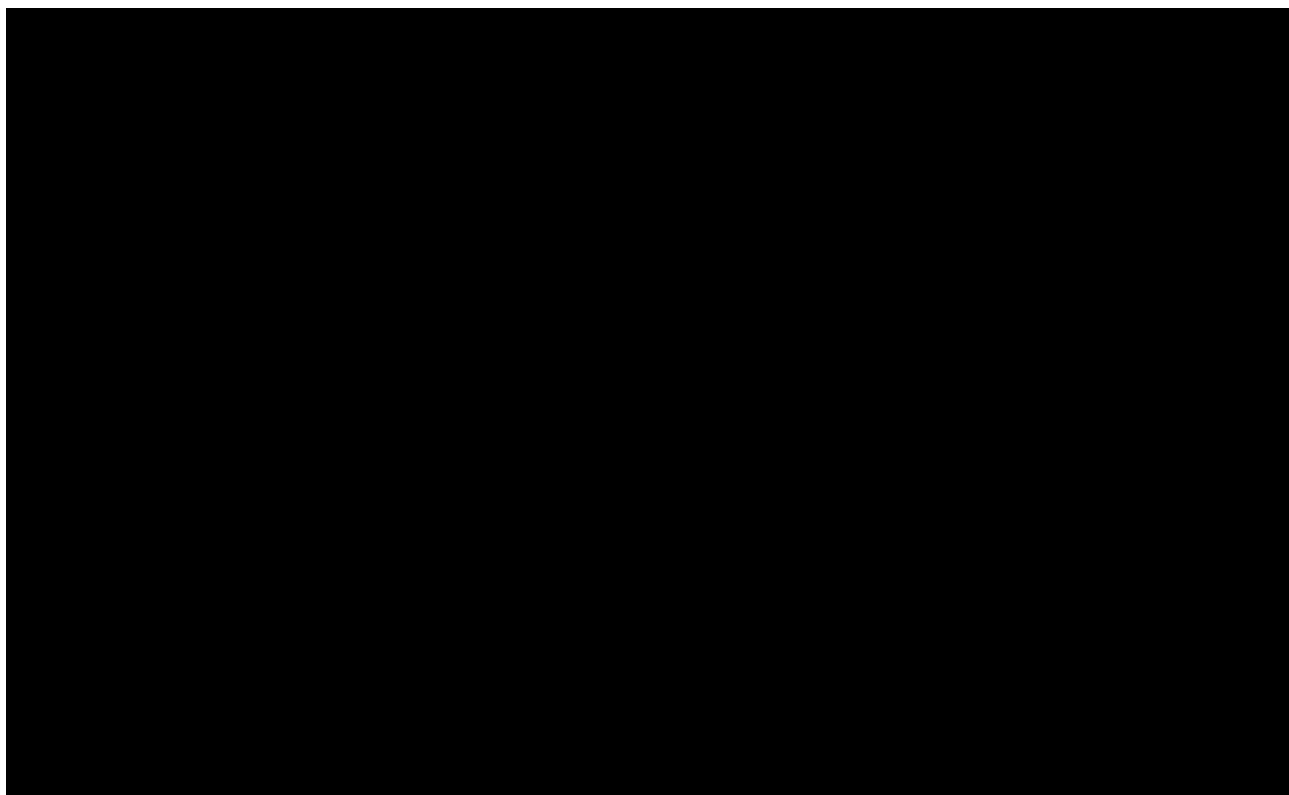
Zgodnie z informacjami z praktyki klinicznej w warunkach brytyjskich [58], [62] oraz danymi z Polski sugerującymi, że ryzyko dyskontynuacji leczenia ekulizumabu z przyczyn innych niż zgon lub możliwość przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych jest znikoma lub praktycznie nie występuje [55], [115] w analizie przyjęto, że leczenie ekulizumabem będzie przeprowadzane dożywotnio w grupie komparatora. Poza zgonem nie uwzględniono żadnej innej przyczyny dyskontynuacji leczenia ekulizumabem.

Szczegółowe informacje na temat założeń i parametrów dotyczących dawkowania i długości stosowania ekulizumabu przedstawiono w analizie ekonomicznej [115].

2.1.4. DANE WYKORZYSTANE W BIA

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet (BIA) uwzględniono średnie, 4-tygodniowe niezdykontowane koszty wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modelu analizy ekonomicznej [115].

Uwzględnione w analizie średnie zużycie wnioskowanej technologii oraz ekulizumabu przedstawiono poniżej.



Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [115] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Aspaveli® 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 [115] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływających na wynik.

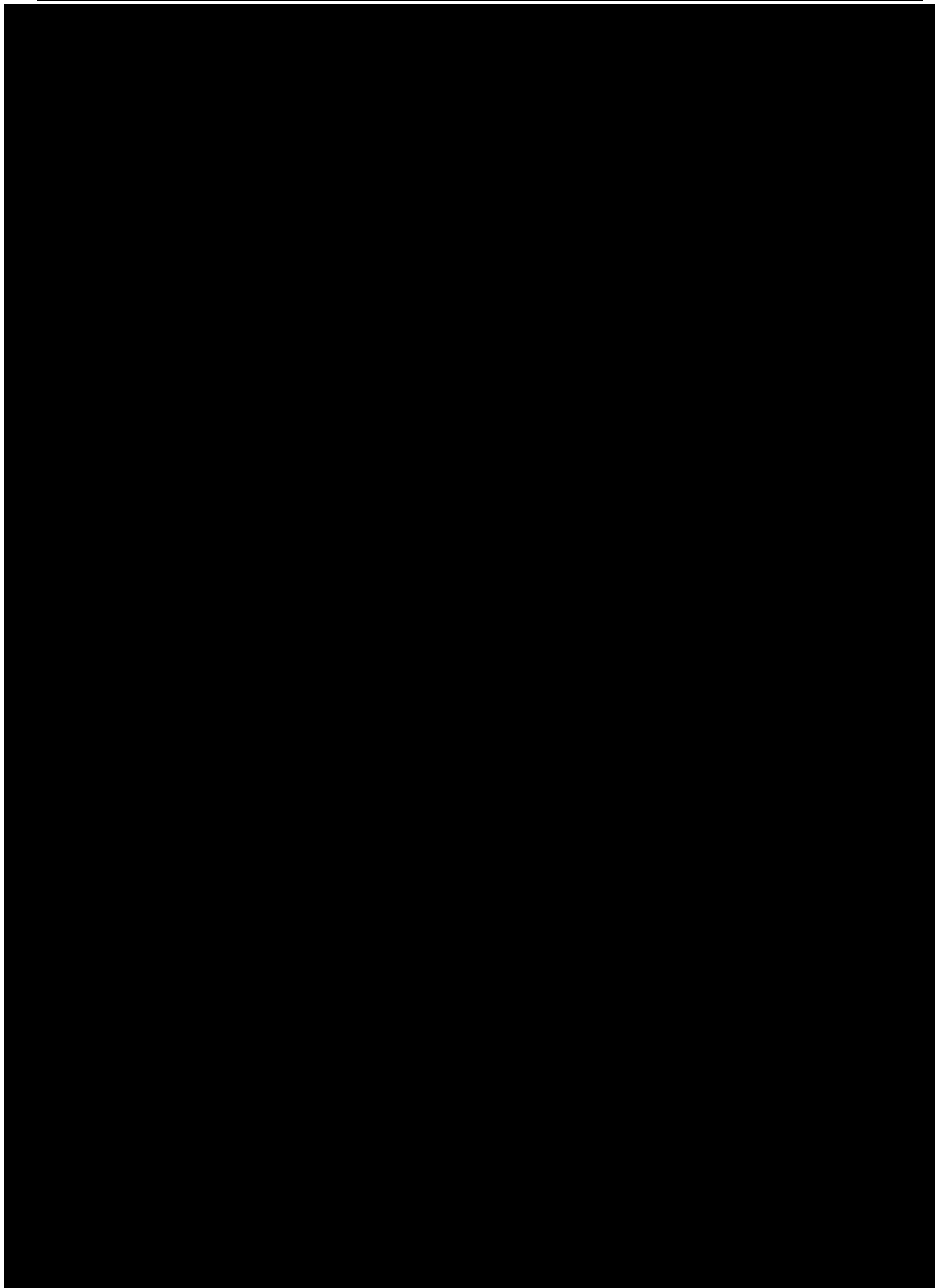
Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego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

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 Aspaveli® 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, 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 już w drugim roku refundacji (od 1,25 roku zmiana liczby pacjentów w programie na poziomie około 2%; por. rysunki poniżej).



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 Aspaveli®, 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 Aspaveli® 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 pegcetakoplanu) 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 PNH, 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 ich zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce [37]. Tym samym pacjenci z analizowanej populacji nie mają możliwości stosowania pegcetakoplanu.

Na tej podstawie w scenariuszu istniejącym (*status quo*) przyjęto brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji.

Teoretycznie, w rozważanym stanie klinicznym lub stanach klinicznych występujących po tym wnioskowanym można rozważyć intensyfikację najlepszej opieki podtrzymującej (np. same przetoczenia krwi i leczenie chelatujące żelazo) z lub bez kontynuacji leczenia inhibitorem C5 z lub bez intensyfikacji schematu dawkowania inhibitora C5.

W warunkach polskich tylko ekulizumab (inhibitor C5) jest refundowany wśród pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [37], [40], [55]. Ekulizumab (Soliris®) dostępny jest w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” opisanym w załączniku B.96. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] (program zwany dalej programem B.96.).

Stan kliniczny wskazany we wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli® (dorośli z PNH, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące) nie stanowi kryterium dyskontynuacji leczenia ekulizumabem w warunkach polskich [37]. Również wytyczne kliniczne [40] oraz opinie ekspertów klinicznych przedstawione w Analizie weryfikacyjnej AOTMiT dla rawulizumabu [55] wskazują w analizowanym stanie klinicznym kontynuację stosowania inhibitora C5 z ewentualną modyfikacją częstotliwości podawania tego inhibitora.

Tym samym uwzględniono kontynuację leczenia ekulizumabem (pomimo występowania niedokrwistości) jako interwencja stosowana u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji w scenariuszu istniejącym.

W nowym scenariuszu założono stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu (por. rozdział 2.5.2.2.).

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [115] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorem w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [115] pod postacią średniego kosztu 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 pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję

o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);

- oszacowanie różnicy między 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 wariantów liczebności populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

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

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Aspaveli® obejmuje tylko wnioskowane wskazanie, tj. leczenie dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią, u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące [57].

W opracowaniu wykorzystano wyniki modelu analizy ekonomicznej [115]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tego modelu.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego PEGASUS [77].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badania można uznać, że dane z tego badania odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji [115].

	Wartość	Źródło
Średni wiek	48,8 lat	Badanie PEGASUS [77]
Odsetek kobiet	61,3%	

W opracowaniu uwzględniono populację otwartą 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 [115].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [115] pod postacią średniego kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającego 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.

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:

- ryzyka dyskontynuacji leczenia ekulizumabem w programie B.96. określone na podstawie danych NFZ z lat 2018 – 2020 przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla rawulizumabu [55];
- liczebności całkowitej (nowi pacjenci i kontynuujący) populacji pacjentów stosujących ekulizumab w ramach programu B.96. w latach 2018 – 2021 [48], [83];
- liczby pacjentów leczonych ekulizumabem, którzy przeszli na leczenie w badaniach klinicznych w bieżącym roku określonej na podstawie informacji od ekspertów klinicznych z Polski [59];
- odsetka występowania niedokrwistości wśród pacjentów leczonych ekulizumabem po co najmniej 3 miesiącach określonego na podstawie informacji od ekspertów klinicznych z Polski [59];
- założenia, że wszyscy nowo rozpoznani pacjenci oraz zdecydowana większość pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku rozpoznany przed inicjalizacją proponowanego programu lekowego będzie rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii w proponowanym programie lekowym.

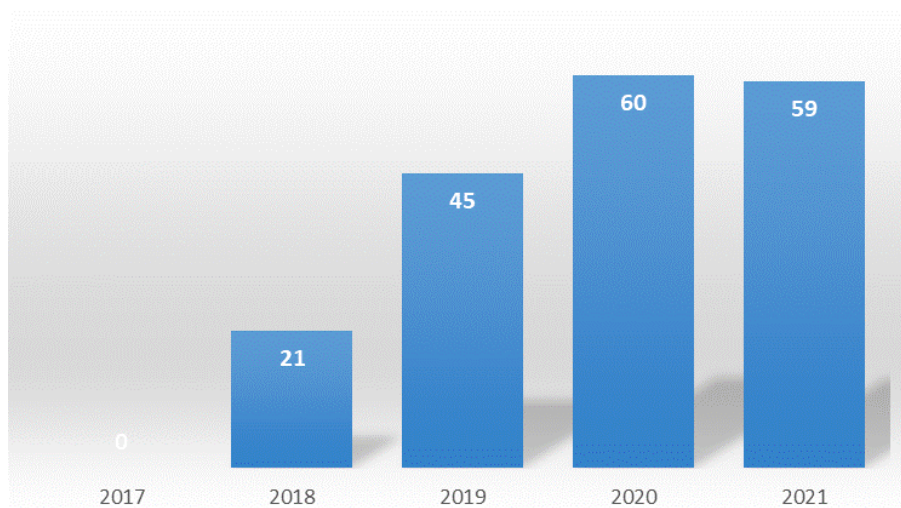
Na podstawie ww. danych określono liczbę pacjentów z PNH, którzy co roku mogą rozpoczynać leczenie pegcetakoplanem w przypadku jego refundacji.

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])

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

Przy ocenie liczebności populacji dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące w pierwszej kolejności przeprowadzono ocenę liczby wszystkich pacjentów z PNH leczonych w obrębie programu B.96.

Punktem wyjścia była roczna liczebność całkowita (nowych i kontynuujących, stosujących co najmniej 1 dawkę leku w programie) pacjentów leczonych w programie B.96. w latach 2018 – 2020 [48] i w 2021 roku [83] – por. informacje przedstawione na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Liczebność całkowita populacji pacjentów leczonych ekulizumabem w programie B.96. [48], [83].

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów leczonych w programie B.96. z podziałem na pacjentów pierwszorazowych (rozpoczynający leczenie w programie w danym roku) oraz pacjentów

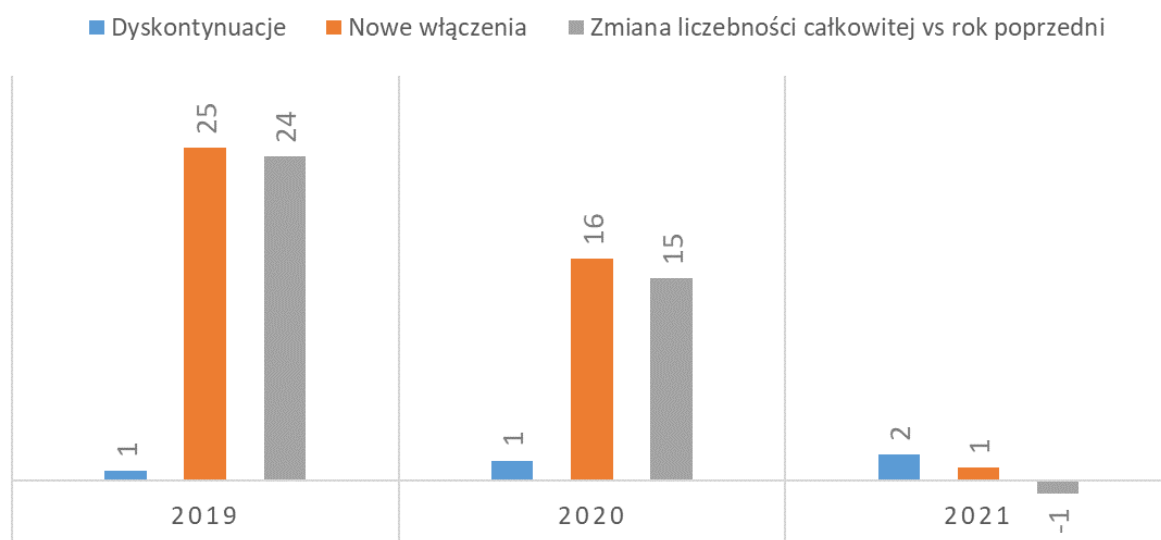
kontynuujących leczenie rozpoczęte w latach poprzednich przy wykorzystaniu metody tablic trwania życia z rocznym interwałem oraz stałym ryzykiem dyskontynuacji leczenia w programie.

Opierając się na informacjach przedstawionych w analizie weryfikacyjnej dla rawulizumabu [55] (4 dyskontynuacje wśród 56 pacjentów w okresie od kwietnia 2018 do maja 2020 roku) określono roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia ekulizumabem, które wyniosło 3,2% rocznie.

W ramach skrajnych wariantów uwzględniono to ryzyko pomniejszone i powiększone o 1,8 punktów procentowych (tj. osiągając ryzyko nieprzekraczające 5% w maksymalnym wariancie).

Przy uwzględnieniu zmian liczebności całkowitej populacji pacjentów w programie B.96., roku 2018 jako bazowego oraz ryzyka trwałej dyskontynuacji z leczenia (z przyczyn zgonu, przeszczepu lub inne) określono liczbę pacjentów włączanych do programu B.96. każdego roku w latach 2019 – 2021.

Obliczone dane przedstawiono poniżej (szczegóły w arkuszu „BIA_calculation” modelu).



Rysunek 4. Ocena liczby pacjentów kończących i rozpoczynających leczenie ekulizumabem w latach 2019 – 2021.

Na podstawie ww. danych ustalono, że w analizowanym okresie liczba nowych pacjentów rozpoczynających leczenie ekulizumabem w latach 2019 – 2021 wyniosła średnio 14, z zakresem od 1 do 25.

Przedstawiona powyżej liczba pacjentów pierwszorazowych w programie B.96. została uwzględniona przy ekstrapolacji liczby pacjentów leczonych w programie B.96. w latach 2022 – 2024.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono także liczbę nowych rozpoznań i włączeń do programu opartą na danych epidemiologicznych – zgodnie z opinią ekspertów klinicznych z Polski [59] liczba

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.

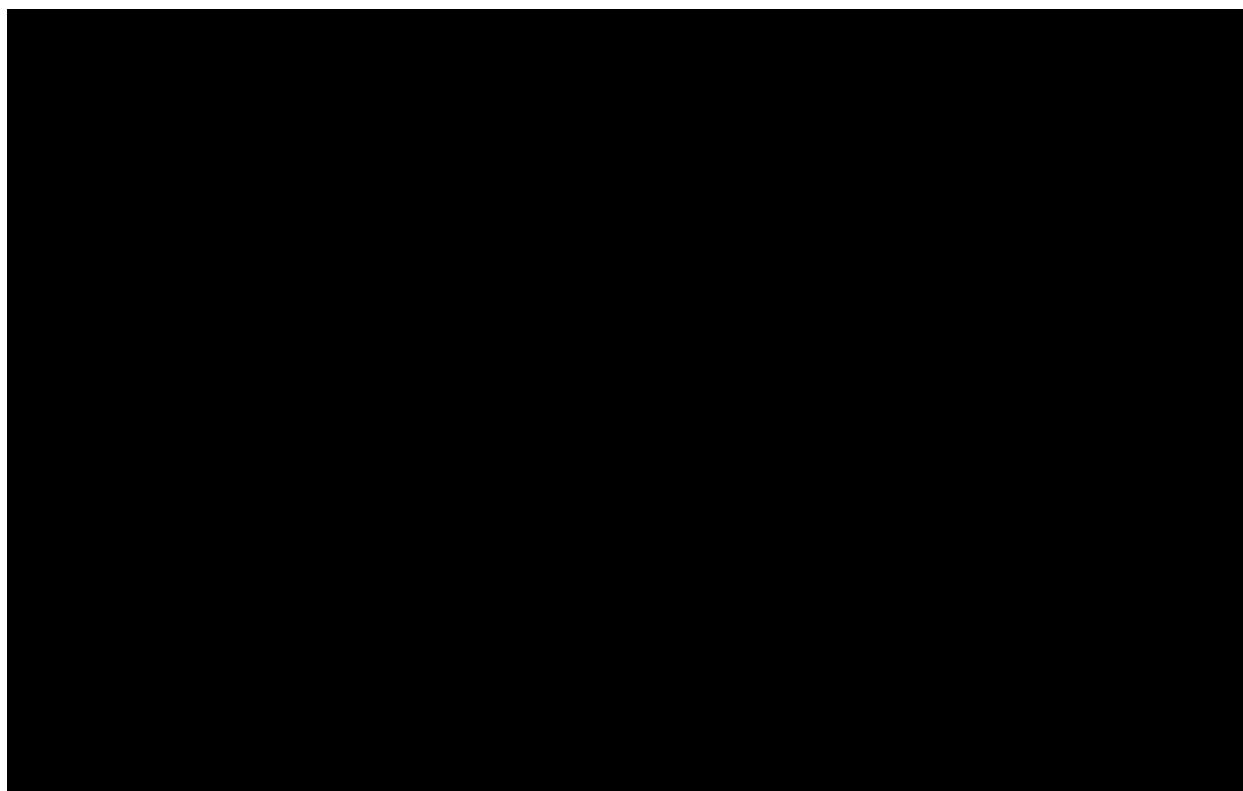


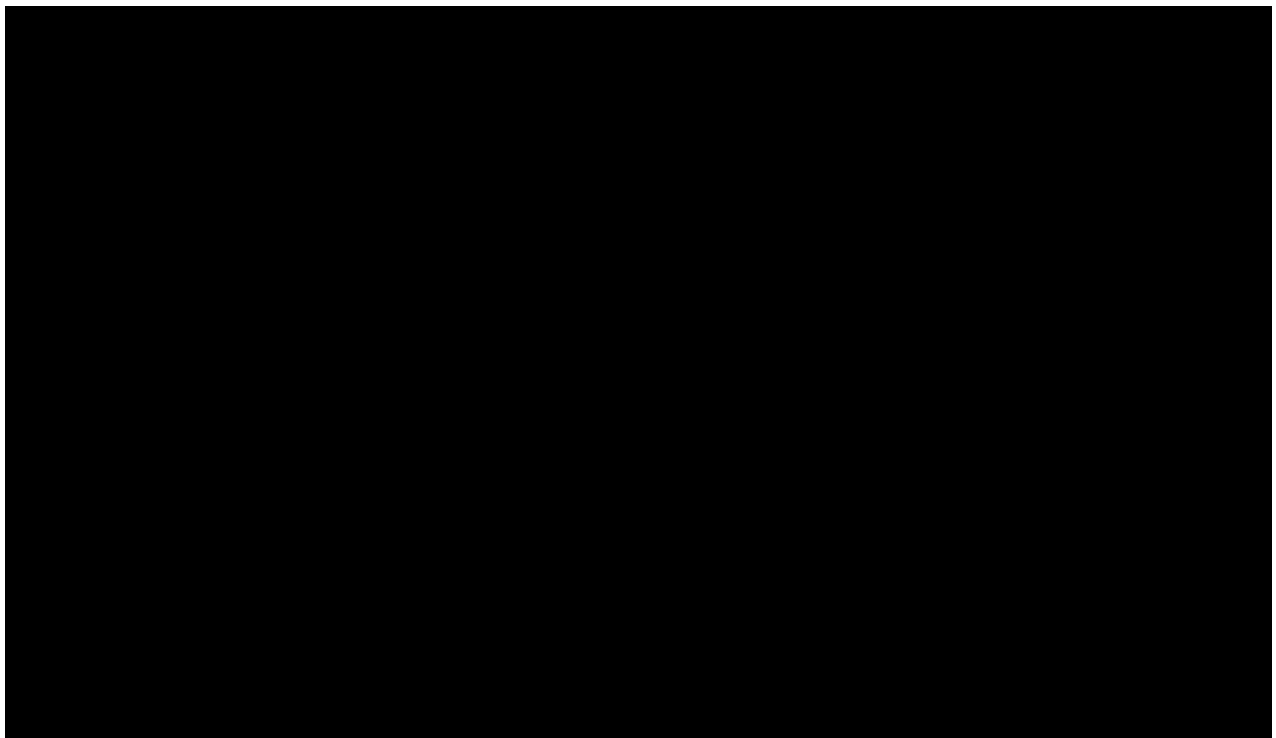
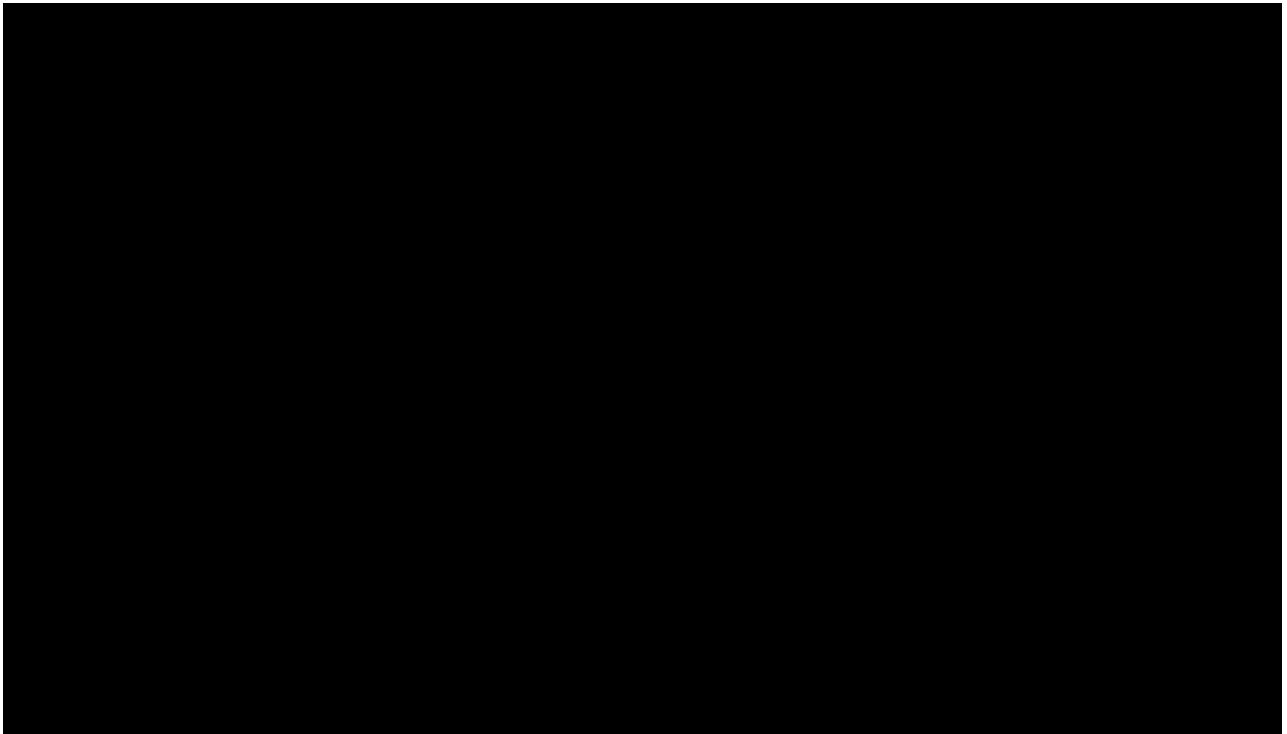
pacjentów co roku włączana do programu B.96. powinna wynosić [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach modelowania populacyjnego ww. wyłączenie z programu B.96. zostały uwzględnione w 2022 roku.

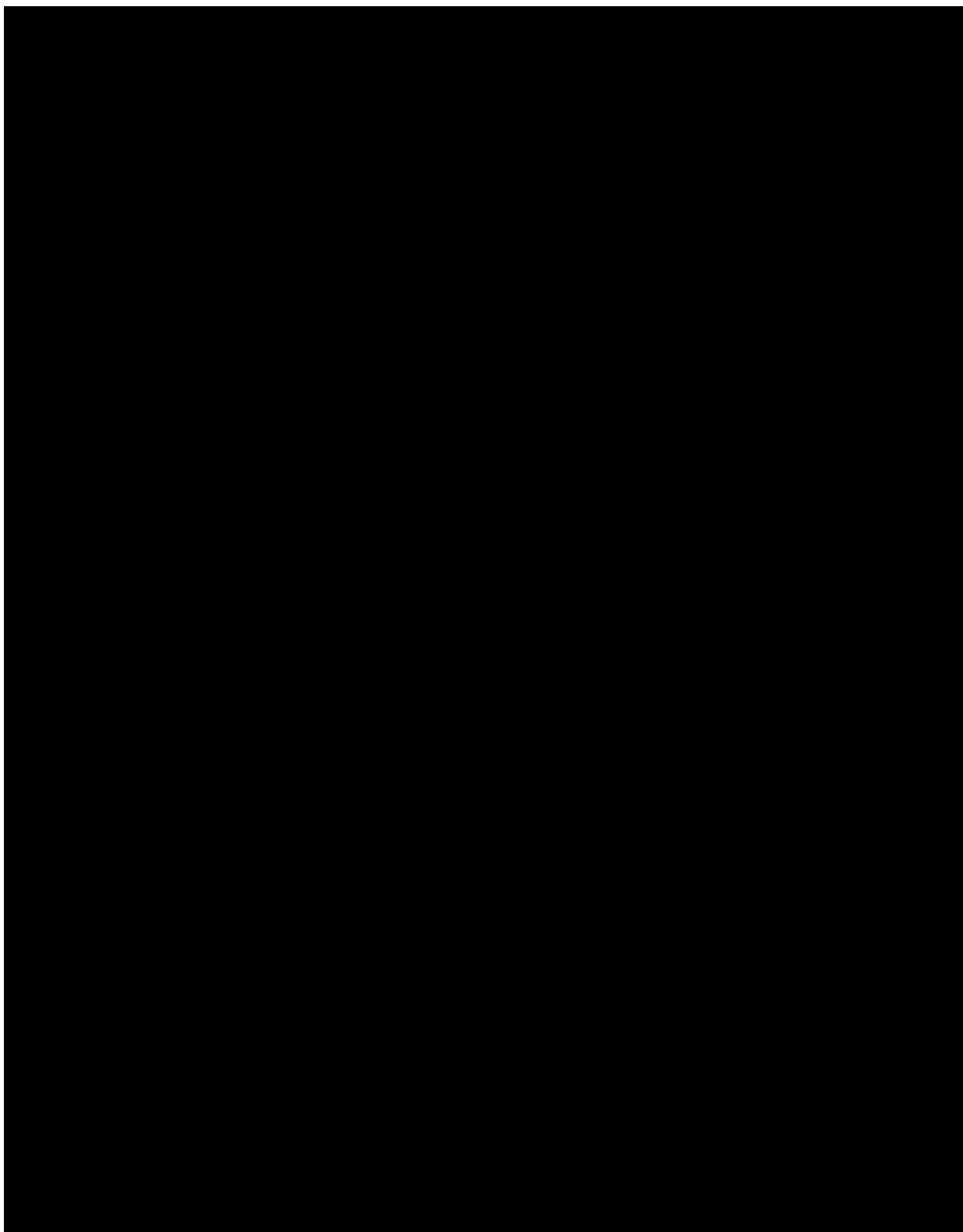
Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono na rysunkach poniżej (suma nowych i kontynuujących w ramach wykorzystanej metody określa w przybliżeniu liczebność całkowitą populacji).





Liczebność całkowita populacji pacjentów leczonych w programie B.29. została przedstawiona poniżej.

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



Wyniki wariantu prawdopodobnego zostały potwierdzone przez informacje dotyczące liczby pacjentów w programie w I połowie 2022 roku (58 pacjentów) [112].

Nie są dostępne opublikowane informacje dotyczące odsetka pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem, u których występuje niedokrwistość po 3 miesiącach leczenia. Informacje przedstawione w badaniu [102] sugerują, że takich pacjentów jest mniej niż 50%.

Przy braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dla analizowanego stanu klinicznego, w opracowaniu uwzględniono opinie ekspertów [59].

Powyższe liczby zakładają, że pacjenci, u których stan kliniczny wskazany we wniosku wystąpił przez pierwszym rokiem realizacji programu lekowego zostaną włączeni do tego programu lub zrezygnują z leczenia wnioskowaną technologią w roku 1. i na tej podstawie nie będą mogli drugi raz rozpocząć leczenie w roku 2.

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 refundacji 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 ze środków publicznych w Polsce [37].

Ze względu na brak finansowania leczenia pegcetakoplanem przez płatnika publicznego, w scenariuszu istniejącym założono brak stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich pacjentów – uwzględniono wyłącznie stosowanie finansowanej ze środków publicznych opcji terapeutycznej (ekulizumab).

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 skutecznej alternatywy terapeutycznej dostępnej w Polsce wśród chorych na PNH. Pegcetakoplan 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, że wszyscy nowo rozpoznani pacjenci w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oraz zdecydowana większość pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku rozpoznany przed inicjalizacją proponowanego programu lekowego będzie rozpoczynać stosowanie wnioskowanej technologii w proponowanym programie lekowym.

Przyjęto, że na stosowanie wnioskowanej technologii przejdzie:

- 75% (od 50% do 100%) pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku rozpoznany przed inicjalizacją proponowanego programu lekowego oraz
- 100% (od 75% do 100%) pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku rozpoznany w latach realizacji proponowanego programu lekowego.

Niższe wykorzystanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów ze stanem klinicznym wskazanym we wniosku rozpoznany przed inicjalizacją proponowanego programu lekowego przyjęto ze względu na potencjalne przyzwyczajenia chorego i lekarza prowadzącego terapię (nawet suboptymalnie skuteczne leczenie może być uznane wśród takich pacjentów za wystarczające).

Tym samym ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynająca stosowanie wnioskowanej technologii po refundacji wyniosła:

[REDAKOWANA]

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych (np. od minimalnej do maksymalnej wartości ze zidentyfikowanych źródeł). Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia.

Uwzględniono możliwość włączenia danego pacjenta do proponowanego programu lekowego w każdym 4-tygodniowym cyklu horyzontu czasowego analizy.

Rozważano włączenie wszystkich pacjentów:

- jednostajnie w ciągu roku (tj. w każdym cyklu jest włączana 1/13 liczby pacjentów włączanych w całym roku) [55] oraz
- oczekiwany rozkład uwzględniający włączenie zaraz po refundacji wnioskowanej technologii (po wdrożeniu zmian w programach lekowych) większej liczby pacjentów (pacjenci ze stanem klinicznym wskazanym we Wniosku, który został diagnozowany w latach poprzednich. Tacy pacjenci mogą oczekiwać na włączenie do programu lekowego, przez co w momencie uzyskania refundacji zostaną włączeni szybciej), która stopniowo ulegnie zmniejszeniu do stałego poziomu i osiągnie jednostajny rozkład pacjentów po miesiącach.

W analizie podstawowej oczekiwany rozkład przypisano pacjentom z kohorty „chorobowości” (pacjenci ze stanem klinicznym rozpoznany przed horyzontem czasowym BIA); jednostajny rozkład włączeń przypisano pacjentom z kohorty „zapadalności” (pacjenci ze stanem klinicznym rozpoznany w danym roku horyzontu czasowego BIA).

Informacje na temat uwzględnionych rozkładów przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Rozkład włączeń pacjentów do proponowanego programu lekowego.

4-tyg. cykl	Oczekiwany rozkład	Jednostajny rozkład
1	5,0%	7,7%
2	15,0%	7,7%
3	25,0%	7,7%
4	30,0%	7,7%
5	5,0%	7,7%
6	2,5%	7,7%
7	2,5%	7,7%
8	2,5%	7,7%
9	2,5%	7,7%

Aspavel® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



4-tyg. cykl	Oczekiwany rozkład	Jednostajny rozkład
10	2,5%	7,7%
11	2,5%	7,7%
12	2,5%	7,7%
13	2,5%	7,7%

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 4. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentek, 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)		
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku)		
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana)		
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym)		

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 komparatora, przejawiające się m.in. wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przetoczeń krwi, zwiększeniem poziomu hemoglobiny, dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzeń i dodatkowego leczenia wynikającego z suboptymalnej skuteczności dotychczasowego leczenia PNH (np. przeładowania żelazem) i tym samym niższymi kosztami leczenia i opieki standardowej nad pacjentem z analizowanej populacji.

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.

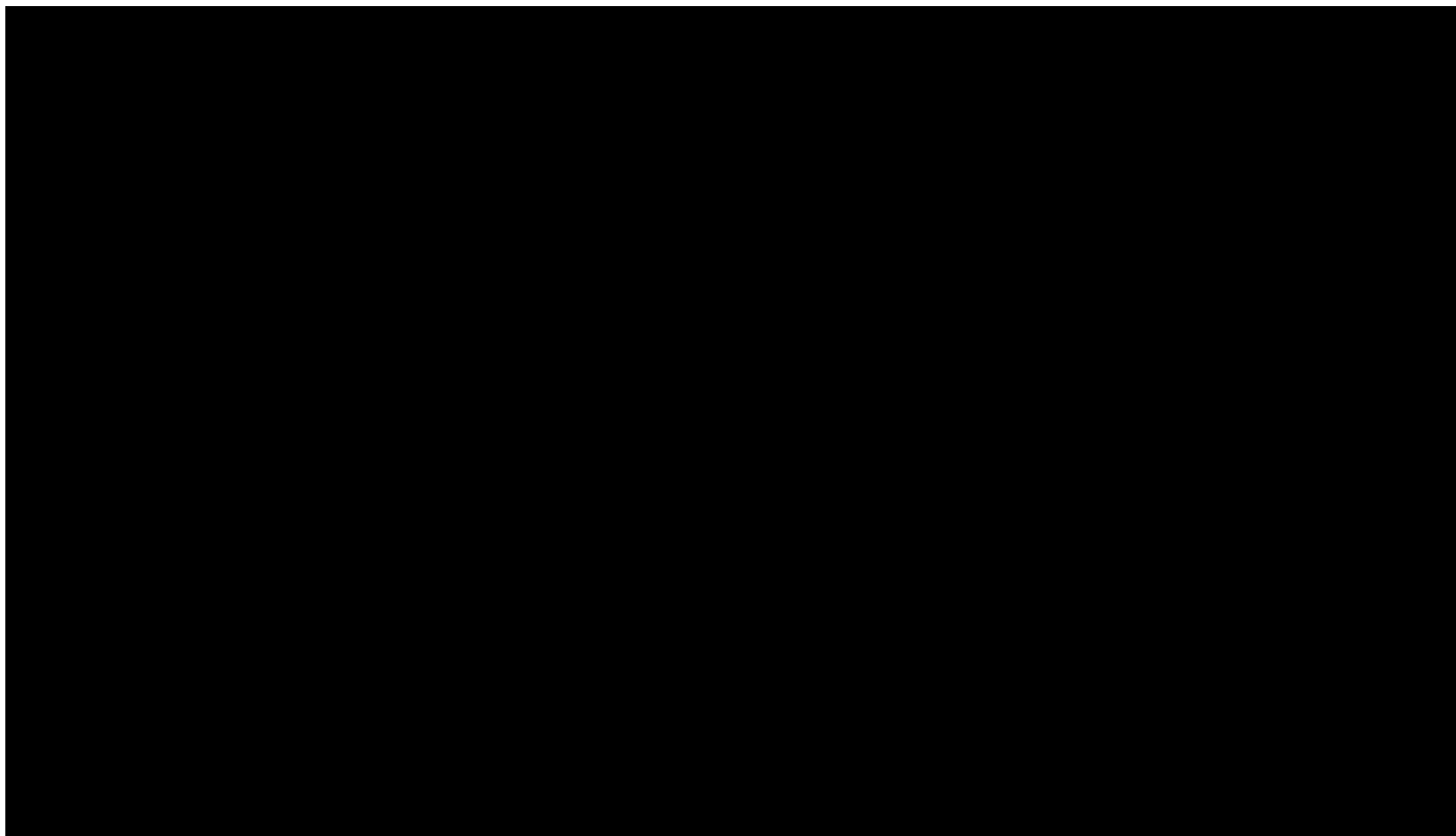
Dane kosztowe zebrano we lipcu 2022 roku i są one aktualne na dzień złożenia przez Wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.

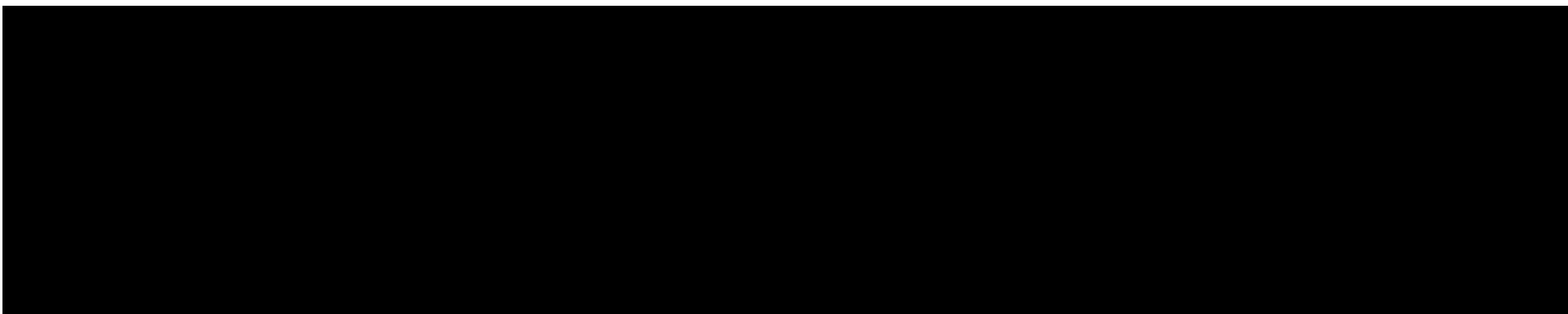
W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [115]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [115] określono średnie koszty w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

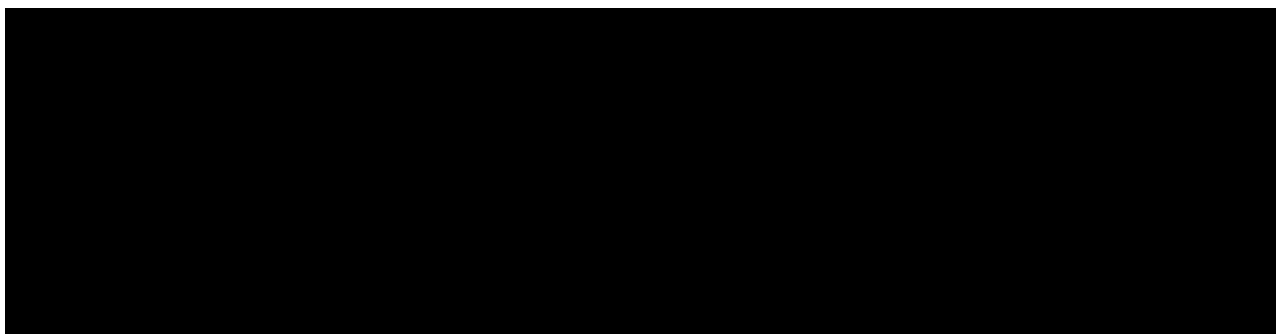
Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.)

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.





Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [115]).

Tabela 6. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [115].

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Ceny zbytu netto wnioskowanej technologii		wnioskodawca
Cena ekulizumabu	16 158,99 PLN (cena zbytu netto równa 14 249,55 PLN) (53,8633 PLN za 1 mg)	Dane NFZ przekazane przez AOTMiT
Modelowanie	Model Markowa: 4 stany kliniczne + zdarzenia (dyskontynuacja leczenia pegcetakoplanem z przyczyny przełomowej hemolizy, intensyfikacja dawki u pacjenta z przełomową hemolizą, przeładowanie żelazem, zdarzenia niepożądane)	Model oryginalny [58], [60]-[62], badanie PEGASUS
Wejściowa charakterystyka pacjentów	48,8 lat, 61,3% kobiet, 75,3 kg	Badanie PEGASUS
Założenia modelowania	<ul style="list-style-type: none"> • Uwzględniony koszt zdarzeń niepożądanych • Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie wnioskowanej technologii – dane z 48 tyg. okresu badania • Ryzyko zgonu w obydwu grupach na podstawie ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski [46] • Wejściowa dystrybucja pacjentów w stanach: na podstawie danych z fazy wstępnej badania PEGASUS <ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobieństwa przejść w cyklu 1.: dane z badania PEGASUS, tyg. 0-4 • Prawdopodobieństwa przejść w cyklach kolejnych: dane z badania PEGASUS, tyg. 4-48 <ul style="list-style-type: none"> • Dyskontynuacja leczenia wnioskowaną technologią: 2,44% w 16 tygodniu <ul style="list-style-type: none"> • Brak dyskontynuacji ekulizumabu z przyczyn innych niż zgon • Po dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią pacjent przechodzi na leczenie ekulizumabem 	Model oryginalny [58], [60]-[62], badanie PEGASUS
Dawkowanie wnioskowanej technologii	2 fiołki na tydzień u większości; prawdopodobieństwo intensyfikacji dawkowania do 3 fiołek na tydzień równe 1,88% na cykl Przez pierwsze 4 tygodnie leczenia stosowanie ekulizumabu	Założenia, badanie PEGASUS
Dawkowanie komparatora	900 mg (3 fiołki) co 2 tygodnie u 37,9 900 mg (3 fiołki) co 11 dni u 62,1% 1200 mg (4 fiołki) co 2 tygodnie u 0% 1500 mg (5 fiołek) co 2 tygodnie u 0%	Założenia, dane NFZ [114]
Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami		Analiza danych pacjentów z badania PEGASUS

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



Parametr / założenie	Wartość parametru			Źródło
	Ze stanu	Do stanu		
		„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	
Pegcetakoplan, tygodnie 0 -4 – cykl 1.				
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	23,24%	74,38%	2,38%	
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	1,19%	98,74%	0,07%	
„Wymagane transfuzje”	12,08%	84,41%	3,51%	
Ekulizumab, tygodnie 0-4– cykl 1.				
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	26,35%	0,01%	73,64%	
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	39,73%	0,46%	59,81%	
„Wymagane transfuzje”	11,20%	0,01%	88,79%	
Pegcetakoplan, tygodnie 4 -48 – kolejne cykle				
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	43,73%	49,02%	7,24%	
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	3,09%	96,61%	0,30%	
„Wymagane transfuzje”	26,61%	61,21%	12,18%	
Ekulizumab, tygodnie 4 -48– kolejne cykle				
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny <10,5”	65,21%	0,09%	34,69%	
„Brak przetoczeń i poziom hemoglobiny ≥10,5”	74,23%	3,00%	22,77%	
„Wymagane transfuzje”	40,42%	0,12%	59,46%	

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło	
Koszt podawania i monitorowania leczenia w programie	Łączne koszty podawania/wydawania leków oraz monitorowania leczenia wyniosły: [REDACTED]		Założenia, [56], [71], [72], [114]	
Koszt dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią	546,41 PLN za dyskontynuację		Model oryginalny [62], założenia, [66], [67], [73]	
Koszt przetoczenia krwi	1 112,15 PLN na cykl z przetoczeniem		Założenia, [56], [67], [68], badanie PEGASUS	
Koszt przeładowania żelazem	0 PLN u 27,5% w obydwu grupach		Założenie	
Koszt dodatkowej opieki (porady, badania)	Stany bez przetoczeń: 13,54 PLN/cykl Stan „Wymagane transfuzje”: 88,00 PLN/cykl		[56], Model oryginalny [62], [65]	
Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl			Badanie PEGASUS	
		Pegcetakoplan		Ekulizumab
	Infekcja bakteryjna	0,62%		0,00%
	Nieżyt żołądka i jelit	0,62%		0,00%
	Migotanie przedsionków	0,62%		0,00%
	Hipertermia	0,00%		0,65%
	Paraliż twarzy	0,62%		0,00%
	Duszność	0,62%		0,00%
	Ból brzucha	0,00%		0,65%
	Kolka żółciowa	0,00%		0,65%
	Uszkodzenie komórek wątroby	0,00%		0,65%
Hiperbilirubinemia	0,00%	0,65%		
Żółtaczka	0,00%	0,65%		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych			Założenia, [66], [71]	

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwiistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
		Koszt, PLN	
	Infekcja bakteryjna	2 362,00	
	Nieżyt żołądka i jelit	2 988,00	
	Migotanie przedsionków	1 539,00	
	Hipertermia	486,72	
	Paraliż twarzy	1 949,00	
	Duszność	2 126,00	
	Ból brzucha	1 830,00	
	Kolka żółciowa	1 771,00	
	Uszkodzenie komórek wątroby	3 425,00	
	Hiperbilirubinemia	2 479,00	
	Żółtaczką	486,72	

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 cyklu 4-tygodniowym horyzontu czasowego, która pozwala określić sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym.

W uproszczeniu, suma iloczynów liczby pacjentów rozpoczynających leczenie każdego cyklu danego roku oraz danego kosztu (od momentu rozpoczęcia leczenia do końca roku lub przez cały kolejny rok) pozwala określić całkowite wydatki wśród danej grupy pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (pacjenci zgrupowani ze względu na moment rozpoczęcia leczenia w programie).

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji w każdym 4-tygodniowym cyklu należącego do horyzontu czasowego analizy i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modelu Analizy ekonomicznej [115].

Wykorzystano wyniki modelu Analizy ekonomicznej [115] pod postacią kosztu w cyklu przypadającego na pacjenta rozpoczynającą leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (dane uwzględniają wykluczenia z leczenia, zmiany leczenia i zgony).

Przykładowo dla pacjentów obserwowanych od pierwszego cyklu horyzontu czasowego (tj. pacjentów włączanych do leczenia w pierwszym cyklu horyzontu czasowego) koszt wnioskowanej technologii określono dla pierwszych 13 cykli (Z_{1-13}) oraz między 14 a 26 cyklem (Z_{14-26}) na podstawie modelu Analizy ekonomicznej [115]. Ww. dane przedstawiono w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie na początku okresu obserwacji (dane uwzględniają zdarzenia wykluczające z leczenia, tj. dyskontynuację leczenia lub zgon).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią w 1. cyklu horyzontu czasowego analizy ($P_{cykl.1}$) określono sumaryczny koszt stosowania wnioskowanej technologii wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1.: $P_{cykl.1} \cdot Z_{1-13}$
- w roku 2.: $P_{mies.1} \cdot Z_{14-26}$

Analogiczne obliczenia przeprowadzono dla kolejnych 4-tygodniowych cykli horyzontu czasowego analizy i pozostałych kategorii kosztów. Przykładowo dla pacjentów rozpoczynających leczenie w 3. cyklu horyzontu czasowego ww. algorytm przyjmuje postać:

- w roku 1.: $P_{cykl.3} \cdot Z_{1-11}$
- w roku 2.: $P_{mies.3} \cdot Z_{12-24}$

Suma wyników dla poszczególnych grup pacjentów różniących się momentem włączenia do programu lekowego pozwoliła określić sumaryczne wydatki z budżetu płatnika publicznego.

Szczegóły przedstawiono w arkuszu „BIA_calculation” modelu dołączonego do opracowania.

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 7. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Roczne ryzyko dyskontynuacji leczenia ekulizumabem w Polsce (trwale wykluczenia)			
Liczebność całkowita populacji pacjentów leczonych ekulizumabem			
2018	21	21	21
2019	45	45	45
2020	60	60	60
2021	59	59	59

	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 [115] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 6.

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 8. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 00	Analiza podstawowa		Prawdopodobny
SA 01			Minimalny
SA 02			Maksymalny
SA 03	Liczba nowych rozpoznań PNH i włączeń do programu na podstawie danych od ekspertów (dane epidemiologiczne) w miejsce obserwowanej liczby nowych włączeń		Prawdopodobny
SA 04			Minimalny
SA 05			Maksymalny
SA 06	Jednorodna dystrybucja momentu rozpoczęcia leczenia w kohorcie chorobowościowej		Prawdopodobny
SA 07			Minimalny
SA 08			Maksymalny
SA 09	Z pominięciem korekty liczby pacjentów wynikającej z przerwy w realizacji programu lekowego (wdrożonej w ramach analizy podstawowej ze względu na dane od ekspertów [59])		Prawdopodobny
SA 10			Minimalny
SA 11			Maksymalny
SA 12	Charakterystyki chorych: 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 13		95% UCI	Prawdopodobny
SA 14	Pominięcie zdarzeń niepożądanych		Prawdopodobny
SA 15	Źródło danych na temat zdarzeń niepożądanych (Aspaveli): dane z 16 tygodni badania		Prawdopodobny
SA 16	Dystrybucja pacjentów w cyklu 0 - alternatywne dane	jak w badaniu PEGASUS	Prawdopodobny
SA 17		100% bez transfuzji	Prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wariant liczebności
SA 18	Prawdopodobieństwa przejść - cykl 0: alternatywne dane	dane z PEGASUS, tyg.: 0-4	Prawdopodobny
SA 19		tak jak w kolejnych cyklach	Prawdopodobny
SA 20	Prawdopodobieństwa przejść - cykle 1+: alternatywne dane	dane z PEGASUS, tyg.: 4-16	Prawdopodobny
SA 21		dane z PEGASUS, tyg.: 4-48	Prawdopodobny
SA 22	Opcjonalne scenariusze dyskontynuacji	scenariusz uwzględniający 3 dyskontynuacje w fazie randomizacji (dodatkowo uwzględnieni pacjenci z łagodną lub umiarkowaną przełomową hemolizą), zastosowane w modelu w 16. tygodniu (7,32%);	Prawdopodobny
SA 23		scenariusz uwzględniający 1 przerwanie leczenia w trakcie 48 tygodni (1 w fazie randomizacji i 0 w fazie przedłużonej) modelowane cykliczne prawdopodobieństwo w trakcie pierwszego roku leczenia (0,62% na cykl);	Prawdopodobny
SA 24		scenariusz uwzględniający 3 dyskontynuacje w trakcie 48 tygodni (1 w fazie randomizacji i 2 w fazie przedłużonej) modelowane cykliczne prawdopodobieństwo w trakcie pierwszego roku leczenia (1,88% na cykl).	Prawdopodobny
SA 25	Leczenie przełomowej hemolizy - alternatywny wariant	dawka ekulizumabu	Prawdopodobny
SA 26		intensyfikacja dawki Aspaveli	Prawdopodobny
SA 27	Intensyfikacja dawki komparatora jak w badaniu klinicznym PEGASUS		Prawdopodobny
SA 28	Brak kosztu przełomowej hemolizy związanej z podawaniem ekulizumabu		Prawdopodobny
SA 29	Częstotliwość zużywania zasobów standardowej opieki: ±100%	-100%	Prawdopodobny
SA 30		+100%	Prawdopodobny
SA 31	Ryzyko zdarzeń niepożądanych (wnioskowana technologia): 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 32		95% UCI	Prawdopodobny
SA 33	Ryzyko zdarzeń niepożądanych (komparator): 95% CI	95% LCI	Prawdopodobny
SA 34		95% UCI	Prawdopodobny
SA 35	Brak kosztu podawania wnioskowanej technologii		Prawdopodobny
SA 36	Brak kosztu podawania komparatora		Prawdopodobny
SA 37	Koszt przełomowej hemolizy związanej dyskontynuacją: ±100%	-100%	Prawdopodobny
SA 38		+100%	Prawdopodobny
SA 39	Koszt jednostki przetoczenia [56]: zakres	minimalny	Prawdopodobny
SA 40		maksymalny	Prawdopodobny
SA 41	Koszt leczenia przecięcia żelazem - alternatywny wariant	Bez kosztu leczenia chelatującego	Prawdopodobny
SA 42		z kosztem leczenia chelatującego	Prawdopodobny
SA 43	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych: ±100%	-100%	Prawdopodobny
SA 44		+100%	Prawdopodobny
SA 45	Ocena rocznego wskaźnika dyskontynuacji na podstawie danych raportu AOTMiT nr OT.4231.45.2022 [114]		Prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

W warunkach polskich tylko ekulizumab (inhibitor C5) jest refundowany wśród pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) [37], [40], [55]. Ekulizumab (Soliris®) dostępny jest w programie lekowym B.96. oraz programie „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (AHUS)” [37]. Aktualne kwoty refundacji NFZ za ww. leki przedstawiono w tabeli poniżej.

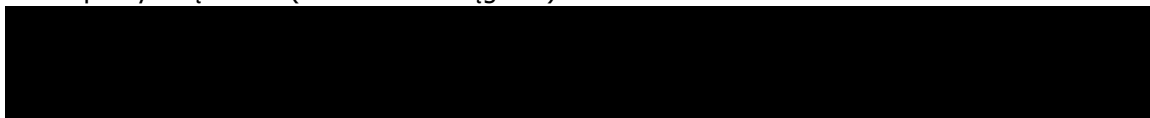
Tabela 9. Aktualne wydatki na refundację ekulizumabu w Polsce.

	I połowa 2022 [113]	2021 rok [84]	2020 rok [48]
Pacjenci z PNH			61 504 089,96 PLN
Pacjenci z AHUS	58 522 026,69 PLN	129 465 821,91 PLN	38 931 369,80 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).

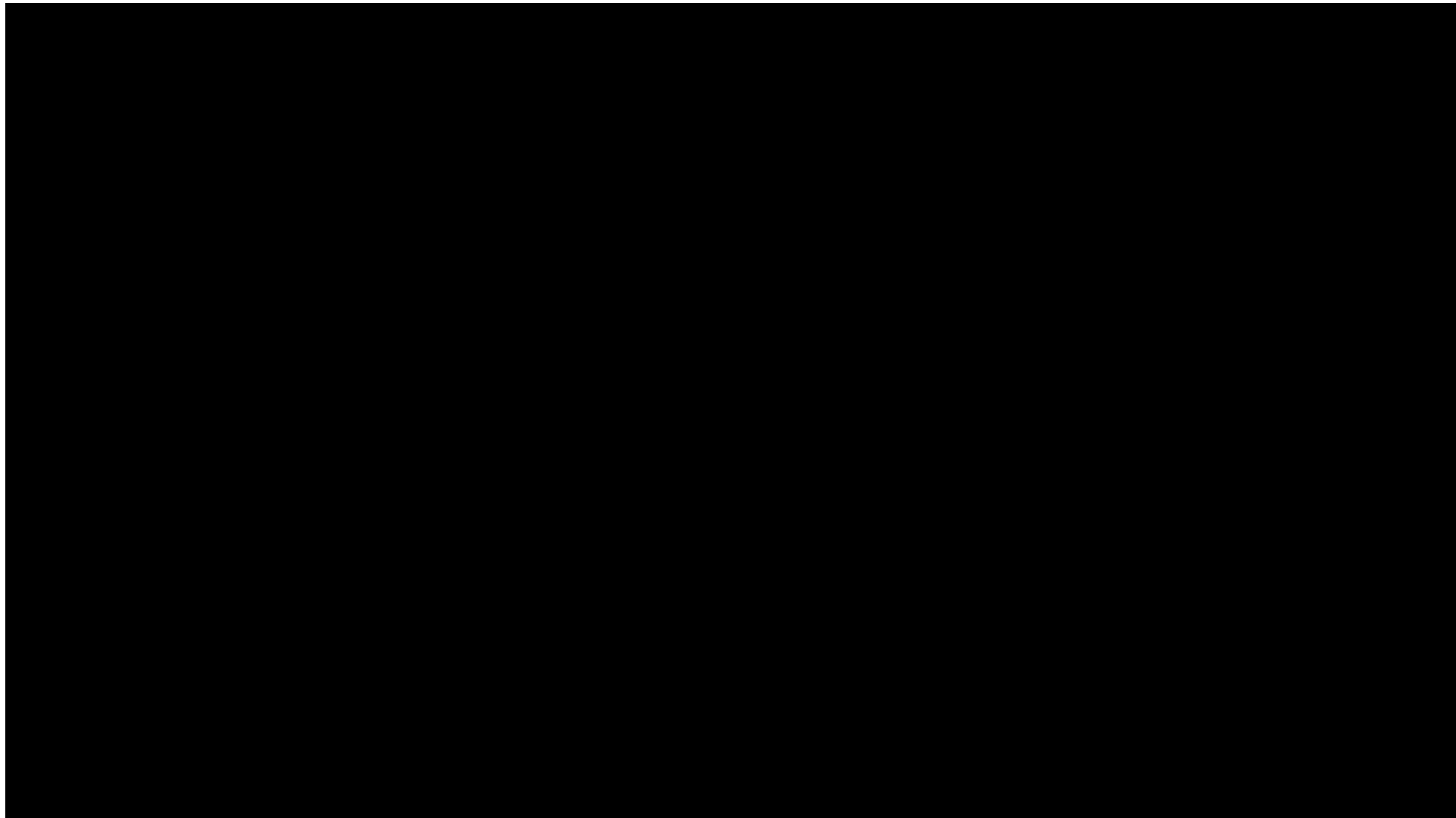
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

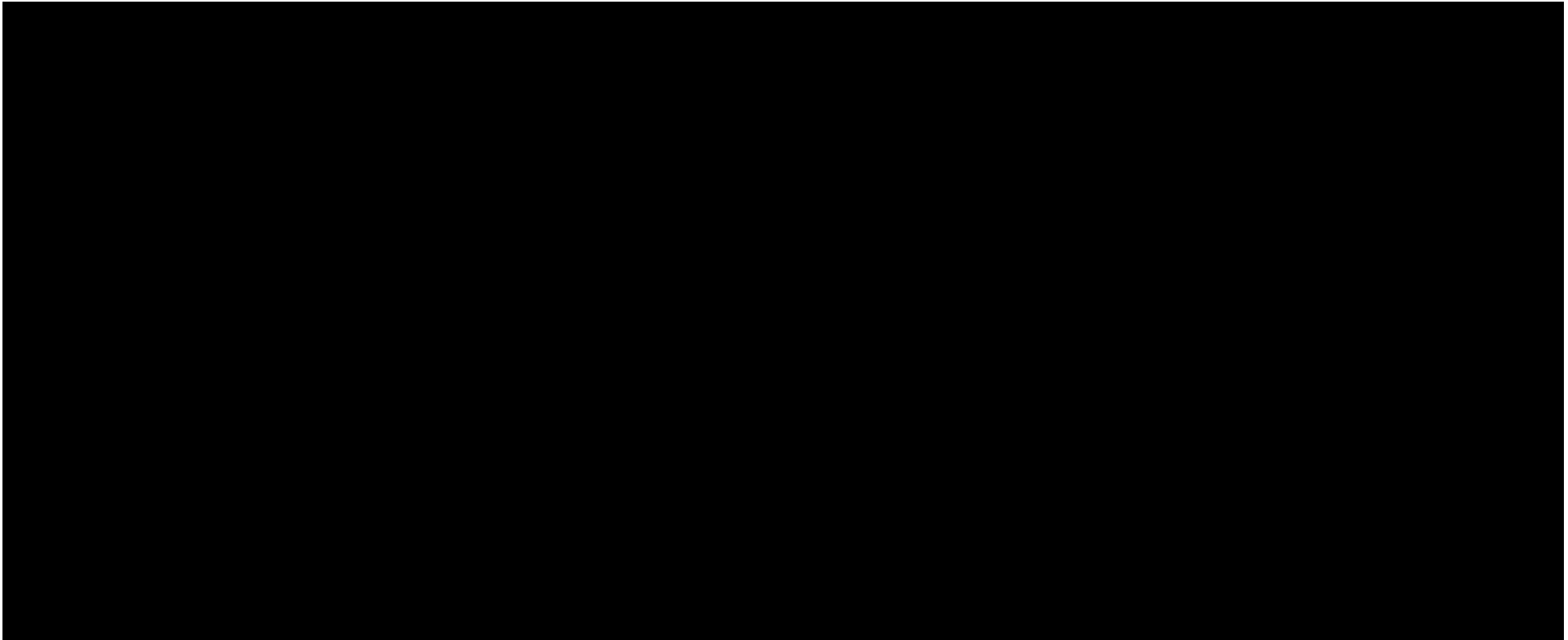
Ustalono, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii spowoduje rozpoczęcie leczenia tą opcją terapeutyczną wśród (wartości zaokrąglone):



Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.





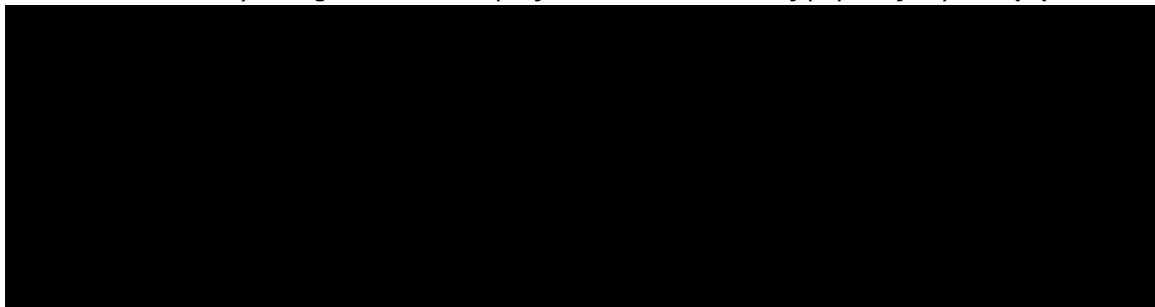
Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Aspaveli® we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze [REDACTED]

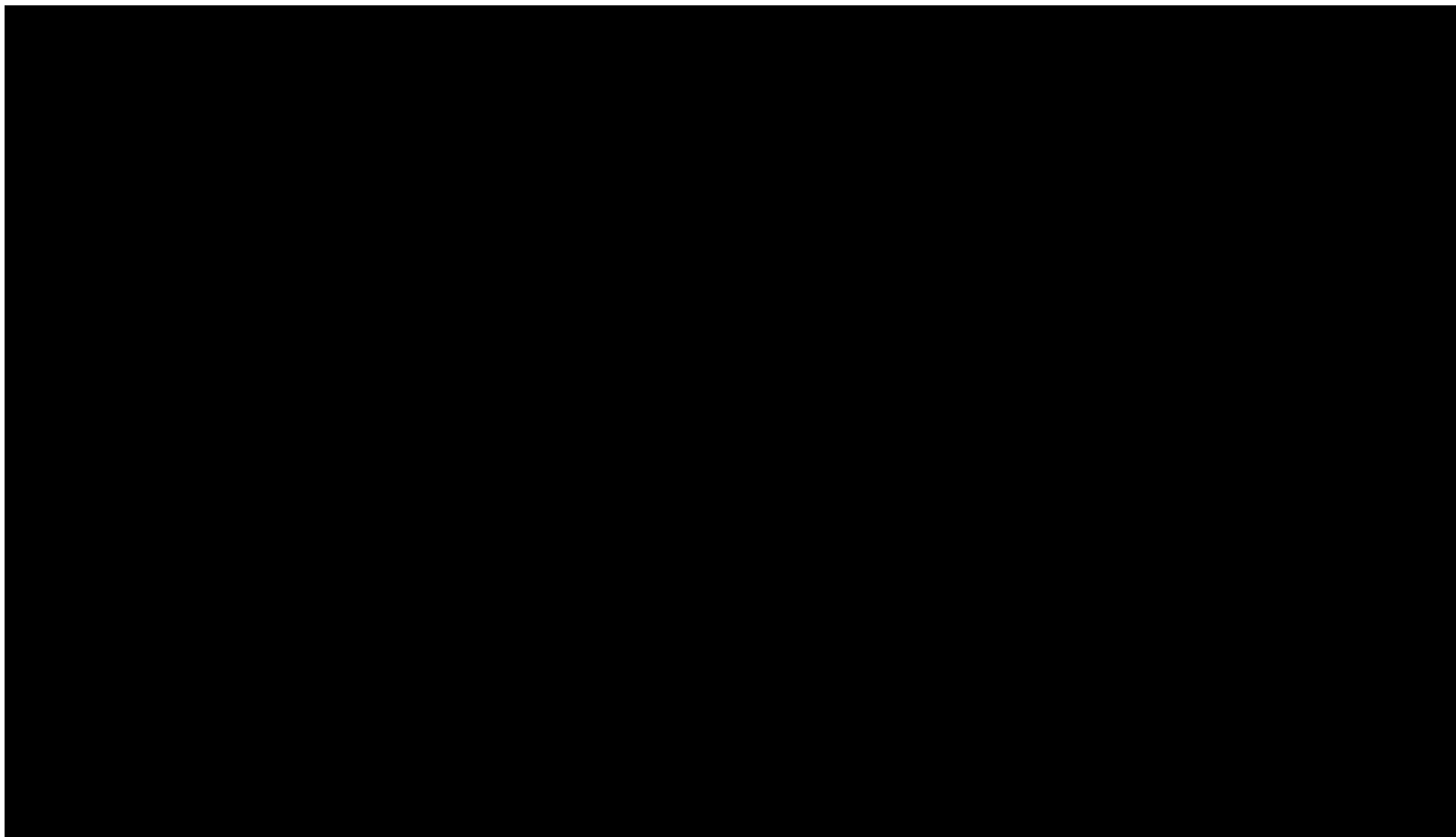
[REDACTED] Przy uwzględnieniu proponowanego porozumienia podziału ryzyka refundacji wnioskowanej technologii towarzyszyć będą oszczędności dla płatnika publicznego.

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:

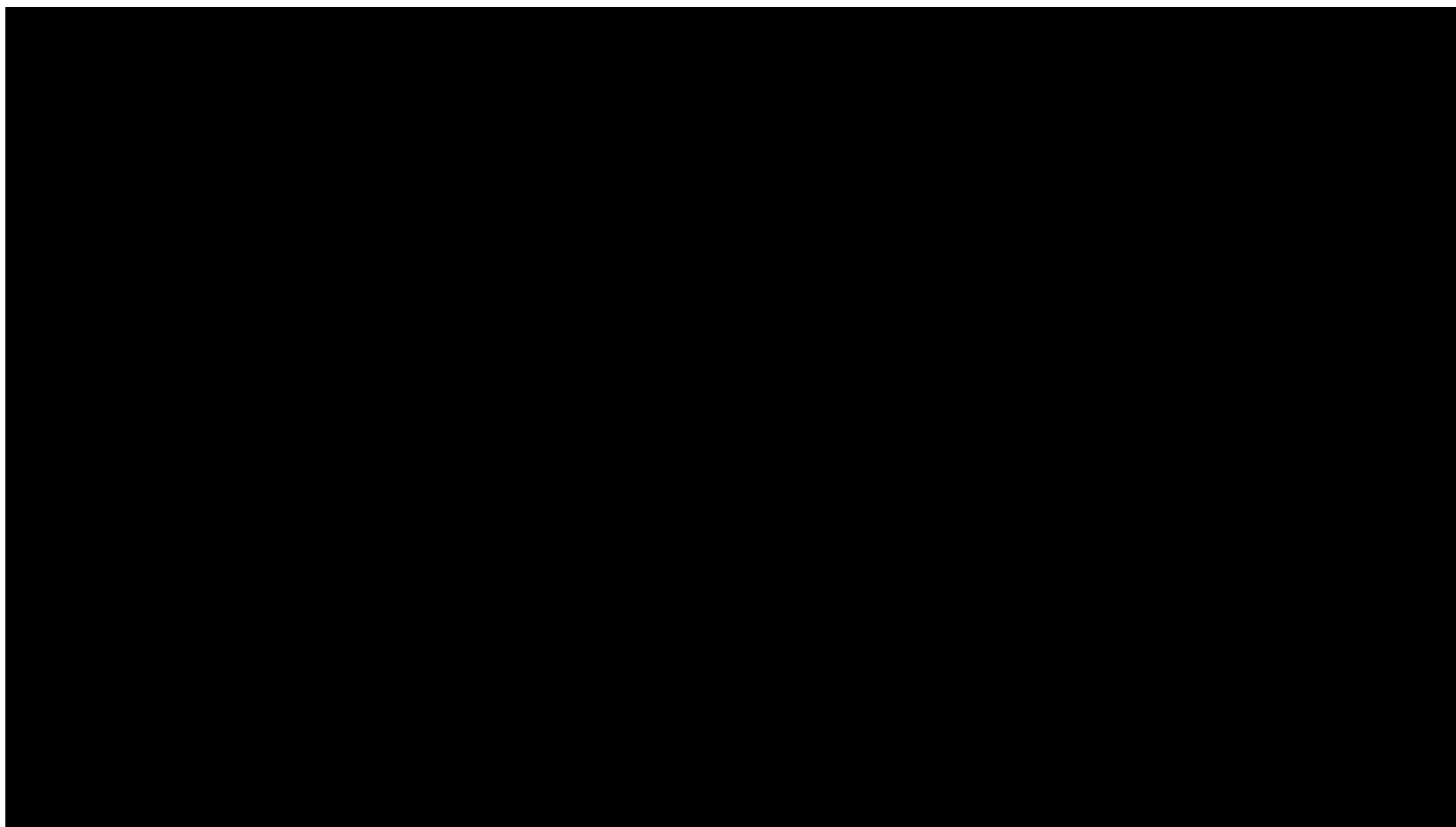


3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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



Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.





Aspaveli® (pegcetakoplan) w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące. BIA.



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

Najwyższy wpływ na wyniki miały założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów co roku włączanych do leczenia ekulizumabem.

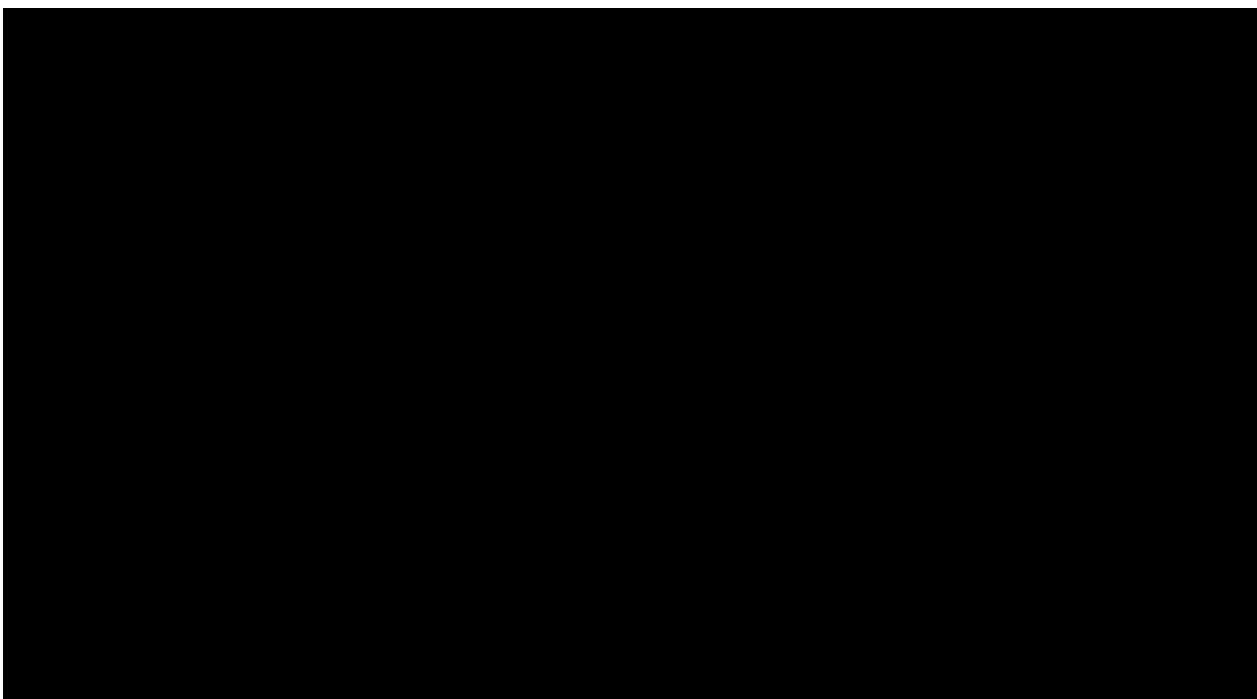
W ramach analizy wrażliwości wykazano, że wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszący refundacji wnioskowanej technologii nie przekroczy (maksymalne wyniki analizy):



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 mg wnioskowanej technologii.



5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Aspaveli® 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 Aspaveli® – 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 PNH wśród dorosłych pacjentów, u których nie osiągnięto optymalnej skuteczności klinicznej leczenia ekulizumabem.

██
██
██ W wariantcie z RSS zaobserwowano oszczędności towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii.

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 pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

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

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem,
- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji.

Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie 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 [115]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [115] 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. M.in. uwzględniono dane NFZ na temat wszystkich chorych leczonych ekulizumabem bez odrzucenia chorych przed ukończeniem 18 roku życia.

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 5 ekspertów klinicznych z Polski [59]. I sam fakt wykorzystania opinii ekspertów w miejsce innego źródła danych stanowi ograniczenie analizy. Niemniej jednak uwzględniono opinie aż 5 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 Aspaveli® w leczeniu dorosłych pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Niektóre założenia poparto opiniami ekspertów klinicznych [59].

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [115] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

U znacznej części pacjentów z PNH leczenie inhibitorami C5 (np. ekulizumabem) zapewnia optymalną poprawę jakości i długości życia, która przed wprowadzeniem tych leków nie była obserwowana. Niemniej jednak, u niektórych pacjentów leczenie inhibitorem C5 nie zapewnia optymalnej poprawy stanu zdrowia, również w przypadku intensyfikacji schematu dawkowania. Pacjenci ci cierpią na skrajne zmęczenie i niedokrwistość wymagającą transfuzji krwi. Aspekty te znacznie utrudniają codzienne czynności, pracę i życie rodzinne. Rodziny i przyjaciele takich chorych mogą być zmuszeni ponownie przejąć rolę opiekunów nieformalnych, co może mieć dla nich negatywne skutki psychologiczne i fizyczne. Zwiększa to również obciążenie społeczeństwa z uwagi na wzrost bezpośrednich świadczeń społecznych oraz wzrost skali utraty produktywności w płatnej i nieodpłatnej pracy chorych i ich opiekunów.

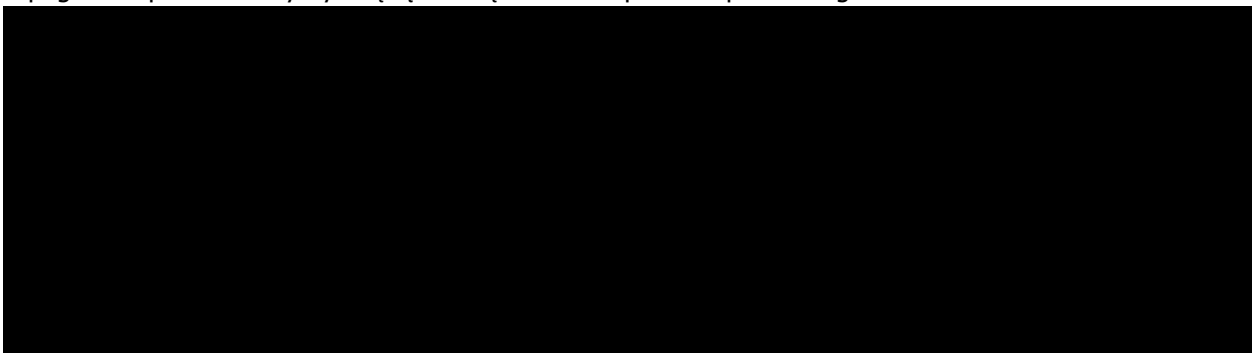
Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z PNH w wyniku leczenia pegcetakoplanem w miejsce kontynuacji leczenia ekulizumabem [41]. Na podstawie wyników dostępnych badań klinicznych wykazano, że stosowanie pegcetakoplanu w miejsce komparatora wiąże się m.in. z: wyższym prawdopodobieństwem braku konieczności przetoczeń krwi, zwiększeniem poziomu

hemoglobiny, dłuższym przeżyciem wolnym od zdarzeń i dodatkowego leczenia wynikającego z suboptymalnej skuteczności dotychczasowego leczenia PNH (np. przeładowania żelazem) i związaną z tymi aspektami wyższą jakością życia [41].

Wnioskowana technologia jest podawana podskórnie i może być przyjmowana przez pacjenta w domu; komparator dla wnioskowanej technologii wymaga wizyt w ośrodku medycznym w celu dożylnego podawania. Ze względu na różną drogę podawania, stosowanie wnioskowanej technologii pozwala uniknąć kosztu transportu do ośrodka medycznego w celu dożylnego podawania leku (koszt ten został pominięty w niniejszej analizie ze względu na brak danych pozwalających ocenić jego wysokość w warunkach polskich). Co więcej, samodzielne podawanie leku w domu zapewnia większą swobodę pacjentom i ich rodzinom.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność pegcetakoplanu wśród pacjentów z PNH, 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 korzyściom klinicznym stosowania pegcetakoplan towarzyszyć będą oszczędności dla płatnika publicznego w wariantcie z RSS.



roku (na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – listopad 2022 roku; komunikat 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 przy zaakceptowaniu propozycji Wnioskodawcy nie będzie stanowiła istotnego obciążenia budżetu płatnika publicznego.

10. WNIOSKI KOŃCOWE



[REDAKTOR] W wariantcie z RSS zaobserwowano oszczędności towarzyszące refundacji wnioskowanej technologii.

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:

[REDAKTOR]

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.

[REDAKTOR]

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] Büyükkaramikli NC, Rutten-van Mölken MPMH, Severens JL, Al M. TECH-VER: A Verification Checklist to Reduce Errors in Models and Improve Their Credibility. Pharmacoeconomics. 2019 Nov;37(11):1391-1408. doi: 10.1007/s40273-019-00844-y. PMID: 31705406; PMCID: PMC6860463.
- [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 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 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] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 16/2021 (Ultomiris). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7255-16-2021-zlc>.
- [56] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 182/2015 (Soliris). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4731-182-2016-zlc>.
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Aspaveli. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_pl.pdf
- [58] NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-11006527501>
- [59] Wyniki konsensusu ekspertów klinicznych – ankieta. Data on file.
- [60] Hakimi Z, Wilson K, McAughy E, Pochopien M, Wojciechowski P, Toumi M, Knight C, Sarda SP, Patel N, Wiseman C, de Castro NP, Nazir J, Kelly RJ. The cost-effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting. *J Comp Eff Res.* 2022 Jul 7:0. doi: 10.2217/ce-2022-0076. Epub ahead of print. PMID: 35796199.
- [61] PBAC. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/pegcetacoplan-psd-march-2022.pdf>
- [62] SMC. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6985/pegcetacoplan-aspaveli-final-june-2022-for-website.pdf>.
- [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] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. PRO32 Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In Five Countries. *IES. Value in Health.* 2020 May 1;23:S334. https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2020/alpn010-dce-ispor-us-20-poster-draft-5-final-29-jun-20-pdf.pdf?sfvrsn=aaf536ca_0
- [75] Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. Preference Weights For Quality-Adjusted Life-Years Estimation For Treatments Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria In The United Kingdom. *Value in Health.* 2019 Nov 1;22:S902. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/lloyd-et-al-ispor-europe-poster-psy911-oct--19-pdf.pdf?sfvrsn=d6c3f488_0
- [76] Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, Krishnan S, Yenikomshian M, Mahendran M, Lejeune D, Yu LH, Duh MS. Real-World Healthcare Resource Utilization (HRU) and Costs of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Receiving Eculizumab in a US Population. *Adv Ther.* 2021 Aug;38(8):4461-4479. doi: 10.1007/s12325-021-01825-4. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34275086; PMCID: PMC8342328.
- [77] Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, Usuki K, Griffin M, Kiladjian JJ, de Castro C, Nishimori H, Tan L, Hamdani M, Deschatelets P, Francois C, Grossi F, Ajayi T, Risitano A, Peffault de la Tour R. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PEGASUS). *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMoa2029073. PMID: 33730455.

- [78] Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess.* 2014 Feb;18(9):1–224.
- [79] McKinley CE, Richards SJ, Munir T, Griffin M, Mitchell LD, Arnold L, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood.* 2017 Dec 7;130(Supplement 1):3471–3471.
- [80] Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica.* 2014 May;99(5):922–9
- [81] Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Jun 14 [cited 2021 Jun 18];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587878/>
- [82] Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006 Sep 21;355(12):1233–43.
- [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 28-06-2022. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2022 r. www.nfz.gov.pl.
- [87] Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(1):62–73.
- [88] Waheed A, Kuter DJ. Iron overload after complement inhibitor treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2021 Apr 29;ajh.26187
- [89] Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati L, et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *British Journal of Haematology.* 2012;158(3):415–8.
- [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] Poggiali E, Cassinero E, Zanaboni L, Cappellini MD. An update on iron chelation therapy. *Blood Transfus.* 2012 Oct;10(4):411–22
- [95] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011 Jun 23;117(25):6786–92.
- [96] Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. *Kidney International.* 2009 Jan 1;75(1):15–24
- [97] Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K. The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 2012 May;36(5):525–36
- [98] Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, Venkatachalam M, Boland A, Dundar Y, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2012;16(43):1–129
- [99] NICE. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [ID1457] committee papers. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/documents/committee-papers>

-
- [100] Scottish Medicines Consortium. ravulizumab (Ultomiris) [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/>
- [101] Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient*. 2014 Jul 12
- [102] Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood*. 2009 Apr 23;113(17):4094–100
- [103] 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
- [104] 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
- [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] Lukina K, Tsvetaeva N, Nikoulina O, Sysoeva E, Sinitsyn V, Lukina E, et al. Iron Overload in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2018 Nov 29;132(Supplement 1):1051–1051
- [111] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):139–44.
- [112] 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>
- [113] Raport refundacyjny z dnia 02-09-2022. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8256.html>
- [114] Materiały AOTMiT do zlecenia nr 97/2022 (Ultomiris), październik 2022. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materiały-2022/7847-97-2022-zlc>
- [115] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2023 roku.
-

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	13
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji [115].	20
Tabela 3. Rozkład włączeń pacjentów do proponowanego programu lekowego.	29
Tabela 4. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentek, 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.	30
Tabela 5. Średnie koszty w trakcie 26 4-tygodniowych cykli (2 lat) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [115].	32
Tabela 6. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [115].	35
Tabela 7. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	40
Tabela 8. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	41
Tabela 9. Aktualne wydatki na refundację ekulizumabu w Polsce.	43
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet.	44
Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości.	47
Tabela 12. Ocena zużycia zasobów medycznych.	50
Tabela 13. 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.	63

14. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Modelowania zużycie pegcetakoplanu i ekulizumabu w trakcie 26 pierwszych 4-tygodniowych cykli leczenia w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie.....	15
Rysunek 2. 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 3. Liczebność całkowita populacji pacjentów leczonych ekulizumabem w programie B.96. [48], [83]. ...	22
Rysunek 4. Ocena liczby pacjentów kończących i rozpoczynających leczenie ekulizumabem w latach 2019 – 2021.	23
Rysunek 5. Wyniki ekstrapolacji liczby pacjentów z PNH stosujących ekulizumab w Polsce – wariant prawdopodobny.	24
Rysunek 6. Wyniki ekstrapolacji liczby pacjentów z PNH stosujących ekulizumab w Polsce – wariant minimalny..	25
Rysunek 7. Wyniki ekstrapolacji liczby pacjentów z PNH stosujących ekulizumab w Polsce – wariant maksymalny.	25
Rysunek 8. Prognozowana liczebność całkowita pacjentów w programie B.96.....	26

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 13. 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; 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 lipca 2022 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 w stanie klinicznym wskazanym <u>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"> minimalny i maksymalny 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 Tabela 7.	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 zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

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