



**Livmarli® (maraliksiyat) w leczeniu świądu
w przebiegu cholestazy u pacjentów z
zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i
starszych**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, kwiecień 2025

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)	ExCEED Orphan Poland Sp. z o. o. Ul. Grójecka 208 02-290 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	11
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	11
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA	13
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	16
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY	17
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	21
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	24
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE	32
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU	33
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	38
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	40
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	44
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO	44
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	44
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	47
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	53
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	53
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	54
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	54
8. OGRANICZENIA ANALIZY	56
9. DYSKUSJA	57
10. WNIOSKI KOŃCOWE	58
11. BIBLIOGRAFIA	60
12. SPIS TABEL	65
13. SPIS RYSUNKÓW	66
14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	67

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
ALGS	ang. <i>Alagille Syndrome</i> ; Zespół Alagille'a
ALT	ang. <i>Alanine aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ItchRo	ang. <i>Itch Reported Outcome</i> ; Skala oceny nasilenia świądu
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
sBA	ang. <i>Serum Bile Acids</i> ; Kwasy żółciowe w surowicy
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 Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach proponowanego programu lekowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili pacjenci w wieku 6 miesięcy i starszych z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome, ALGS*) z istotnym świądem w przebiegu cholestazy, stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ i nieskutecznością standardowego leczenia, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w zależności od masy ciała dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57]:
 - u wszystkich pacjentów do momentu oceny odpowiedzi na leczenie (6 miesięcy) zdefiniowanej jako redukcja poziomu kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*) o co najmniej 70% lub do poziomu $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ lub redukcja stopnia nasilenia świądu o 1 punkt (ang. *Itch Reported Outcome, ItchRo*) lub do poziomu ItchRo ≤ 1 punkt względem stanu przed leczeniem lub redukcja stopnia nasilenia świądu wg skali Whitingtona o 1 punkt lub do poziomu ≤ 1 punkt wg skali Whitingtona względem stanu przed leczeniem;
 - wyłącznie wśród odpowiadających pacjentów po 6. miesiącu leczenia do momentu utraty odpowiedzi na leczenie, zgonu lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze standardową opieką (ang. *Standard of Care, SoC*) uwzględniającą najlepsze dostępne leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care, BSC*) oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania ICONIC [43], [75] (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) z dawkowaniem określonym w praktyce klinicznej [53];
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, zabieg chirurgiczny z odprowadzaniem żółci (ang. *Surgical Biliary Diversion, SBD*) [tylko w analizie wrażliwości], przeszczep wątroby), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival, OS*) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. Wyniki modelowania poddano walidacji wykorzystując wyniki badania porównującego efekty wnioskowanej technologii z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [42], [82]. W niniejszej 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 maraliksiyat ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego dla maraliksiyat; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu stąd zdecydowana większość pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a nie ma możliwości stosowania maraliksiyat. Tylko kilku pacjentów uzyskało dotychczas dostęp do wnioskowanej technologii (leczenie finansowane ze środków finansowych Funduszu Medycznego, sekcji RDTL). Tym samym w ramach scenariusza istniejącego analizy uwzględniono samą BSC wśród zdecydowanej większości pacjentów z analizowanej populacji.

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

Przy ocenie kryteriów kontynuacji leczenia uwzględniono sugerowaną definicję odpowiedzi opartą na ocenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) lub poziomu intensywności świądu (redukcja sBA o $\geq 70\%$ względem stanu przed leczeniem, redukcja sBA do poziomu $\leq 70 \mu\text{mol/l}$, redukcja ItchRo o ≥ 1 pkt względem stanu przed leczeniem, lub redukcja ItchRo do poziomu ≤ 1 pkt). Ze względu na brak danych dotyczących oceny świądu wg skali Whittingtona (CSS) dotyczącą wszystkich pacjentów z badania ICONIC kryterium to zostało pominięte. Niemniej jednak wykazano, że wśród wszystkich 15 pacjentów uwzględnionych w fazie przedłużonej badania ICONIC (tylko dla takich pacjentów podano wyniki skali CSS) brak uwzględnienia oceny świądu wg skali Whittingtona (CSS) nie spowodował zmiany ich klasyfikacji do grona odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w dwóch punktach czasowych (100% zgodność definicji odpowiedzi uwzględniającej i nieuwzględniającej CSS; 30 pomiarów; szczegóły w arkuszu „add_data” modelu)

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie określono na podstawie dostępnych wyników badania ICONIC [43], [49], [75], badania ITCH [52] oraz danych z rejestru GALA [42], [82].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30] (brak alternatywy terapeutycznej dla wnioskowanej technologii; brak refundacji jakiegokolwiek leczenia przyczynowego wśród pacjentów z analizowanej populacji [37]; składowe BSC [kwas ursodeoksycholowy] pomimo refundacji nie stanowią leczenia przyczynowego i mogą być stosowane łącznie z wnioskowaną technologią o czym świadczą opinie ekspertów klinicznych z Polski [54], [55]).

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 (maraliksiyat). [REDACTED]

Koszt pozostałych leków określono na poziomie średniego kosztu refundowanych leków w Polsce [37], ważonego rynkiem sprzedaży [71].

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 refundacyjnym przy uwzględnieniu:

- opinii konsultanta krajowego, 2023 [54] w zakresie: liczby pacjentów z ALGS w Polsce (80 pacjentów), liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii (20 pacjentów) oraz nowych rozpoznań ALGS w Polsce co roku (5 pacjentów);
- opinii prof. dr hab. n. med. Piotra Sochy, 2022 [55] wskazującej, że w Polsce żyje 30 pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii i co roku rozpoznawanych jest od 2 do 4 takich pacjentów (średnia z odpowiedzi eksperta równa 3);
- liczby pacjentów z ALGS w Polsce w 2004 roku wg danych z badania [56] (wśród 31 pacjentów z ALGS 17 pacjentów miało mutację JAG1 z manifestacjami wątrobowymi u 15 z 15 pacjentów, dla których dostępne były takie informacje);
- opublikowanych wskaźników epidemiologicznych występowania ALGS (od 1:70 000 do 1:30 000 urodzeń) [72], [73];
- liczby urodzeń żywych w Polsce wynoszącej 306 155 w 2022 roku [74] (pominięto trend spadkowy liczby urodzeń w analizie);
- odsetka pacjentów z ALGS, u których występuje cholestazy, określonego na poziomie od 87% do 100% w ramach przeglądu systematycznego [72] (średnia z zakresu wynosząca 93,5%);
- odsetka pacjentów z ALGS i cholestazy, u których występuje świąd, określonego na poziomie od 59% do 88% w ramach przeglądu systematycznego [72] (średnia z zakresu wynosząca 73,5%);
- odsetka ww. pacjentów, u których występuje intensywny świąd na poziomie 45% zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego [72];
- założenia, że okres manifestacji intensywnego świądu wynosi średnio około 10 lat, zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego [72] (parametr wykorzystano do oceny chorobowości na podstawie zapadalności).

Ustalono, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla wnioskowanej technologii [57] wynosi:

- 25 pacjentów (od 20 do 30) w przypadku uwzględnienia opinii ekspertów klinicznych z Polski opublikowanych w latach 2022 – 2023 [54], [55];
- 22,5 pacjentów (od 10,1 do 40,4) w przypadku uwzględnienia wskaźników epidemiologicznych [72], [73], [74];

Roczną zapadalność oszacowano na poziomie:

- 2,13 pacjentów (od 1,25 do 4) w przypadku uwzględnienia opinii ekspertów klinicznych z Polski opublikowanych w latach 2022 – 2023 [54], [55];
- 2,3 pacjentów (od 1 do 4) w przypadku uwzględnienia wskaźników epidemiologicznych [72], [73], [74].

W analizie podstawowej uwzględniono liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów klinicznych [54], [55].

W analizie uwzględniono zawężenie populacji docelowej do pacjentów ze znacznym świądem oraz stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$. Przedstawione powyżej źródła informacji (m.in. opinie ekspertów klinicznych w referencjach [54] i [55]) dotyczyły pacjentów ze znacznym świądem (zazwyczaj z wynikiem w skali ItchRo $\geq 2,0$).

Na podstawie danych z badania ICONIC ustalono, że wśród 28 pacjentów z ItchRo $\geq 2,0$ w momencie kwalifikacji do badania, 22 pacjentów cechowało się dodatkowo stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ (kryterium kwalifikacji do badania ICONIC obejmowało stężenie kwasów żółciowych w surowicy $>3 \times$ górny wynik normy definiowanej jako $8 \mu\text{mol/l}$). Tym samym

uznano, że do zatwierdzonego przez ekspertów klinicznych programu lekowego kwalifikować się będzie o 78,6% ze znacznym świądem (22/28; zakres w skrajnych wariantach: od 95% LCI dla rozkładu beta danych z badania ICONIC, czyli 61,9% do 100% obrazującego brak wpływu uwzględnienia dodatkowego kryterium kwalifikacji).

Dodatkowo pominięto wpływ innych zmian w opisie programu na liczebność populacji. Uznano, że zmiana minimalnego wieku z 2 do 6 miesięcy oraz zdefiniowanie okresu wcześniejszego stosowania nieskutecznych leków tylko nieznacznie wpłynie na moment włączenia pacjenta do programu (przesunie o kilka miesięcy względem poprzedniej wersji programu).

Ustalono, że chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku wynosi: **20 pacjentów (od 12 do 30)** [43], [54], [55]. Roczną zapadalność na stan kliniczny wskazany we wniosku oszacowano na poziomie **2 pacjentów (od 1 do 4) rocznie** [43], [54], [55], [72], [73], [74].

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej określonej na podstawie danych epidemiologicznych wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ($\leq 2,5\%$ dla każdego parametru).

W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii u 3 pacjentów w ramach RDTL.

W scenariuszu nowym przyjęto stosowanie wnioskowanej technologii u:

- wszystkich pacjentów mających do niej dostęp w ramach RDTL od 1. roku realizacji programu lekowego;
- 75% (od 50% do 100%) pacjentów z kohorty chorobowościowej w 1. roku realizacji programu lekowego;
- 95% (od 75% do 100%) pacjentów rozpoznanych w 2. roku (kohorty zapadalnościowej) oraz pozostałych pacjentów z kohorty chorobowościowej, którzy nie rozpoczęli leczenia w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w proponowanym programie lekowym wyniesie:

- [REDACTED] w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego;
- [REDACTED] w 2. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Liczebność pacjentów leczonych maraliksiybatem w programie lekowym wyniesie:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Liczebność całkowita (co najmniej 1 dawka leku w danym roku) pacjentów leczonych maraliksiybatem w programie lekowym wyniesie:

- [REDACTED]
- [REDACTED].

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modeli decyzyjnych szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [113].

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 Livmarli® (maraliksiyat) we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego, przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

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

- przy pominięciu RSS:
 - 7 181 335 PLN (maksymalny zakres: [REDACTED]) w 1. roku;
 - 9 112 981 PLN (maksymalny zakres: [REDACTED]) w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]

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

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: od -80% do +139%. Największy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w grupie wnioskowanej technologii (parametr wpływający na odsetek pacjentów kontynuujących leczenie). Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [113] nie miały istotnego wpływu na wyniki.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat w leczeniu ALGS [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierocznego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i wartości parametrów przyjętych z uwzględnieniem dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu ALGS [113] pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Wyniki modelowania w ramach analizy ekonomicznej [113] wskazały, że stosowanie jedynego zarejestrowanego leku w leczeniu ALGS (maraliksiyat) powodowało znaczne przedłużenie życia pacjenta bez niekorzystnych zdarzeń związanych z ALGS oraz zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu wśród tych pacjentów – zaobserwowano, że leczenie maraliksiybatem pacjentów z ALGS istotnie poprawia rokowania zdrowotne tych pacjentów, co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [42].

Analiza ekonomiczna [113] wykazała, że stosowanie maraliksiyat będzie wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności przekraczającym przyjęty próg opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sieroczych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sieroczych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Refundacja wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia standardowego kryterium opłacalności (inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności znacznie przekraczają próg opłacalności [113]) stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Udostępnienie pacjentom z ALGS maraliksiyat, czyli leku sierociego nieposiadającego żadnej alternatywy terapeutycznej, pozwoli na uzyskanie lepszych wyników terapii oraz poprawi satysfakcję pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania maraliksiyat wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. Niemniej jednak, wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego będzie niewspółmierny do osiąganych wyników zdrowotnych; od 2. roku refundacji wzrost wydatków wynosił będzie średnio około 9,1 mln PLN rocznie (wariant bez RSS) lub [REDACTED] rocznie (wariant z RSS).

Przedstawiona kwota dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego w wariantcie z RSS ([REDACTED]) stanowi tylko [REDACTED] całkowitego rocznego budżetu na refundację w 2025 roku i [REDACTED] niewykorzystanych środków finansowych z budżetu przeznaczonego na refundację leków w 2025 roku (obliczono na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – luty 2025 roku zgodnie z komunikatem DEF NFZ opublikowanym 4 kwietnia 2025 roku).

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 Livmarli® (maraliksibat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

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

- populację stanowili pacjenci w wieku 6 miesięcy i starszych z zespołem Alagille’a (ang. *Alagille Syndrome, ALGS*) z istotnym świądem w przebiegu cholestazy, stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ i nieskutecznością standardowego leczenia, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksibat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w zależności od masy ciała dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57]:
 - u wszystkich pacjentów do momentu oceny odpowiedzi na leczenie (6 miesięcy) zdefiniowanej jako redukcja poziomu kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*) o co najmniej 70% lub do poziomu $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ lub redukcja stopnia nasilenia świądu o 1 punkt (ang. *Itch Reported Outcome, ItchRo*) lub do poziomu $\text{ItchRo} \leq 1$ punkt względem stanu przed leczeniem lub redukcja stopnia nasilenia świądu wg skali Whitingtona o 1 punkt lub do poziomu ≤ 1 punkt wg skali Whitingtona względem stanu przed leczeniem;
 - wyłącznie wśród odpowiadających pacjentów po 6. miesiącu leczenia do momentu utraty odpowiedzi na leczenie, zgonu lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze standardową opieką (ang. *Standard of Care, SoC*) uwzględniającą najlepsze dostępne leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care, BSC*) oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania ICONIC [43], [75] (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) z dawkowaniem określonym w praktyce klinicznej [53];

- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, zabieg chirurgiczny z odprowadzaniem żółci (ang. *Surgical Biliary Diversion*, SBD) [tylko w analizie wrażliwości], przeszczep wątroby), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. Wyniki modelowania poddano walidacji wykorzystując wyniki badania porównującego efekty wnioskowanej technologii z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [42], [82]. W niniejszej 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 maraliksiyat ze środków publicznych w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz” zakładający realizację proponowanego programu lekowego dla maraliksiyat; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji 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 [113].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [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 jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiając stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille’a [40].

Wnioskowana technologia zarejestrowana jest wyłącznie do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [57] i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37]. Wyłącznie kilku pacjentów stosuje wnioskowaną technologię w ramach ratunkowego dostępu do farmakoterapii.

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

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

Wnioskowana technologia ma status leku sierocego i nie posiada żadnej alternatywy medycznej w leczeniu pacjentów z ALGS. W chwili obecnej nie są refundowane żadne technologie lekowe zarejestrowane do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [37].

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

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

[REDACTED] 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	Livmarli®
Substancja czynna	<i>Maraliksiybatu chlorek</i>
Kod ATC	A05AX04 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	9 grudnia 2022 (EU/1/22/1704/001)
Postać farmaceutyczna	Roztwór doustny o mocy 9,5 mg/ml
Zawartość opakowania	1 butelka 30 ml + 3 strzykawki doustne
Kod(y) GTIN	Brak danych
DDD / PDD	Brak [33]; PDD: nie dotyczy (jeden lek w grupie limitowej; brak wpływu DDD/PDD na wysokość limitu finansowania)
Kategoria dostępności leku	Rpz
Podmiot odpowiedzialny / przedstawiciel – dystrybutor	Mirum Pharmaceuticals International B.V.
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	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Proponowany RSS	[REDACTED]

PDD, ang. *Prescribed Daily Dosis* – najczęściej stosowana dawka dobową [30]

W analizie uwzględniono podawanie wnioskowanej technologii w zależności od masy ciała dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57] (tabela poniżej).

Tabela 2. Dawkowanie wnioskowanej technologii [57].

Zakres masy ciała (kg)		Dobowa dawka leku (ml)	
od	do	1. tydzień	Kolejne tygodnie
5,00	7,00	0,10	0,20
7,00	10,00	0,15	0,30
10,00	13,00	0,20	0,45
13,00	16,00	0,30	0,60
16,00	20,00	0,35	0,70
20,00	25,00	0,45	0,90
25,00	30,00	0,50	1,00
30,00	35,00	0,60	1,25
35,00	40,00	0,70	1,50
40,00	50,00	0,90	1,75
50,00	60,00	1,00	2,25
60,00	70,00	1,25	2,50
70,00	>70,00	1,50	3,00

W każdym cyklu oceniono wiek pacjenta; na podstawie wieku określono średnią masę ciała oraz jej odchylenie standardowe (SD). Z wykorzystaniem średniej masy ciała i SD sparametryzowano rozkład normalny; na podstawie dystrybucji tego rozkładu określono odsetek populacji wymagający zastosowania każdej z dawek leku przedstawionych w tabeli powyżej.

Zgodnie z zasadami realizacji programu lekowego uwzględniono koszt wyłącznie wydanych dawek wnioskowanej technologii. Niemniej jednak mając na uwadze, że pacjenci będą otrzymywać lek do domu, w analizie nie zastosowano korekty połowy cyklu dla kosztu wnioskowanej technologii, skutkiem czego przyjęto rozliczanie zużytych jednostek produktu leczniczego Livmarli® z częstotliwością na poziomie długości jednego cyklu, tj. 12 tygodni; z NFZ rozliczany jest lek wydawany danemu pacjentowi na okres 12 tygodni leczenia w zalecanej dawce).

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii:

- u wszystkich pacjentów do momentu oceny odpowiedzi na leczenie (6 miesiące) zdefiniowanej jako: zmiana stężenia kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ lub ItchRO(Obs) ≤ 1 lub zmiana ItchRO(Obs) o co najmniej 1 pkt;
- wyłącznie wśród odpowiadających pacjentów po 6. miesiącu leczenia do momentu utraty odpowiedzi na leczenie, zgonu lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn.

Ze względu na brak danych dotyczących oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) dotyczącą wszystkich pacjentów z badania ICONIC kryterium to zostało pominięte. Niemniej jednak wykazano, że wśród wszystkich 15 pacjentów uwzględnionych w fazie przedłużonej badania ICONIC (tylko dla takich pacjentów podano wyniki skali CSS) brak uwzględnienia oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) nie spowodował zmiany ich klasyfikacji do grona odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w dwóch punktach czasowych (100% zgodność definicji odpowiedzi uwzględniającej i nieuwzględniającej CSS; 30 pomiarów; szczegóły w arkuszu „add_data” modelu)

W analizach uwzględniono dane dotyczące 22 tygodnia obserwacji badania ICONIC (dane dotyczące 13 pacjentów leczonych wnioskowaną technologią od początku badania ICONIC, tj. w fazie początkowej do 18 tygodnia oraz w okresie randomizacji od 18 do 22 tygodnia).

W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono średnie roczne, niezdyskontowane zużycie wnioskowanej technologii w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie, określone na podstawie modeli analizy ekonomicznej [113] (por. arkusz „BIA_calc” modelu).

W analizie podstawowej ustalono, że standardowy pacjent zużywa 6,476 opakowań leku Livmarli® w 1. roku leczenia (tj. od rozpoczęcia leczenia do zakończenia 12-miesięcznego okresu obserwacji) oraz 4,173 opakowań w 2. roku leczenia (tj. od rozpoczęcia 13. miesiąca obserwacji do zakończenia 24. miesiąca). Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [113] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

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

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Livmarli® 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 [113] wykazano, że uwzględnienie zidentyfikowanych kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy (koszt dopłaty do leków BSC) nie ma istotnego wpływu 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).

Uwzględniona perspektywa ekonomiczna odpowiada jednocześnie perspektywie wspólnej (płatnik publiczny + pacjent) o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „SA 91”).

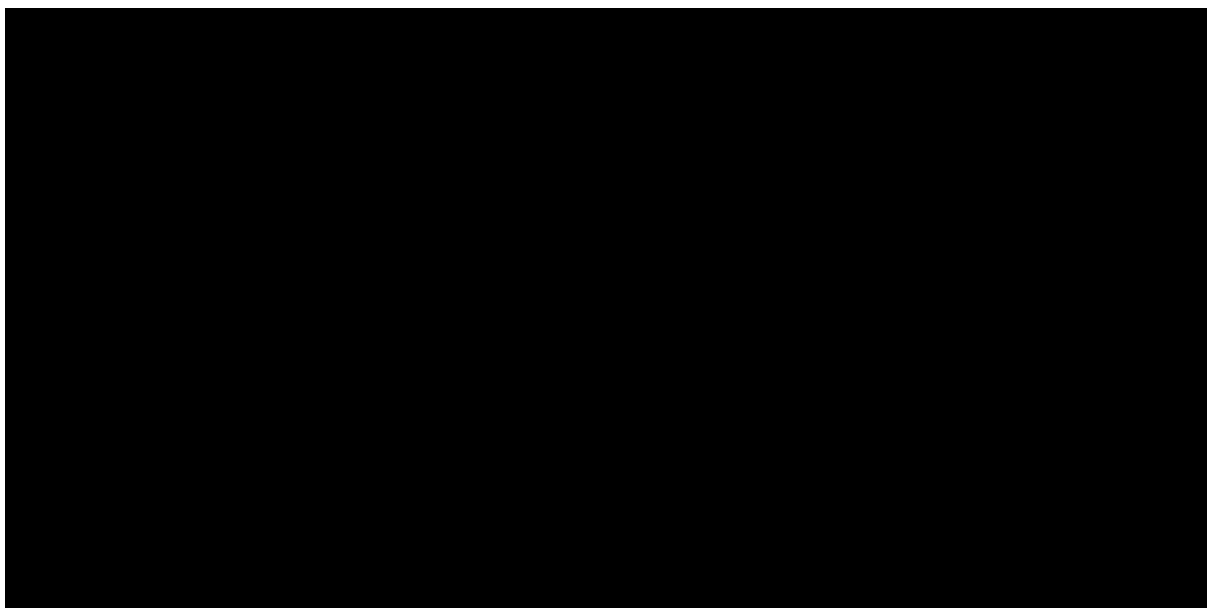
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

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

Można przypuszczać, że ze względu na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji oraz stosowanie wnioskowanej technologii u kilku pacjentów w ramach RDTL, moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko – będzie to prawdopodobnie około 2 lat.

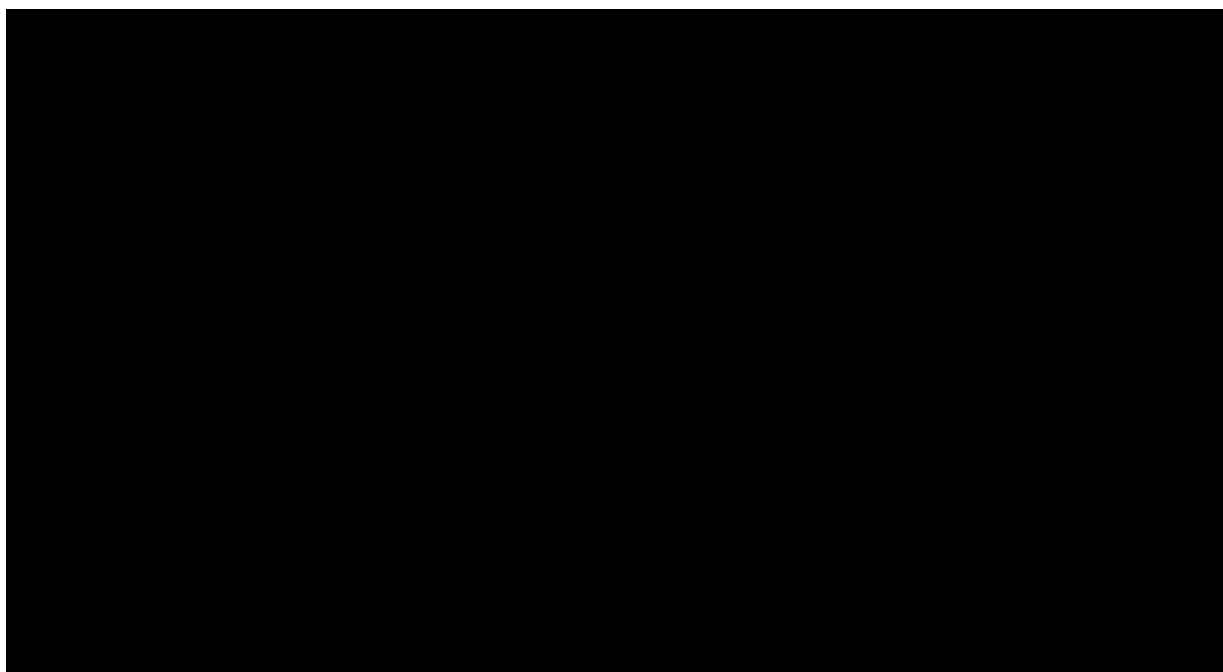
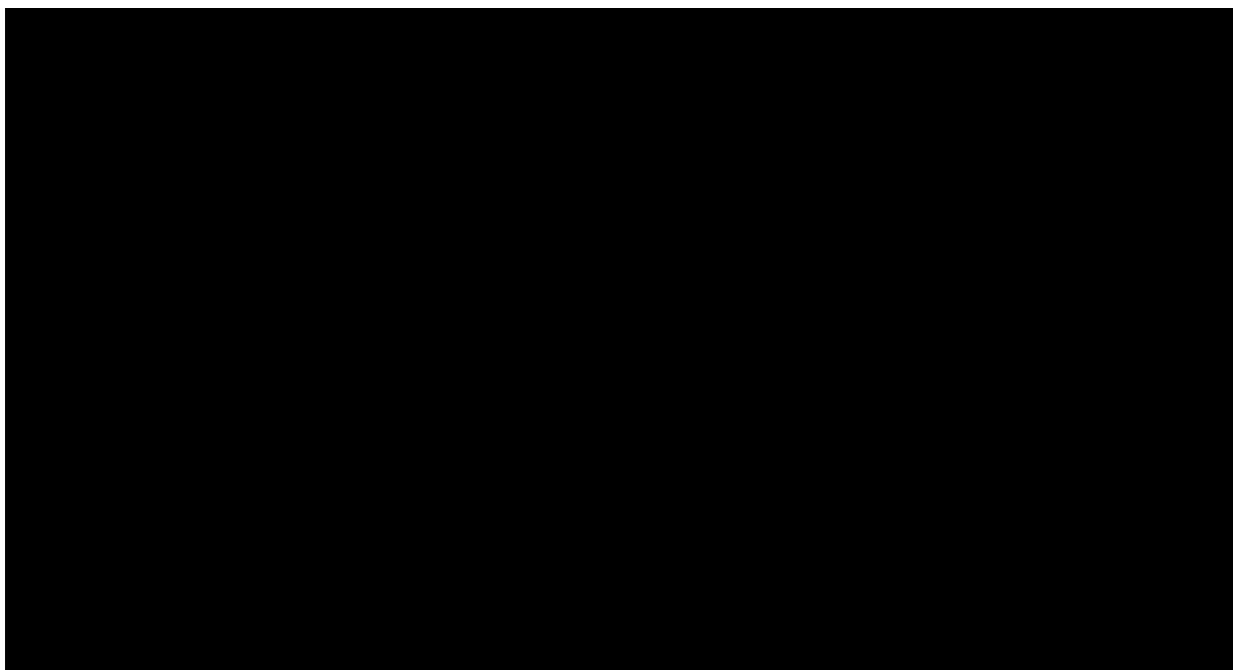
Przeprowadzone modelowanie w obrębie Analizy ekonomicznej [113] wykazało, że około ■■■■■ pacjentów będzie kontynuować leczenie maraliksybatem przez okres dłuższy od niż 2 lata (wykres poniżej).

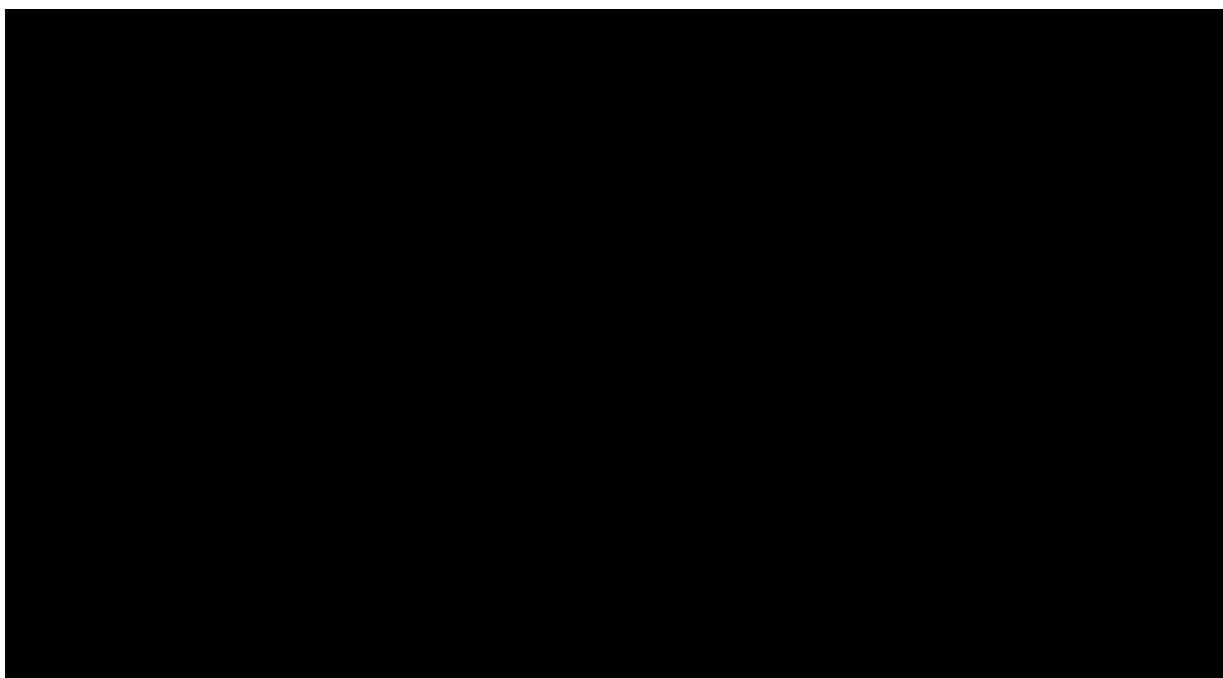


Niemniej jednak w kolejnych latach włączani do leczenia będą nowi pacjenci. Będą to przede wszystkim pacjenci z rozpoznaniem w danym roku i ich liczba będzie jednak znacznie niższa niż liczba pacjentów włączanych w pierwszym roku (z kohorty chorobowościowej).

Powyższe oznacza, że zużycie wnioskowanej technologii w danym roku powinno się ustabilizować już w pierwszych latach realizacji proponowanego programu lekowego. W danym roku udział leku stosowanego u chorych, którzy rozpoczęli leczenie w latach poprzednich będzie stale malał poprzez zmniejszoną retencję na leczeniu a wzrost wynikający z dodatkowych pacjentów włączanych do programu lekowego nie będzie zbyt duży.

O powyższym świadczy m.in. ocena liczebności populacji pacjentów leczonych w kolejnych latach niniejszej analizy (rysunek poniżej).





[Redacted text]

Przedstawione wyniki modelowania populacyjnego świadczą, że od mniej więcej połowy 2. roku refundacji liczba pacjentów leczonych Livmarli® w programie nie zmiana się o więcej niż [Redacted]. Wskazuje to na wysoką stabilność liczby leczonych pacjentów w proponowanym programie od 2. roku refundacji, co oznacza, że w kolejnych latach (przy braku zmiany warunków refundacji) obserwowane będą konsekwencje kosztowe zbliżone do tych obserwowanych w 2. roku refundacji.

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 Livmarli®, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Podsumowując za 2-letnim horyzontem czasowym przemawiają następujące argumenty:

- 2-letni okres obowiązywania rozważanej decyzji refundacyjnej dla Livmarli® (w kolejnych decyzjach cena jak i kryteria programu mogą ulec zmianie);
- wysoka stabilność liczby leczonych pacjentów w proponowanym programie od 2. roku refundacji (od połowy 2. roku refundacji liczba pacjentów leczonych w programie nie zmiana się o więcej niż [Redacted] w wariantach skrajnych), co oznacza, że w kolejnych latach (przy braku zmiany warunków refundacji) obserwowane będą konsekwencje kosztowe zbliżone do tych obserwowanych w 2. roku refundacji.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Livmarli® 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.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

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 maraliksibatu w ramach programu lekowego) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego („nowy scenariusz”).

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

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille’a nie ma możliwości stosowania maraliksibatu. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy wyłącznie 3 pacjentów w chwili obecnej stosuje maraliksibat w ramach RDTL.

Tym samym w ramach scenariusza istniejącego u pozostałych pacjentów z analizowanej populacji uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Uwzględniono BSC oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania ICONIC [43], [75] (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna, fenobarbital) z dawkowaniem określonym w praktyce klinicznej [53]. Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej [113] farmakoterapię uwzględniono pacjentom z obydwu porównywanych grup i we wszystkich stanach klinicznych za wyjątkiem pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep wątroby.

Jako składowe BSC uwzględniono również wszelkiego rodzaju konsultacje lekarskie, pobyty w szpitalu oraz zabiegi chirurgiczne. Przyjęto, że ALGS będzie doprowadzała do zaawansowanego stadium choroby wątroby i operacji, ograniczonej jedynie oczekiwaną długością życia pacjenta [113].

Rozważano również włączenie zabiegów chirurgicznych odprowadzania żółci (SBD) jako składnika BSC, który potencjalnie może również wpłynąć na poziom intensywności świądu [83]. Dostępne dane sugerują, że:

- SBD stanowi część ścieżki leczenia ALGS tylko u niewielkiego odsetka pacjentów (5% pacjentów [82]);
- niskie wykorzystanie SBD może wynikać z faktu, że jest to procedura inwazyjna do której kwalifikują się jedynie pacjenci z ciężkim świądem, którego nie można skutecznie leczyć za pomocą leków [82];
- SBD ma na celu zakłócenie krążenia jelitowo-wątrobowego, a niedobór dróg żółciowych związany z ALGS może skutkować mniejszą ilością żółci docierającej do jelit, SBD jest ogólnie mniej skuteczne w ALGS niż w innych chorobach cholestatycznych [76].

Tym samym przy niższej skuteczności zabiegu i wysokiej inwazyjności procedury, zabieg SBD nie jest preferowany wśród pacjentów z analizowanej populacji i jest stosowany wyłącznie w ostateczności. Skutkiem powyższego SBD zostało uwzględnione w modelowaniu (w obydwu porównywanych grupach pacjentów – leczonych lub nieleczonych wnioskowaną technologią) wyłącznie w analizie wrażliwości.

W scenariuszu nowym przyjęto stosowanie wnioskowanej technologii u:

- wszystkich pacjentów mających do niej dostęp w ramach RDTL od 1. roku realizacji programu lekowego;
- 75% (od 50% do 100%) pacjentów z kohorty chorobowościowej w 1. roku realizacji programu lekowego;
- 95% (od 75% do 100%) pacjentów rozpoznanych w 2. roku (kohorty zapadalnościowej) oraz pozostałych pacjentów z kohorty chorobowościowej, którzy nie rozpoczęli leczenia w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Co więcej przyjęto, że pacjenci będą stopniowo włączani do proponowanego programu lekowego.

W 1. roku realizacji programu lekowego pacjenci z kohorty chorobowościowej będą włączani przede wszystkim na początku roku, z niewielkim opóźnieniem wynikającym z inicjalizacji programu w kolejnych ośrodkach medycznych i/lub inicjalizacji systemu pozwalającego raportować program lekowy do NFZ. Przyjęto dodatkowo, że pacjenci obecnie stosujący maraliksiyat w ramach RDTL będą włączeni do proponowanego programu lekowego od początku jego realizacji.

W 2. roku założono równomierne włączanie pacjentów do programu (głównie pacjenci z kohorty zapadalnościowej).

Odsetek włączanych pacjentów do programu lekowego w kolejnych cyklach 12-tygodniowych (długość cyklu dostosowano do cyklu modelu analizy ekonomicznej [113]) przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Zakładane prawdopodobieństwo włączania pacjentów do programu lekowego w kolejnych cyklach 12-tygodniowych.

	Kohorta chorobowościowa (1. rok)	Kohorta zapadalnościowa (2. rok)
Cykl 1		
Cykl 2		
Cykl 3		
Cykl 4		
Suma		

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [113] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorem w zakresie efektów zdrowotnych i/lub ryzyka zdarzeń niepożądanych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe efektywności porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [113] pod postacią kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie 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 scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

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

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Livmarli® obejmuje leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku 2 miesięcy i starszych [57].

Wnioskowane wskazanie pokrywa się w znacznym stopniu z zarejestrowanym wskazaniem, przy czym w programie lekowym zaproponowano szczegółowe kryteria włączenia do leczenia wnioskowaną technologią.

Wnioskowane wskazanie pokrywa się z charakterystykami pacjentów włączonych do badań klinicznych dla wnioskowanej technologii [41], [43], [52] (w tym badania rejestracyjnego ICONIC [43], [75]), do których włączano pacjentów z ALGS, cholestazą oraz istotnym świądem (ItchRo>2).

W badaniach klinicznych zdecydowana większość pacjentów w momencie inicjacji leczenia cechowała się wysoką intensywnością świądu ocenianą na co najmniej 2 pkt niezależnie od skali (ItchRo w opinii pacjenta, ItchRo w opinii obserwatora, opiekuna lub skali nasilenia świądu w opinii lekarza) czy okresu oceny nasilenia świądu (np. średnia tygodniowa lub średnia w okresie dwutygodniowym) [43], [52].

Tym samym populację niniejszej analizy stanowili pacjenci w wieku 2 miesięcy i starszych z zespołem Alagille'a (ALGS) u których występuje istotny świąd w przebiegu cholestazy, zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy.

Uwzględniono przede wszystkim dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego o akronimie ICONIC, uwzględniającego zdecydowaną większość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii [40], [41], [43] jak również badań wcześniejszej fazy [52] i danych z badania GALA [42], [82].

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

Uczestnikami ww. badań byli również pacjenci z Polski.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.

	Wartość	Źródło
Wejściowy wiek, lata	5,4 lata	ICONIC [43], [75]
Masa ciała	5. percentyli zależnej od wieku masy ciała osób z populacji generalnej (dane WHO* i dane populacji brytyjskiej dostarczone z modelem oryginalnym)	Założenie na podstawie z-score masy ciała uczestników badania ICONIC [43], [75] (-1,7 → 4,5% percentyl) oraz badania ITCH [52] (-1,31 → 9,5% percentyl); a także badania [85] (-1,9 → 2,9% percentyl)
Odsetek kobiet	38,71%	ICONIC [43], [75]
Odsetek pacjentów, nie kwalifikujących się do przeszczepu wątroby	30%	Założenie, [72], [76], [77], [85]

ALGS to choroba wieloukładowa i wielonarządowa, która oprócz wątroby może atakować serce i nerki [85]. Zajęcie kilku narządów może spowodować, że część pacjentów nie będzie kwalifikowało się do przeszczepu wątroby [76] [77]. Tym samym chorzy z poważnymi powikłaniami sercowymi lub nerkowymi nie będą kwalifikować się do przeszczepu wątroby. W modelu uwzględniono obydwie kohorty pacjentów – chorych kwalifikujących się i chorych niekwalifikujących się do przeszczepu wątroby.

W analizie podstawowej uwzględniono odsetek pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu wątroby na poziomie 30%, co odzwierciedla odsetek pacjentów z ALGS z ciężkimi powikłaniami sercowymi i/lub nerkowymi. Niemniej jednak dostępne są opisy grup chorych i opinie ekspertów sugerujące ten odsetek na wyższym poziomie, wynoszącym 76%–94% [72], [76], [85].

Chorzy biorący udział w badaniu ICONIC cechowali się niższym wzrostem i mniejszą masą ciała od osób z populacji generalnej (jak można się spodziewać w przypadku chorych na ALGS), co można tłumaczyć trudnościami w trawieniu tłuszczów i wchłanianiu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [43], [75].

Mając na uwadze brak opublikowanych informacji na temat zależnej od wieku i płci masy ciała pacjentów z ALGS, w ramach niniejszego opracowania wykorzystano informacje dotyczące masy ciała osób z populacji generalnej. Wykorzystano informacje opublikowane przez WHO dla dzieci w wieku do ukończenia 5 roku życia oraz dane (z danymi percentylowymi) populacji brytyjskiej.

* Dane dotyczące dzieci w wieku do 5 lat dostępne na portalu WHO: Weight-for-age (who.int) <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>

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 do 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 [113].

Wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [113] pod postacią zużycia zasobów lub 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.

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:

- opinii konsultanta krajowego, 2023 [54] w zakresie: liczby pacjentów z ALGS w Polsce (80 pacjentów), liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii (20 pacjentów) oraz nowych rozpoznań ALGS w Polsce co roku (5 pacjentów);
- opinii prof. dr hab. n. med. Piotra Sochy, 2022 [55] wskazującej, że w Polsce żyje 30 pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii i co roku rozpoznawanych jest od 2 do 4 takich pacjentów (średnia z odpowiedzi eksperta równa 3);
- liczby pacjentów z ALGS w Polsce w 2004 roku wg danych z badania [56] (wśród 31 pacjentów z ALGS 17 pacjentów miało mutację JAG1 z manifestacjami wątrobowymi i u 15 z 15 chorych dla których dostępne były takie informacje);
- opublikowanych wskaźników epidemiologicznych występowania ALGS (od 1:70 000 do 1:30 000 urodzeń) [72], [73];
- liczby urodzeń żywych w Polsce wynoszącej 306 155 w 2022 roku [74] (pominięto trend spadkowy liczby urodzeń w analizie);

- odsetka pacjentów z ALGS, u których występuje cholestaza określona na poziomie od 87% do 100% w ramach przeglądu systematycznego [72] (średnia z zakresu wynosząca 93,5%);
- odsetka pacjentów z ALGS i cholestazy, u których występuje świąd, określonego na poziomie od 59% do 88% w ramach przeglądu systematycznego [72] (średnia z zakresu wynosząca 73,5%);
- odsetka ww. pacjentów, u których występuje intensywny świąd na poziomie 45% zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego [72];
- założenia, że okres manifestacji intensywnego świądu wynosi średnio około 10 lat zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego [72] (parametr wykorzystano do oceny chorobowości na podstawie zapadalności).

W analizie uwzględniono zawężenie populacji docelowej do pacjentów ze znacznym świądem oraz stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$. Przedstawione powyżej źródła informacji (m.in. opinie ekspertów klinicznych w referencjach [54] i [55]) dotyczyły pacjentów ze znacznym świądem (zazwyczaj z wynikiem w skali ItchRo $\geq 2,0$). Na podstawie danych z badania ICONIC ustalono, że wśród 28 pacjentów z ItchRo $\geq 2,0$ w momencie kwalifikacji do badania, 22 pacjentów cechowało się dodatkowo stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ (kryterium kwalifikacji do badania ICONIC obejmowało stężenie kwasów żółciowych w surowicy $>3 \times$ górny wynik normy definiowanej jako $8 \mu\text{mol/l}$).

Dodatkowo pominięto wpływ innych zmian w opisie programu na liczebność populacji. Uznano, że zmiana minimalnego wieku z 2 do 6 miesięcy oraz zdefiniowanie okresu wcześniejszego stosowania nieskutecznych leków tylko nieznacznie wpłynie na moment włączenia pacjenta do programu (przesunie o kilka miesięcy względem poprzedniej wersji programu).

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem uwzględniono możliwość zastosowania maraliksibatu wśród pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a rozpoznanych w danym roku oraz w poprzedzających latach (dane typu chorobowość).

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

W ramach niniejszej analizy uwzględniono pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a, czyli w stanie klinicznym zgodnym z wnioskowanym wskazaniem oraz z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania leku Livmarli® [57]. Różnica pomiędzy wnioskowanym wskazaniem a zarejestrowanym wskazaniem dotyczy szczegółowych kryteriów: wieku pacjenta,

kryteriów niepowodzenia terapii standardowych, kryterium poziomu kwasów żółciowych w surowicy oraz kryterium intensywności świądu.

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

W pierwszej kolejności zidentyfikowano dane epidemiologiczne i opinie ekspertów z Polski, wskazujące na liczebność populacji docelowej.

W badaniu z 2004 roku, w którym uczestniczyli polscy pacjenci z ALGS wykazano, że wśród 31 pacjentów z ALGS w Polsce chorych z mutacją JAG1 jest 17. Szczegółowe informacje odnośnie objawów choroby były dostępne dla 15 z grupy 17 pacjentów – u wszystkich wykazano manifestacje wątrobowe choroby, co może sugerować występowanie u nich świądu.

Tym samym można stwierdzić, że w 2004 roku w Polsce żyło co najmniej 17 pacjentów teoretycznie mogących mieć wskazania do stosowania wnioskowanej technologii.

O liczbie pacjentów z Polski informują również dokumenty opublikowane przez AOTMiT.

- opinia konsultanta krajowego, 2023 [54] w zakresie: liczby pacjentów z ALGS w Polsce (80 pacjentów), liczby pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii (20 pacjentów) oraz nowych rozpoznań ALGS w Polsce co roku (5 pacjentów);
- opinii prof. dr hab. n. med. Piotra Sochy, (2022) [55] wskazującego, że w Polsce żyje 30 pacjentów kwalifikujących się do stosowania wnioskowanej technologii i co roku rozpoznawanych jest od 2 do 4 takich pacjentów (średnia z odpowiedzi eksperta równa 3).

Podjęto też próbę estymacji liczebności populacji chorych na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Zidentyfikowane informacje przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej określona na podstawie opublikowanych danych epidemiologicznych.

	Średnia	Minimum	Maksimum	Źródło
Chorobowość: liczba ALGS na kohortę urodzeniową	1 : 42 000 (średnia z zakresu)	1 : 70 000	1 : 30 000	[72], [73]
Urodzenia w Polsce	306 155	306 155	306 155	2022 [74] (brak uwzględnienia trendu spadkowego liczby urodzeń)
% z cholestazą	93,5% (średnia z zakresu)	87%	100%	[72]

	Średnia	Minimum	Maksimum	Źródło
% ze świadem	73,5% (średnia z zakresu)	59%	88%	[72]
% z istotnym świadem	45%	45%	45%	[72]
Zapadalność	2,3	1,0	4,0	Iloczyn ww. parametrów
Okres manifestacji, lata	10	10	10	[72]
Chorobowość	22,5	10,1	40,4	Iloczyn zapadalności i okresu manifestacji

Ustalono, że chorobowość pacjentów kwalifikujących się do leczenia zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla wnioskowanej technologii [57] wynosi:

- 25 pacjentów (od 20 do 30) w przypadku uwzględnienia opinii ekspertów klinicznych z Polski opublikowanych w latach 2022 – 2023 [54], [55];
- 22,5 pacjentów (od 10,1 do 40,4) w przypadku uwzględnienia wskaźników epidemiologicznych [72], [73], [74];
- 17 pacjentów wg danych z 2004 roku [56].

Roczną zapadalność na stan kliniczny zgodny z zarejestrowanym wskazaniem oszacowano na poziomie:

- 2,13 pacjentów (od 1,25 do 4) w przypadku uwzględnienia opinii ekspertów klinicznych z Polski opublikowanych w latach 2022 – 2023 [54], [55];
- 2,3 pacjentów (od 1 do 4) w przypadku uwzględnienia wskaźników epidemiologicznych [72], [73], [74].

Stosunkowo szerokie zakresy niepewności liczebności populacji docelowej określonej na podstawie danych epidemiologicznych wynikały z uwzględnienia całego zakresu niepewności wszystkich parametrów niepewnych. Z tej przyczyny wyniki skrajnych wariantów cechują się bardzo niskim prawdopodobieństwem wystąpienia ($\leq 2,5\%$ dla każdego parametru).

W analizie podstawowej chorobowość oceniono na podstawie opinii ekspertów (średnia z opinii w ramach wariantu prawdopodobnego oraz skrajne opinie w ramach wariantów skrajnych) [54], [55]; wariant prawdopodobny danych dotyczących zapadalności również zdefiniowano z uwzględnieniem średniej z opinii ekspertów [54], [55], ale w wariantach skrajnych uwzględniono zakres liczby nowych rozpoznań co roku określony przy uwzględnieniu danych epidemiologicznych [72], [73], [74].

Tym samym ustalono, że liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla wnioskowanej technologii [57] wynosi:

- 25 pacjentów (od 20 do 30) w 1. roku;
- 2,13 pacjentów (od 1 do 4) w roku 2.

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

W analizie uwzględniono zawężenie populacji docelowej do pacjentów ze znacznym świądem oraz stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$. Przedstawione powyżej źródła informacji (m.in. opinie ekspertów klinicznych w referencjach [54] i [55]) dotyczyły pacjentów ze znacznym świądem (zazwyczaj z wynikiem w skali ItchRo $\geq 2,0$).

Na podstawie danych z badania ICONIC ustalono, że wśród 28 pacjentów z ItchRo $\geq 2,0$ w momencie kwalifikacji do badania, 22 pacjentów cechowało się dodatkowo stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ (kryterium kwalifikacji do badania ICONIC obejmowało stężenie kwasów żółciowych w surowicy $>3 \times$ górny wynik normy definiowanej jako $8 \mu\text{mol/l}$). Tym samym uznano, że do zatwierdzonego przez ekspertów klinicznych programu lekowego kwalifikować się będzie o 78,6% ze znacznym świądem (22/28; zakres w skrajnych wariantach: od 95% LCI dla rozkładu beta danych z badania ICONIC, czyli 61,9% do 100% obrazującego brak wpływu uwzględnienia dodatkowego kryterium kwalifikacji).

Dodatkowo pominięto wpływ innych zmian w opisie programu na liczebność populacji. Uznano, że zmiana minimalnego wieku z 2 do 6 miesięcy oraz zdefiniowanie okresu wcześniejszego stosowania nieskutecznych leków tylko nieznacznie wpłynie na moment włączenia pacjenta do programu (przesunie o kilka miesięcy względem poprzedniej wersji programu).

Ustalono, że chorobowość stanu klinicznego wskazanego we wniosku wynosi: 20 pacjentów (od 12 do 30) [43], [54], [55].

Roczną zapadalność na stan kliniczny wskazany we wniosku oszacowano na poziomie 2 pacjentów (od 1 do 4) rocznie [43], [54], [55], [72], [73], [74].

Tym samym liczba pacjentów, którzy mogliby rozpocząć stosowanie wnioskowanej technologii w przypadku refundacji wynosi:

- 20 pacjentów (od 12 do 30) w 1. roku;
- 2 pacjentów (od 1 do 4) w roku 2.

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

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce [37].

W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii u 3 pacjentów w ramach RDTL (styczeń 2024). W kolejnych latach liczba ta będzie spadać mając na uwadze brak możliwości włączania nowych pacjentów do leczenia w ramach RDTL w przypadku negatywnej decyzji Ministra Zdrowia.

Mając na uwadze brak informacji na temat liczby pacjentów, którzy mogą na własny koszt nabywać wnioskowaną technologię w analizie przyjęto, że przy braku realizacji proponowanego programu lekowego tylko pacjenci aktualnie leczeni w ramach RDTL będą mogli korzystać z tego leczenia.

Tym samym w analizie przyjęto, że liczebność populacji chorych, którzy mogą stosować wnioskowaną technologię w horyzoncie czasowym analizy wynosi 3 (§ 6 ust. 1 pkt. 1 lit. c rozporządzenia [3]).

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni RDTL znajdują się już po ocenie skuteczności terapii i w momencie inicjalizacji programu lekowego będą mieli za sobą roczną terapię w ramach RDTL.

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])

W scenariuszu nowym przyjęto stosowanie wnioskowanej technologii u:

- wszystkich pacjentów mających do niej dostęp w ramach RDTL od 1. roku realizacji programu lekowego;
- 75% (od 50% do 100%) pacjentów z kohorty chorobowościowej w 1. roku realizacji programu lekowego;
- 95% (od 75% do 100%) pacjentów rozpoznanych w 2. roku (kohorty zapadalnościowej) oraz pozostałych pacjentów z kohorty chorobowościowej, którzy nie rozpoczęli leczenia w 1. roku realizacji proponowanego Programu lekowego.

Ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie w proponowanym programie lekowym wyniesie:

- [REDAKTOWANE] w 1. roku realizacji proponowanego programu lekowego;
- [REDAKTOWANE] w 2. roku realizacji proponowanego programu lekowego.

Liczebność pacjentów leczonych maraliksiybatem w programie lekowym wyniesie:

- [REDACTED];
- [REDACTED].

Liczebność całkowita (co najmniej 1 dawka leku w danym roku) pacjentów leczonych maraliksiybatem w programie lekowym wyniesie:

- [REDACTED];
- [REDACTED].

2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

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

Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane dotyczące liczby pacjentów rozpoczynających leczenie (z uwzględnieniem zapadalności). 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)	Chorobowość: 25 pacjentów (od 20 do 30)	Zapadalność: 2 pacjentów (od 1 do 4)
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku)	Chorobowość: 20 pacjentów (od 12 do 30)	Zapadalność: 2 pacjentów (od 1 do 4)
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana)	[REDACTED]	
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 BSC, przejawiające się m.in. dłuższym okresem życia pacjenta i tym samym, dłuższym okresem generowania przez niego kosztów opieki, mniejszym ryzykiem progresji choroby wątroby i niższymi kosztami przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

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

Dane kosztowe zebrano w styczniu 2024 roku i zostały zaktualizowane w kwietniu 2025 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [113]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modeli analizy ekonomicznej [113] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

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

Tabela 7. Roczne zużycie zasobów medycznych i koszty realizacji programu lekowego w trakcie 2 lat (8 cykli analizy ekonomicznej) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [113].

Rok	Cykl	Opakowania Livmarli	% na terapii	Koszt realizacji programu

Tabela 8. Roczne koszty w trakcie 2 lat (8 cykli analizy ekonomicznej) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [113].

Cykl	Koszt Livmarli, bez RSS	Koszt Livmarli, z RSS	Pozostałe koszty, Livmarli	Pozostałe koszty, placebo

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [113]).

Tabela 9. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [113].

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)				Źródło
Dawkowanie wnioskowanej technologii	Zależne od masy ciała wg ChPL:				[57], założenia
	Zakres masy ciała (kg)		Dobowa dawka leku (ml)		
	od	do	1. tydzień	Kolejne tygodnie	
	5,00	7,00	0,10	0,20	
	7,00	10,00	0,15	0,30	
	10,00	13,00	0,20	0,45	
	13,00	16,00	0,30	0,60	
	16,00	20,00	0,35	0,70	
	20,00	25,00	0,45	0,90	
	25,00	30,00	0,50	1,00	
	30,00	35,00	0,60	1,25	
	35,00	40,00	0,70	1,50	
	40,00	50,00	0,90	1,75	
	50,00	60,00	1,00	2,25	
	60,00	70,00	1,25	2,50	
	70,00	>70,00	1,50	3,00	
Koszt niewykorzystanej części butelki: częściowo uwzględniony zużycie na poziomie pełnego zalecanego dawkowania w 12-tygodniowych okresach					
Stosowany u wszystkich przez pierwsze 6 miesięcy; później: u pacjentów z odpowiedzią					
BSC	Farmakoterapia objawowa				Założenia, [43], [53], [76], [82]

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
		Dawka dobową (mg/kg m.c.) [53]	Odsetek pacjentów (ICONIC)	
	kwask ursodeoksycholowy	10	80,6%	
	ryfampicyna	10	72,4%	
	fenobarbital	5	Pominięto (12,9%)	
	Możliwość przeprowadzenia przeszczepu wątroby u części pacjentów; SBD w analizie wrażliwości			
Charakterystyka populacji docelowej	W punkcie początkowym analizy:			Założenie, [43], [53], [72], [76], [77], [85]
		Wartość		
	Wejściowy wiek, lata	5,4 lata		
	Masa ciała	5. percentyli zależnej od wieku masy ciała osób z populacji generalnej (dane WHO [†] i dane populacji brytyjskiej dostarczone z modelem oryginalnym)		
	Odsetek kobiet	38,71%		
	Odsetek pacjentów, u których nie kwalifikujących się do przeszczepu wątroby	30%		
	Masa ciała (5. percentyl):			
	Wiek w latach	Średnia masa ciała	Odchylenie standardowe, SD	
	0,00	2,56	0,59	
	0,08	3,48	0,74	
	0,17	4,35	0,89	
	0,25	5,01	1,04	
	0,33	5,57	1,04	
	0,42	5,97	1,19	
	0,50	6,37	1,13	
	0,58	6,67	1,13	
	0,67	6,93	1,19	
	0,75	7,17	1,28	
	0,83	7,43	1,19	
	0,92	7,63	1,19	
	1,00	7,79	1,33	
	1,08	7,93	1,42	
	1,17	8,13	1,42	
	1,25	8,33	1,42	
	1,33	8,53	1,42	
	1,42	8,63	1,57	
	1,50	8,83	1,48	
1,58	9,03	1,48		

[†] Dane dotyczące dzieci w wieku do 5 lat dostępne na portalu WHO: Weight-for-age (who.int) <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
	1,67	9,13	1,63	
	1,75	9,33	1,63	
	1,83	9,53	1,63	
	1,92	9,63	1,78	
	2,00	9,83	1,78	
	2,08	9,97	1,78	
	2,17	10,17	1,72	
	2,25	10,27	1,87	
	2,33	10,47	1,87	
	2,42	10,57	1,93	
	2,50	10,77	1,93	
	2,58	10,87	1,98	
	2,67	11,01	2,02	
	2,75	11,17	2,07	
	2,83	11,31	2,07	
	2,92	11,41	2,16	
	3,00	11,61	2,07	
	3,08	11,71	2,22	
	3,17	11,85	2,16	
	3,25	12,01	2,22	
	3,33	12,11	2,28	
	3,42	12,25	2,31	
	3,50	12,35	2,37	
	3,58	12,51	2,43	
	3,67	12,65	2,37	
	3,75	12,75	2,52	
	3,83	12,85	2,52	
	3,92	13,05	2,52	
	4,00	13,15	2,58	
	4,08	13,25	2,67	
	4,17	13,38	2,67	
	4,25	13,55	2,58	
	4,33	13,65	2,72	
	4,42	13,75	2,72	
	4,50	13,88	2,81	
	4,58	13,98	2,87	
	4,67	14,15	2,87	
	4,75	14,25	2,93	
	4,83	14,38	2,96	
	4,92	14,48	3,02	
	5,00	14,58	3,02	
	od 5 do 7 lat	18,28	7,01	
	od 8 do 10 lat	27,15	10,41	
	od 11 do 12 lat	37,52	14,38	

37

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
Zdarzenia niepożądane	W opracowaniu uwzględniono, że zdarzenia niepożądane będą występować z częstotliwością wynoszącą 6,45% na cykl	ICONIC
Ceny wnioskowanej technologii		Wnioskodawca
Koszt monitorowania i wydawania Livmarli	907,29 PLN na cykl	Założenia, [57], [58], [59], [60]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Ból brzucha: 4 153,80 PLN Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT): 2 989,36 PLN	Założenia, [62]
Koszt opieki medycznej	Koszt leków BSC: 1,61 PLN na kg m.c. na cykl Koszt przeszczepu wątroby: 346 429,09 PLN za przeszczep Koszt leczenia po przeszczepie: 11 042,64 PLN/cykl w pierwszym roku od przeszczepu oraz 7 201,55 PLN/cykl w kolejnych latach Koszt opieki na cykl: 29,67 PLN w stanie z odpowiedzią, 118,68 PLN wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi (pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu), marskością wątroby, nadciśnieniem wrotnym lub wodobrzuszem lub 148,35 PLN wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi (pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu)	[43], [53], [37], [70] [65], [67] [68], [69], [70] Założenia, [58], [59]

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 liczby pacjentów włączanych do modelu w danym momencie horyzontu czasowego do końca danego roku lub do wystąpienia zgonu. Pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelu Analizy ekonomicznej [113],

wyrażonych jako koszt lub zużycie danego zasobu medycznego w danym cyklu 3-miesięcznym w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie.

W uproszczeniu, suma (po wszystkich cyklach danego roku) iloczynów liczby pacjentów włączanych do obserwacji w danym cyklu oraz zużycia danego zasobu medycznego w okresie od włączenia (w przypadku roku 1.) do zakończenia danego roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w danym roku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpoczynać leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego cyklu należącego do horyzontu czasowego analizy, a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Analizy ekonomicznej [113].

Wykorzystano wyniki modelu analizy ekonomicznej [113] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu w danym cyklu z pierwszych dwóch lat obserwacji przypadających na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (dane niezdyskontowane, uwzględniające zdarzenia wykluczające z leczenia – parametr dla każdego z 8 cykli 3-miesięcznych modelu analizy ekonomicznej [113] oznaczono jako $Z_k = Z_1, Z_2, \dots, Z_8$).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego cyklu horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet ($P_i = P_1, P_2, \dots, P_8$) określono sumaryczny koszt/zużycie zasobu wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^4 \left(P_i \times \sum_{k=1}^{4-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^4 \left(P_i \times \sum_{k=8-i+1}^{8-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku.:

$$\sum_{i=5}^8 \left(P_i \times \sum_{k=1}^{8-i+1} Z_k \right)$$

Gdzie: i oznacza numer cyklu horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet (cykl = 1/4 roku), a k – numer cyklu modelu analizy ekonomicznej [113].

Każdy pacjent włączany do analizy wpływu na budżet generował koszt określony na podstawie modelu analizy ekonomicznej [113] od momentu włączenia do analizy wpływu na budżet (pierwszego cyklu

modelu analizy ekonomicznej [113], tj. $k = 1$) do końca horyzontu czasowego obserwacji analizy wpływu na budżet (tj. odpowiadającemu cyklowi analizy ekonomicznej: $k = 8 - \text{nr cyklu włączenia do BIA} + 1$).

Szczegóły przedstawiono w arkuszu „BIA_calc” modelu.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

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

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

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

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Warianty źródeł danych dotyczących liczebności populacji docelowej			
Chorobowość	Średnia z opinii ekspertów [54], [55]	Opinia konsultanta krajowego, 2023 [54]	opinia prof. dr hab. n. med. Piotr Socha, 2022 [55]: max
Zapadalność	Średnia z opinii ekspertów [54], [55]	Dane epidemiologiczne [72], [73], [74]: min	Dane epidemiologiczne [72], [73], [74]: max
% spełniających kryteria programu	■	■	■
Liczebność populacji docelowej			
Chorobowość	19,6	12,4	30,0
Zapadalność	1,7	0,6	4,0
% wykorzystania w przypadku refundacji			
Rok 1	75%	50%	100%
Rok 2	95%	75%	100%
Pozostałe założenia			
Liczba pacjentów w ramach RDTL	3		

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Rozkład włączeń do programu lekowego	Pacjenci aktualnie leczeni w RDTL: od 1. cyklu 1. roku		
		Kohorta chorobowościowa (1. rok)	Kohorta zapadalnościowa (2. rok)
	Cykl 1	50%	25%
	Cykl 2	35%	25%
	Cykl 3	10%	25%
	Cykl 4	5%	25%
	Suma	100%	100%

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych (m.in. długości stosowania leków, średnie koszty) zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [113] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 9.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	Wariant liczebności populacji
SA 00	Analiza podstawowa	Wariant "prawdopodobny"
SA 01		Wariant "minimalny"
SA 02		Wariant "maksymalny"
SA 03	Chorobowość - opcjonalne dane	Opinia konsultanta krajowego, 2023 [54]
SA 04		opinia prof. dr hab. n. med. Piotr Socha, 2022 [55]: średnia
SA 05		opinia prof. dr hab. n. med. Piotr Socha, 2022 [55]: min
SA 06		opinia prof. dr hab. n. med. Piotr Socha, 2022 [55]: max
SA 07		Średnia z opinii ekspertów [54], [55]
SA 08		Liczba pacjentów w Polsce, 2004 [56]
SA 09		Dane epidemiologiczne [72], [73], [74]: średnia
SA 10		Dane epidemiologiczne [72], [73], [74]: min
SA 11		Dane epidemiologiczne [72], [73], [74]: max
SA 12	Zapadalność - opcjonalne dane	Opinia konsultanta krajowego, 2023 [54]
SA 13		opinia prof. dr hab. n. med. Piotr Socha, 2022 [55]: średnia
SA 14		opinia prof. dr hab. n. med. Piotr Socha, 2022 [55]: min
SA 15		opinia prof. dr hab. n. med. Piotr Socha, 2022 [55]: max
SA 16		Średnia z opinii ekspertów [54], [55]
SA 17		Dane epidemiologiczne [72], [73], [74]: średnia
SA 18		Dane epidemiologiczne [72], [73], [74]: min
SA 19		Dane epidemiologiczne [72], [73], [74]: max
SA 20	Koszty opieki i zdarzeń: 95% CI	95% LCI
SA 21		95% UCI
SA 22	Zużycie zasobów medycznych: 95% CI	95% LCI

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	Wariant liczebności populacji
SA 23		95% UCI
SA 24	Wiek pacjenta: 95% CI	95% LCI
SA 25		95% UCI
SA 26	Odsetek kobiet: 95% CI	95% LCI
SA 27		95% UCI
SA 28	Odsetek niekwalifikujących się do przeszczepu: 95% CI	95% LCI
SA 29		95% UCI
SA 30	Odsetek niekwalifikujących się do przeszczepu = 0%	Wariant "prawdopodobny"
SA 31	Odsetek niekwalifikujących się do przeszczepu = 76% [76]	Wariant "prawdopodobny"
SA 32	<i>MRX response - probability of patients responding to MRX: 95% CI</i>	95% LCI
SA 33		95% UCI
SA 34	<i>SoC response - probability of patients responding to SoC : 95% CI</i>	95% LCI
SA 35		95% UCI
SA 36	<i>Discontinuation of MRX - responder to loss of response - Cycle 1: 95% CI</i>	95% LCI
SA 37		95% UCI
SA 38	<i>Discontinuation of SoC - responder to non-response: 95% CI</i>	95% LCI
SA 39		95% UCI
SA 40	<i>Probability of cirrhosis – non-responder to cirrhosis: 95% CI</i>	95% LCI
SA 41		95% UCI
SA 42	<i>Probability of portal hypertension - cirrhosis to portal hypertension: 95% CI</i>	95% LCI
SA 43		95% UCI
SA 44	<i>Portal hypertension to ascites: 95% CI</i>	95% LCI
SA 45		95% UCI
SA 46	<i>Non-responder to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
SA 47		95% UCI
SA 48	<i>Cirrhosis to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
SA 49		95% UCI
SA 50	<i>Portal hypertension to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
SA 51		95% UCI
SA 52	<i>Ascites to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
SA 53		95% UCI
SA 54	<i>Post BD to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
SA 55		95% UCI
SA 56	<i>LTx to death: 95% CI</i>	95% LCI
SA 57		95% UCI
SA 58	<i>Post LTx to death: 95% CI</i>	95% LCI
SA 59		95% UCI
SA 60	<i>Re-transplantation - LTx to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
SA 61		95% UCI
SA 62	<i>Cirrhosis to death: 95% CI</i>	95% LCI
SA 63		95% UCI
SA 64	<i>Portal hypertension to death: 95% CI</i>	95% LCI
SA 65		95% UCI
SA 66	<i>Ascites to death: 95% CI</i>	95% LCI

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości		Wariant liczebności populacji
SA 67		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 68	<i>Non responder to BD: 95% CI</i>	95% LCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 69		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 70	<i>Cirrhosis to BD: 95% CI</i>	95% LCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 71		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 72	<i>Portal hypertension to BD: 95% CI</i>	95% LCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 73		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 74	<i>Ascites to BD: 95% CI</i>	95% LCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 75		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 76	<i>AE- abdominal pain - MRX: 95% CI</i>	95% LCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 77		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 78	<i>AE- ALT increased - MRX: 95% CI</i>	95% LCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 79		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 80	<i>Adverse event - SoC: 95% CI</i>	95% LCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 81		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 82	<i>HR of mortality (responder vs. non-responder): 95% CI</i>	95% LCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 83		95% UCI	Wariant "prawdopodobny"
SA 84	Opcjonalne modele parametryczne OS	<i>Exponential</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 85		<i>Weibull</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 86		<i>Gompertz</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 87		<i>Loglogistic</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 88		<i>Lognormal</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 89		<i>Gamma</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 90		<i>Gen. Gamma</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 91	Uwzględniony koszt dopłaty pacjenta do leków		Wariant "prawdopodobny"
SA 92	Opcjonalne definicje odpowiedzi	<i>ICONIC [49], Week 48; ≥ -1 ItchRO</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 93		<i>ICONIC, Week 12; $\geq 50\%$ red. sBA</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 94		<i>ICONIC [43], Week 18; ≥ -1 ItchRO or $\geq 50\%$ red. sBA</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 95		<i>ITCH [52], Week 13; ≥ -1 ItchRO</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 96		<i>ICONIC [43], Week 18; ≥ -1 ItchRO</i>	Wariant "prawdopodobny"
SA 97	Z korektą momentu oceny odpowiedzi (wykładniczy model)		Wariant "prawdopodobny"
SA 98	Uwzględnione odpowiedzi w grupie placebo (RR z badania ICONIC)		Wariant "prawdopodobny"
SA 99	Uwzględnione odpowiedzi w grupie placebo (RR z badania ITCH)		Wariant "prawdopodobny"
SA 100	Uwzględnione leczenie operacyjne (SBD)		Wariant "prawdopodobny"

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

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

Wyłącznie kilku pacjentów stosuje wnioskowaną technologię w ramach RDTL. Nie są dostępne szczegółowe informacje na temat zużycia leku, długości stosowania tego wśród pacjentów otrzymujących maraliksiyat, skutkiem czego nie ma możliwości oceny kosztu leczenia tych pacjentów. Przyjmując, że wszyscy pacjenci z RDTL są w wieku uczestników badania ICONIC koszt leczenia Livmarli® może wynosić około [REDACTED] miesięcznie.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)
Sumaryczne wydatki (z RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Sumaryczne wydatki (bez RSS)	Rok 1			7 181 335 PLN
	Rok 2			9 112 981 PLN
Koszt Livmarli (z RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Livmarli (bez RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt wydawania i monitorowania leczenia	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			

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

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)
Sumaryczne wydatki (z RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Sumaryczne wydatki (bez RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Livmarli (z RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Livmarli (bez RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt wydawania i monitorowania leczenia	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			

Livmarli® (maraliksytat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)
	Rok 2			

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

		Scenariusz istniejący	Nowy scenariusz	Zmiana (nowy vs istniejący)
Sumaryczne wydatki (z RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Sumaryczne wydatki (bez RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Livmarli (z RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Livmarli (bez RSS)	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt wydawania i monitorowania leczenia	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			

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

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

- przy pominięciu RSS:
 - 7 181 335 PLN (maksymalny zakres: [REDACTED]) w 1. roku;
 - 9 112 981 PLN (maksymalny zakres: [REDACTED]) w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:
 - [REDACTED] w 1. roku;
 - [REDACTED] w 2. roku.

3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości.

Nr	Liczebność populacji nowych pacjentów włączanych do modelu		Liczebność całkowita pacjentów leczonych Livmarli		Koszt Livmarli, bez RSS		Koszt Livmarli, z RSS		Wyniki BIA, bez RSS		Wyniki BIA, z RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2

Nr	Liczebność populacji nowych pacjentów włączanych do modelu		Liczebność całkowita pacjentów leczonych Livmarli		Koszt Livmarli, bez RSS		Koszt Livmarli, z RSS		Wyniki BIA, bez RSS		Wyniki BIA, z RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2

Livmarli® (maraliksiyat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr	Liczebność populacji nowych pacjentów włączanych do modelu		Liczebność całkowita pacjentów leczonych Livmarli		Koszt Livmarli, bez RSS		Koszt Livmarli, z RSS		Wyniki BIA, bez RSS		Wyniki BIA, z RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2

Nr	Liczebność populacji nowych pacjentów włączanych do modelu		Liczebność całkowita pacjentów leczonych Livmarli		Koszt Livmarli, bez RSS		Koszt Livmarli, z RSS		Wyniki BIA, bez RSS		Wyniki BIA, z RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2

Livmarli® (maraliksiybat) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 6 miesięcy i starszych. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr	Liczebność populacji nowych pacjentów włączanych do modelu		Liczebność całkowita pacjentów leczonych Livmarli		Koszt Livmarli, bez RSS		Koszt Livmarli, z RSS		Wyniki BIA, bez RSS		Wyniki BIA, z RSS	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2

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

Testując alternatywne założenia modelowania oraz skrajne warianty oceny parametrów wykorzystanych do kalkulacji liczebności populacji docelowej, zaobserwowano zmianę wyników wariantu prawdopodobnego analizy podstawowej w zakresie: od -80% do +139%. Najwyższy wpływ miały założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz założenia dotyczące prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi w grupie wnioskowanej technologii (parametr wpływający na odsetek pacjentów kontynuujących leczenie). Pozostałe założenia modelowania oraz zakres niepewności parametrów wykorzystywanych w modelowaniu na etapie Analizy ekonomicznej [113] nie miały istotnego wpływu na wyniki.

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 wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii.

Tabela 16. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
RDTL (scenariusz istniejący)			
Program lekowy (nowy scenariusz)			

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono analizy wpływu na efekty zdrowotne.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

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

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej w Polsce, praktycznie nie ma możliwości stosowania jedynej i najskuteczniejszej opcji terapeutycznej leczenia ALGS – maraliksiyat.

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

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat w leczeniu ALGS [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierocę przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i wartości parametrów przyjętych na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu ALGS [113] pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Wyniki modelowania w ramach analizy ekonomicznej [113] wskazały, że stosowanie jedynego zarejestrowanego leku w leczeniu ALGS (maraliksiyat) powodowało znaczne przedłużenie życia pacjenta bez niekorzystnych zdarzeń związanych z ALGS oraz zmniejszenie ryzyka przedwczesnego

zgonu wśród tych pacjentów – zaobserwowano, że leczenie maraliksybatem pacjentów z ALGS istotnie poprawia rokowania zdrowotne tych pacjentów, co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [42].

Analiza ekonomiczna [113] wykazała, że stosowanie maraliksybatu będzie wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności przekraczającym przyjęty próg opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Refundacja wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia standardowego kryterium opłacalności (inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności znacznie przekraczają próg opłacalności [113]) stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Udostępnienie pacjentom z ALGS maraliksybatu, czyli leku sierociego nieposiadającego żadnej alternatywy terapeutycznej, pozwoli na uzyskanie lepszych wyników terapii oraz poprawi satysfakcję pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej

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

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjentki czy w szeroko rozumiane prawa człowieka. Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

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

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

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej, ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej;
- 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 [113]. Tym samym, niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [113] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak, wpływ założeń i parametrów modelu analizy ekonomicznej nie był istotny, zgodnie z wynikami analizy wrażliwości.

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.). Brakuje szczegółowych danych epidemiologicznych dotyczących ALGS w Polsce, które mogłyby być wykorzystane w niniejszej analizie. Brak jest jednoznacznych i wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii ALGS w Polsce i na świecie, co może wynikać m.in. z braku rejestrów tej choroby w wielu krajach (w tym w Polsce), niskiej świadomości społeczeństwa dotyczącej tej rzadkiej choroby oraz zróżnicowany poziom diagnostyki i dostępu do lekarzy chorób metabolicznych w poszczególnych krajach. W związku z powyższym brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej w Polsce na podstawie wskaźników epidemiologicznych. Tym samym konieczne było uwzględnienie przybliżonych wskaźników epidemiologicznych, dotyczących innych krajów lub danych międzynarodowych i/lub opinii ekspertów klinicznych.

Należy jednak podkreślić, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane odzwierciedlające aktualną sytuację w Polsce, tj. opinie czołowych polskich ekspertów, które posłużyły do oszacowania liczebności populacji docelowej. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła danych, które pozwalały uzyskać podobne wyniki analizy jak w przypadku analizy wrażliwości.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli® w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille’a.

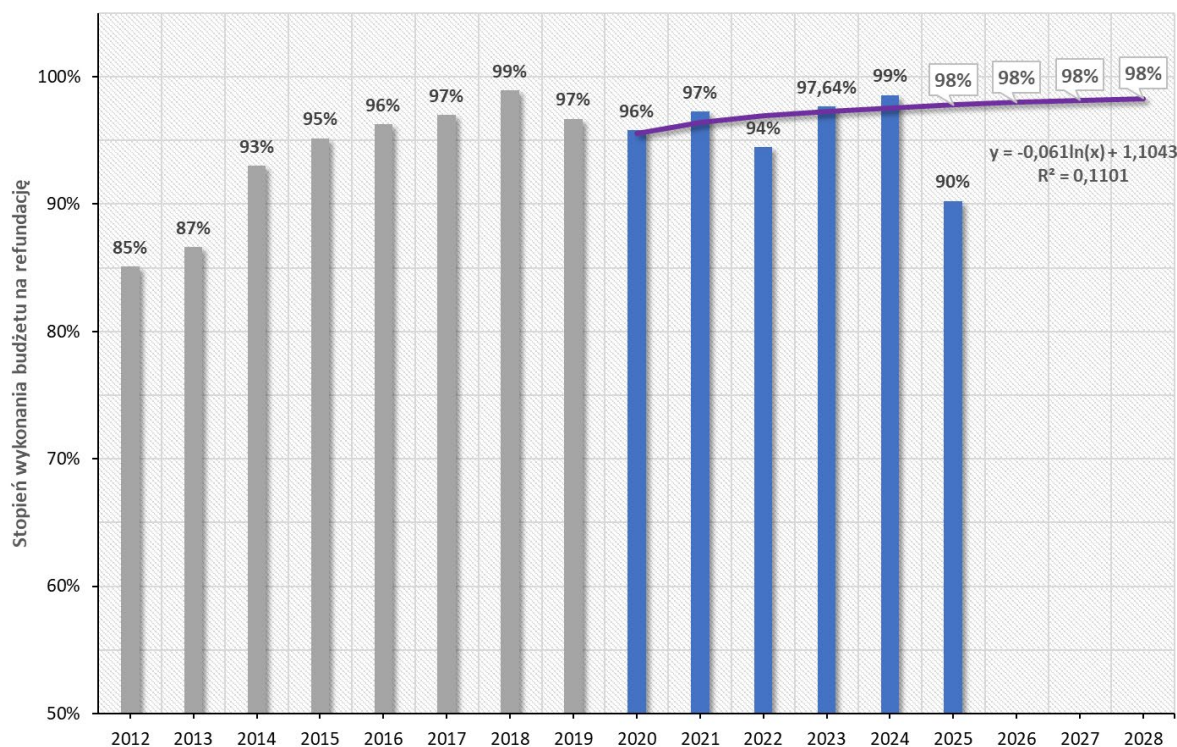
W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz informacje uzyskane od Wnioskodawcy (liczba pacjentów w RDTL). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [113] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania maralixybatu w leczeniu ALGS [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierocznego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i z uwzględnieniem wartości parametrów przyjętych na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu ALGS [113] pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Wyniki modelowania w ramach analizy ekonomicznej [113] wskazały, że stosowanie jedynego zarejestrowanego leku w leczeniu ALGS (maralixybatu) powodowało znaczne przedłużenie życia pacjenta bez niekorzystnych zdarzeń związanych z ALGS oraz zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu wśród tych pacjentów – zaobserwowano, że leczenie maralixybatem pacjentów z ALGS istotnie poprawia rokowania zdrowotne tych pacjentów, co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [42].

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania maralixybatu wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. Niemniej jednak, wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego będzie niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych. Od 2. roku refundacji wzrost wydatków wynosił będzie średnio około 9,1 mln PLN rocznie (wariant bez RSS) lub [REDACTED] rocznie (wariant z RSS).

Przedstawiona kwota dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego w wariantcie z RSS ([REDACTED]) stanowi tylko [REDACTED] całkowitego rocznego budżetu na refundację w 2025 roku i [REDACTED] niewykorzystanych środków finansowych z budżetu przeznaczonego na refundację leków w 2025 roku (obliczono na podstawie stopnia wykonania budżetu w okresie styczeń – luty 2025 roku zgodnie z komunikatem DEF NFZ opublikowanym 4 kwietnia 2025 roku).

Dostępne informacje NFZ wskazują, że w latach 2012 – 2024 nie przekroczonego budżetu na refundację w Polsce. Również ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację sugeruje brak przekroczenia tego budżetu w najbliższych latach (rysunek poniżej).



Rysunek 5. Ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację.

Wykazane powyżej kwoty niewykonania budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nier refundowanych technologii lekowych. Niemniej jednak, w niniejszym opracowaniu zaproponowano odrębne, niezwiązane z planem finansowym NFZ, rozwiązania racjonalizacyjne.

10. WNIOSKI KOŃCOWE

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

- przy pominięciu RSS:
 - 7,2 mln PLN (maksymalny zakres: 1,7 mln PLN – 16,9 mln PLN) w 1. roku;
 - 9,1 mln PLN (maksymalny zakres: 4,3 mln PLN – 15,6 mln PLN) w 2. roku;

- przy uwzględnieniu RSS:

- [REDACTED] w 1. roku;
- [REDACTED] w 2. roku.

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

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: styczeń 2024).
- [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 30 października 2023 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 podwyżkę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [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.
- [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: styczeń 2024).
- [34] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7526. Published 2022 Dec 19. doi:10.3390/jcm11247526
- [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 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: styczeń 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2024 roku.
- [42] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology.* Published online December 25, 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000727
- [43] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet.* 2021;398(10311):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
- [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: styczeń 2024).
- [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 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.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. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr.* 2023;252:68-75.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.09.001
- [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] Shneider BL, Spino C, Kamath BM, et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome. *Hepatol Commun.* 2018;2(10):1184-1198. Published 2018 Sep 24. doi:10.1002/hep4.1244
- [53] Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:353-364. Published 2022 Feb 23. doi:10.2147/JMDH.S295441
- [54] AOTMiT. Livmarli (maralixibat). Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 nr 11/2023. Marzec 2023. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/11_Livmarli_reoptr.pdf

- [55] AOTMiT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.7.2022. Lipiec 2023. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/RPT/OT.4211.7.2022%20Livmarli_07.07.2022.pdf
- [56] Jurkiewicz D, Popowska E, Gläser C, Hansmann I, Krajewska-Walasek M. Twelve novel JAG1 gene mutations in Polish Alagille syndrome patients. *Hum Mutat.* 2005;25(3):321. doi:10.1002/humu.9313
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Livmarli. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli>
- [58] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 7 do Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r.
- [59] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r
- [60] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe. Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r
- [61] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r.
- [62] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 120/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2024 r.
- [63] Katalog produktów odrębnych (1b). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 6/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2025 r.
- [64] Katalog produktów do sumowania (1c). Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 6/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2025 r
- [65] Katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej. Załącznik Nr 1w do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.
- [66] Charakterystyka JGP. Załącznik Nr 4 do zarządzenia Nr 120/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2024 r.
- [67] Biuletyn Poltransplantu 2024 https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2024_www.pdf
- [68] Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. *Value in health* 2012, 15 (7) PA331
- [69] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [70] GUS. Komunikat w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2023 r. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2023-r-,50,11.html#>
- [71] NFZ. Raport refundacyjny za okres sty 2025. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8758.html>
- [72] Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):148-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000001958. PMID: 29543694; PMCID: PMC6110620.
- [73] Orphanet: Alagille syndrome. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=52
- [74] Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Ludność / Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski w latach 2000-2022. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosc,16,1.html>
- [75] Safety and Efficacy Study of LUM001 (Maralixibat) With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS) - Study Results - ClinicalTrials.gov. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02160782>
- [76] Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel).* 2020 Nov 6;10(11):907. doi: 10.3390/diagnostics10110907. PMID: 33172025; PMCID: PMC7694636.
- [77] Shneider BL. Liver transplantation for Alagille syndrome: the jagged edge. *Liver Transpl.* 2012;18(8):878-80
- [78] Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, et al. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol.* 2017;16(Suppl. 1: s3-105.):s4-s14.
- [79] Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3):251-7
- [80] Rodrigo M, Dong X, Chien D, Karnsakul W. Cholestatic Pruritus in Children: Conventional Therapies and Beyond. *Biology (Basel).* 2023;12(5)
- [81] Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant.* 2016;6(2):278-90
- [82] Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology.* 2023;77(2):512-29
- [83] EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67

-
- [84] Foroutan HR, Bahador A, Ghanim SM, Dehghani SM, Anbardar MH, Fattahi MR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(5):603-10
 - [85] Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun.* 2020;4(3):387-98
 - [86] Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut.* 2001;49(3):431-5
 - [87] Poca M, Puente A, Graupera I, Villanueva C. Prognostic markers in patients with cirrhosis and portal hypertension who have not bled. *Dis Markers.* 2011;31(3):147-5
 - [88] Walling AM, Wenger N. Palliative care for patients with end-stage liver disease. UpToDate. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/palliative-care-for-patients-with-end-stage-liver-disease>
 - [89] Schindler EA, Gilbert MA, Piccoli DA, Spinner NB, Krantz ID, Loomes KM. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma: Need for increased surveillance in adults with mild liver phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2021;185(3):719-31
 - [90] Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003;9(12):1231-43
 - [91] Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Hall TR, et al. Variable morbidity in alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29(4):431-7. https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/1999/10000/variable_morbidity_in_alagille_syndrome__a_review.11.aspx
 - [92] Hagstrom H, Lindfors A, Holmer M, Bengtsson B, Bjorkstrom K, Hegmar H, et al. Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2021;56(6):727-32.
 - [93] Krasinskas AM, Egtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl.* 2005;11(6):627-34; discussion 10-1.
 - [94] van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jacquemin E, Spraul A, Lipinski P, Czubkowski P, Rock N, Shagrani M, Broering D, Algoufi T, Mazhar N, Nicastro E, Kelly D, Nebbia G, Arnell H, Fischler B, Hulscher JBF, Serranti D, Alikan C, Debray D, Lacaille F, Goncalves C, Hierro L, Munoz Bartolo G, Mozer-Glassberg Y, Azaz A, Breclj J, Dezsofi A, Luigi Calvo P, Krebs-Schmitt D, Hartleif S, van der Woerd WL, Wang JS, Li LT, Durmaz O, Kerker N, Horby Jorgensen M, Fischer R, Jimenez-Rivera C, Alam S, Cananzi M, Laverdure N, Targa Ferreira C, Ordonez F, Wang H, Sency V, Mo Kim K, Chen HL, Carvalho E, Fabre A, Quintero Bernabeu J, Alonso EM, Sokol RJ, Suchy FJ, Loomes KM, McKiernan PJ, Rosenthal P, Turmelle Y, Rao GS, Horslen S, Kamath BM, Rogalidou M, Karnsakul WW, Hansen B, Verkade HJ; Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion Consortium. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology.* 2021 Aug;74(2):892-906. doi: 10.1002/hep.31787. Epub 2021 Jul 13
 - [95] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31
 - [96] Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford).* 2013;15(1):78-84
 - [97] Tonon M, Piano S, Gambino CG, Romano A, Pilutti C, Incicco S, et al. Outcomes and Mortality of Grade 1 Ascites and Recurrent Ascites in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(2):358-66 e8
 - [98] Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology.* 1999;29(3):822-9
 - [99] Hou Y, Wang X, Yang H, Zhong S. Survival and Complication of Liver Transplantation in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2021;9:628771
 - [100] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015;61(2):526-36
 - [101] Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen ZJ, Hulscher JB. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):216-21
 - [102] Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D Utility Scores from the PedsQLTM Generic Core Scales. *Pharmacoeconomics.* 2014;32:693-706
 - [103] Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, VanderVeen GR, Knupp KG, Gammaioni A. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav.* 2018;80:152-6
 - [104] Mighiu C, O'Hara S, Ferri Grazzi E, Murray KF, Schattenberg JM, Ventura E, et al. Impact of progressive familial intrahepatic cholestasis on caregivers: caregiver-reported outcomes from the multinational PICTURE study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):32
 - [105] Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011;31(6):800-4.
 - [106] NICE. HST evaluation report: Odevixibat for progressive familial intrahepatic cholestasis [ID1570] 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst17/history>
-

- [107] Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *J Pediatr*. 2015;167(2):390-6.e3
- [108] Bjornland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, Arnell H, Pakarinen MP, Almaas R, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. *Eur J Pediatr Surg*. 2021;31(4):341-6
- [109] Georghiou T and Bardsley M (2014) Exploring the cost of care at the end of life. Nuffield Trust. <https://www.nuffieldtrust.org.uk/sites/default/files/2017-01/end-of-life-care-web-final.pdf>
- [110] Elisofon SA, Emerick KM, Sinacore JM, Alonso EM. Health status of patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(6):759-65
- [111] CADTH. Livmarli. Reimbursement Recommendation. October 2023. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0780%20Livmarli%20-%20Confidential%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20October%2019%2C%202023_Posting%20.pdf
- [112] Quadrado L, Mogul DL, Gurevich A. et al. Patient and caregiver burden associated with caring for a child with Alagille syndrome: Mixed-methods development of health state vignettes. Presented at The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR) Europe; Vienna, Austria, and virtual; 6–9 November 2022. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/quadrado-l-2022-isor-patient-and-caregiver-burden-associated-with-caring-for-a-child-with-algs-pdf.pdf?sfvrsn=7b342bf1_0
- [113] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2025 roku.

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	14
Tabela 2. Dawkowanie wnioskowanej technologii [57].	15
Tabela 3. Zakładane prawdopodobieństwo włączania pacjentów do programu lekowego w kolejnych cyklach 12-tygodniowych.	23
Tabela 4. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.	25
Tabela 5. Liczebność populacji docelowej określona na podstawie opublikowanych danych epidemiologicznych.	28
Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – dane dotyczące liczby pacjentów rozpoczynających leczenie (z uwzględnieniem zapadalności). W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	32
Tabela 7. Roczne zużycie zasobów medycznych i koszty realizacji programu lekowego w trakcie 2 lat (8 cykli analizy ekonomicznej) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [113].	33
Tabela 8. Roczne koszty w trakcie 2 lat (8 cykli analizy ekonomicznej) od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania [113].	34
Tabela 9. Wartości parametrów kosztowych uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [113].	34
Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	40
Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	41
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	45
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	45
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	46
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości.	48
Tabela 16. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych opakowań wnioskowanej technologii stosowanych w analizowanym wskazaniu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.	53
Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	67

13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Odsetek leczonych pacjentów w kolejnych cyklach 12-tygodniowych od jego rozpoczęcia.....	18
Rysunek 2. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych lata. Wariant prawdopodobny.	19
Rysunek 3. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych lata. Wariant minimalny.	19
Rysunek 4. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym w kolejnych lata. Wariant maksymalny.	20
Rysunek 5. Ekstrapolacja stopnia wykorzystania budżetu na refundację.....	58

14. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 17. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia 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.	kwiecień 2025; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 sty 2024 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	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	oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	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	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	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	oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym <u>wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	ilościową prognozę 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>
	wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, 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
	wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	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.	-
	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	<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
	• <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)?	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5;	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 13.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	• wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	• wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	• 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	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdział 2.;	-
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?	TAK	Rozdział 9.	-
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	kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	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	braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	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