



Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I w warunkach polskich

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



Kraków, kwiecień 2015



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o.

Oddział w Polsce

ul. Sienna 82

00-815 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Os. Mozarta 1/29

31-232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com

telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o.

[Redacted text block]

Spis treści

Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu	4
Kluczowe informacje z analizy	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia	9
2. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet	10
2.1. Oceniana technologia i sposób jej finansowania	11
2.2. Perspektywa analizy	13
2.3. Horyzont czasowy analizy	14
2.4. Scenariusze porównywane i punkty końcowe analizy	15
2.5. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji	18
2.6. Analiza wpływu na skutki zdrowotne	25
2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu	25
2.8. Metody estymacji wyników analizy i parametry analizy wpływu na budżet	27
2.9. Analiza wrażliwości	30
3. Wyniki analizy wpływu na budżet	32
3.1. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego	32
3.2. Scenariusz najbardziej prawdopodobny	33
3.3. Scenariusz minimalny	35
3.4. Scenariusz maksymalny	37
3.5. Analiza wrażliwości: newralgiczne założenia i maksymalny zakres niepewności z nich wynikający	39
3.6. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet	45
4. Analiza zużytych zasobów	47
5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne	48
6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	49
7. Aspekty etyczne i społeczne	50
8. Ograniczenia i walidacja analizy	51
9. Dyskusja	52
10. Wnioski końcowe	54
11. Analiza racjonalizacyjna	55
12. Bibliografia	56
13. Spis tabel	63

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Indeks akronimów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
HT-1	ang. <i>Hereditary tyrosinemia type I</i> dziedziczna tyrozynemia typu I
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
PBO	placebo (w niniejszej analizie, jako brak sama dieta ograniczająca pożycie tyrozyny i fenyloalaniny – naturalny przebieg choroby)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Przeprowadzona analiza pozwoliła ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach programu lekowego w warunkach polskich. Założono
- ❖ W ramach analizy wpływu na budżet porównano nakłady finansowe płatnika publicznego i świadczeniobiorców ponoszone tytułem kontynuacji aktualnego sposobu finansowania wnioskowanej technologii (nityzynon finansowany w trybie importu docelowego) z nakładami finansowymi płatnika publicznego i świadczeniobiorców ponoszonymi w trakcie realizacji proponowanego programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem”.
Mając na uwadze uwzględnienie wyłączenie realnych scenariuszy dotyczących finansowania nityzynonu ze środków publicznych w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów z analizowanej populacji do wnioskowanej technologii. Wnioskowana technologia uwzględnia stosowanie leku sierociego w chorobie ultraradkiej wśród pacjentów głównie z populacji pediatrycznej. Nie istnieją opcjonalne schematy terapeutyczne wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.

[Redacted text block]

- ❖ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ❖ Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Orfadin® stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I wśród pacjentów z analizowanej populacji przemawiają aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego „” stosowania produktu leczniczego Orfadin® w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I, w latach 2015 - 2017.

Metody przeprowadzenia analizy

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst kliniczny 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 stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I wśród pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do grona opcjonalnych technologii stosowanych w ramach istniejącej praktyki zakwalifikowano placebo (naturalny przebieg choroby), rozumiane jako sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (**C**), jednak ze względu na uwzględnienie wyłączenie realnych scenariuszy dotyczących finansowania nityzynonu ze środków publicznych w analizie wpływu na budżet, nie uwzględniono scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów z analizowanej populacji do wnioskowanej technologii (porównano wyłącznie scenariusz zakładający proponowany sposób finansowania ocenianej technologii z istniejącą praktyką – stosowanie nityzynonu w ramach importu docelowego, która będzie zastępowana w przypadku realizacji proponowanego sposobu refundacji wnioskowanej technologii),
- w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych (**O**), ponieważ w ramach porównywanych scenariuszy uwzględniono stosowanie nityzynonu (Orfadin®) wobec czego nie obserwowano różnic w efektach zdrowotnych
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane estymowane dla 2014 roku) oraz prognozowanych wydatków na lata 2015 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (por. rozdział 2.4.).

Obecnie produkt leczniczy Orfadin® refundowany jest na indywidualny wniosek i sprowadzany w trybie importu docelowego. Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o utworzenie programu lekowego uwzględniającego wszystkich pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I poddawanych terapii nityzynonem w chwili obecnej. W ramach analizy założono finansowanie produktu leczniczego Orfadin® w programie lekowym „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem”.

Założono wpisanie wnioskowanej technologii lekowej do Wykazu refundowanych produktów leczniczych stosowanych w programach lekowych 1 listopada 2015 roku.

Założono, że Orfadin® w analizowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach oddzielnej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [34]).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego

(„scenariusz istniejący”) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych produktu Orfadin® w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” („nowy scenariusz”). Zakładana różnica pomiędzy rozważanymi scenariuszami to inny sposób finansowania wnioskowanej technologii. Nie rozważono sytuacji braku dostępu do produktu leczniczego Orfadin® wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Przy ocenie kosztów i wielkości populacji wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów (wyniki badania kwestionariuszowego), informacje uzyskane z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia [109] oraz informacje dostarczone przez Zamawiającego.

Przy ocenie kosztów jednostkowych uwzględniono informacje z aktualnego Obwieszczenie Ministra Zdrowia [39] i informacje z aktualnych zarządzeń Prezesa NFZ [46], [48], [49], [50], [51], [54], [71].

[REDACTED]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.[41].

Przy ocenie rocznych wydatków z budżety płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet uwzględniono dane wejściowe modelu decyzyjnego szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [107].

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

Wyniki analizy

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Orfadin® stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I przy uwzględnieniu rozpatrywanego sposobu refundacji (program lekowy od 1 listopada 2015 r., osobna grupa limitowa) wyniosą:

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że realizacja scenariusza nowego związana z finansowaniem ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach będzie związana z oszczędnościami zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy świadczeniobiorców.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



[Redacted text block]

Wyniki analizy wrażliwości rozpatrującej opcjonalne źródła informacji oraz testującej wpływ newralgicznych założeń świadczą, że realizacja proponowanego programu lekowego dla produktu leczniczego Orfadin® będzie związana z oszczędnościami dla płatnika publicznego w maksymalnym zakresie:

[Redacted text block]

Przedstawione wyniki analizy wrażliwości oraz wyniki analizy świadczące o najwyższym wpływie na inkrementalne zmiany wydatków z budżetu kategorii kosztu refundacji leków nityzynonu świadczą, iż przy maksymalnych cenach urzędowych na leki stosowane w ramach programu lekowego estymowane w ramach niniejszej analizy oszczędności z wysokim prawdopodobieństwem będą obserwowane w praktyce.

Ograniczenia

Przy braku dokładnych indywidualnych danych poszczególnych pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I leczonych nityzynonem w chwili obecnej w Polsce, zakres wydatków z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców określono z wykorzystaniem wyników zagregowanych określonych w ramach badania kwestionariuszowego lub modeli matematycznych oszacowanych na podstawie dostępnych danych.

Wnioski

[Redacted text block]

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Orfadin® w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu w ramach programu lekowego począwszy od 1 listopada 2015 roku do końca 2017 roku.

Oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynomem”.

2. Metody przeprowadzenia analizy wpływu na budżet

Przeprowadzona analiza pozwoli ocenić wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I z wykorzystaniem preparatu leczniczego Orfadin® (nityzynon), w ramach programu lekowego.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst kliniczny 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 stanowią pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (**P**),
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I wśród pacjentów z analizowanej populacji (**I**),
- do grona opcjonalnych technologii stosowanych w ramach istniejącej praktyki zakwalifikowano placebo (naturalny przebieg choroby), rozumiane jako sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (**C**), jednak ze względu na uwzględnienie wyłączenie realnych scenariuszy dotyczących finansowania nityzynonu ze środków publicznych w analizie wpływu na budżet, nie uwzględniono scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów z analizowanej populacji do wnioskowanej technologii (porównano wyłącznie scenariusz zakładający proponowany sposób finansowania ocenianej technologii z istniejącą praktyką – stosowanie nityzynonu w ramach importu docelowego, która będzie zastępowana w przypadku realizacji proponowanego sposobu refundacji wnioskowanej technologii),
- w opracowaniu nie uwzględniono efektów zdrowotnych (**O**), ponieważ w ramach porównywanych scenariuszy uwzględniono stosowanie nityzynonu (Orfadin®) wobec czego nie obserwowano różnic w efektach zdrowotnych
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: wielkość populacji pacjentów, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji (dane estymowane dla 2014 roku) oraz prognozowanych wydatków na lata 2015 – 2017, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) oraz z perspektywy świadczeniobiorców

ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego („**scenariusz istniejący**”; import docelowy) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” („**nowy scenariusz**”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy scenariusze oceny zakresu wpływu refundacji ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i portfele świadczeniobiorców: **scenariusz najbardziej prawdopodobny, scenariusz minimalny, scenariusz maksymalny**. Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności parametrów wpływających na wielkość populacji docelowej jak i parametrów związanych z pozostałymi aspektami leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I (dawka nityzynonu, zmiana wagi ciała pacjentów).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.[41]. Przy ocenie rocznych wydatków z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano dane wejściowe modelu decyzyjnego szczegółowo opisane na etapie Analizy ekonomicznej [107].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne. Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1]-[22], [106].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekových [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [34].

2.1. Oceniana technologia i sposób jej finansowania

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

██
██
██

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40] oraz Analizie ekonomicznej [107].

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Orfadin®, w następujących prezentacjach:

- opakowanie 60 kapsułek po 2 mg nityzynonu (EAN: 5909990214754),
- opakowanie 60 kapsułek po 5 mg nityzynonu (EAN: 5909990214761),
- opakowanie 60 kapsułek po 10 mg nityzynonu (EAN: 5909990214778).

Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” z wpisaniem wszystkim ww. prezentacji produktu leczniczego Orfadin® do nowej grupy limitowej w części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (B. Leki dostępne w ramach programu lekowego).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [26] programem lekowym określa się program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy.

Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku rozumiany jest jako zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych [25].

Obecnie produkt leczniczy Orfadin® stosowany we wnioskowanym wskazaniu nie jest składową kosztową świadczeń gwarantowanych – import docelowy wnioskowanego produktu leczniczego zostanie zaniechany w przypadku wpisania preparatów nityzynonu do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Finansowanie w ramach programu lekowego, ze ściśle określonymi kryteriami włączenia i wyłączenia z programu lekowego, gwarantowałoby stosowanie produktu leczniczego Orfadin® jedynie u pacjentów wymagających podawania rzeczonoego produktu, ograniczając tym samym prawdopodobieństwo stosowania poza rozważanym wskazaniem, jak i zwiększając dostępność wnioskowanej technologii lekowej dla pacjenta w odniesieniu do aktualnej gdy preparat nityzynonu sprowadzany jest w ramach importu docelowego i refundowany na podstawie indywidualnego wniosku, co stwarza zagrożenie dla życia pacjenta z analizowanej populacji w przypadku braku ciągłości w dostępie do leku.

Za uwzględnieniem osobnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- brak finansowania ze środków publicznych leków w analizowanym wskazaniu i tym samym brak grup limitowych, do których możliwe byłoby włączenie wnioskowanej technologii [39],
- produkt leczniczy Orfadin® posiada status leku sierocego,
- nie istnieją obecnie żadne alternatywne schematy farmakoterapii dziedzicznej tyrozynemii typu I,
- dziedziczna tyrozynemia typu I jest chorobą ultrarazadką,
- nityzynon musi być podawany do codziennie do końca życie lub do momentu przeprowadzenia przeszczepu wątroby,
- nityzynon stosowany jest również wśród pacjentów z populacji pediatrycznej.

2.2. Perspektywa analizy

Analizowany problem decyzyjny obejmuje wpisanie ocenianej technologii lekowej do części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z zamiarem jego wykorzystania w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1.).

Przedstawiony sposób finansowania nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy za oceniany produkt, zgodnie z art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy o refundacji [26].

Obecnie (kwiecień 2015 roku) produkt leczniczy Orfadin® wydawany jest pacjentowi po uiszczeniu opłaty ryczałtowej, zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji [26].

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: Minister Zdrowia i/albo Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz świadczeniobiorcy (ze względu na współpłacenie w scenariuszu istniejącym).

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 zastosowanie ocenianego produktu w analizowanym wskazaniu wśród pacjentów z analizowanej populacji pierwszego dnia miesiąca obowiązywania decyzji Ministra Zdrowia o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach; punkt początkowy analizy został ustalony na pierwszy dzień listopada 2015 roku.

Mając na uwadze długość okresu oceny wniosku refundacyjnego przez AOTMiT [26] oraz niepewną długość okresu pomiędzy zakończeniem oceny wniosku przez AOTMiT i podjęciem negocjacji cenowych przez Ministerstwo Zdrowia i wnioskodawcę, przyjęte co najmniej kilku miesięczne przesunięcie momentu finansowania wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych (nie zdefiniowano dokładnego momentu podjęcia decyzji refundacyjnej) wydaje się uzasadnione.

Tym samym w ramach analizy wpływu na budżet dotyczącej stosowania produktu Orfadin® w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono symulację wysokości nakładów z jednorocznego budżetu płatnika publicznego oraz ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („scenariusz nowy” vs „scenariusz istniejący”) – oceniono wpływ na budżet finansowania ocenianej technologii lekowej w okresie od 1 listopada 2013 roku do końca 2015 roku, prezentując wydatki z budżetu płatnika publicznego lub portfeli świadczeniobiorców w odniesieniu do pełnych lat horyzontu czasowego analizy, tj. od 2015 do 2017 roku.

Mając na uwadze, iż porównywane scenariusze różnią się jedynie sposobem finansowania wnioskowanej technologii przyjęty horyzont 2 lat i 2 miesięcy jest wystarczający do osiągnięcia stabilizacji rynku. Obecność wnioskowanego preparatu na rynku polskim (import docelowy) spowoduje, iż wprowadzenie proponowanego programu lekowego będzie skutkowało momentalnym włączeniem wszystkich pacjentów z analizowanej populacji do rzeczonoego programu.

2.4. Scenariusze porównywane i punkty końcowe analizy

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy świadczeniobiorców ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach programu lekowego („scenariusz istniejący”; utrzymanie *status quo*) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii („nowy scenariusz”).

Obecnie (kwiecień 2015 roku) produkt leczniczy Orfadin® dostępny jest w Polsce na zasadach importu docelowego opisanych w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

Realizacja programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” będzie związana z wpisaniem produktu leczniczego Orfadin® do Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Przy ocenie efektywności klinicznej wnioskowanej technologii [41] oraz przy ocenie zasadności jej finansowania [107] uwzględniono hipotetyczny, historyczny komparator – schemat placebo (sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny). Szczegóły dotyczące wyboru opcjonalnych technologii przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analizie problemu decyzyjnego [40].

[REDACTED]

[REDACTED]. Wnioskowana technologia jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.

[REDACTED]

Mając powyższe aspekty na uwadze, zakres różnic pomiędzy porównywanymi scenariuszami (nowy vs. istniejący) uwarunkowany będzie wyłącznie różnym sposobem finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Mając na uwadze uwzględnienie wyłączenie realnych scenariuszy dotyczących finansowania nityzynonu ze środków publicznych w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



scenariusza zakładającego brak dostępu pacjentów z analizowanej populacji do wnioskowanej technologii. Wnioskowana technologia uwzględnia stosowanie leku sierocego w chorobie ultrazadkowej wśród pacjentów również z populacji pediatrycznej. Nie istnieją opcjonalne schematy terapeutyczne wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.

W przypadku sprowadzania leku w trybie importu docelowego marża hurtowa wynosi 10% zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji [26], natomiast marża detaliczna wynosi 100% marży detalicznej obliczonej z wykorzystaniem algorytmu przystawionego w art. 7 ust. 4 ustawy o refundacji [26] (algorytmu charakterystycznego dla leków refundowanych w ramach Wykazu). Preparaty sprowadzone w trybie importu docelowego refundowane są na indywidualny wniosek lekarza; limit finansowania w tym trybie ustalany jest na poziomie ceny detalicznej (import odbywa się poprzez apteki), a lek wydawany jest pacjentowi po uiszczeniu opłaty ryczałtowej zgodnie z art. 39. ust. 1 Ustawy o refundacji (3,20 PLN za opakowanie jednostkowe niezawierające więcej niż 30 DDD) [26].

Przy proponowanych warunkach refundacji (por. rozdział 2.1.) zastosowanie będzie miała ustawowa, maksymalna marża hurtowa (5%); limit finansowania będzie ustalony na poziomie ceny hurtowej brutto poszczególnych prezentacji produktu Orfadin® (por. informacje przedstawione w Analizie wpływu na budżet [40]).

Zgodnie z art. 14 ust. 1, pkt 1 Ustawy o refundacji nityzynon stosowany w programie lekowym będzie bezpłatny dla świadczeniobiorcy [26].

[REDACTED]

Realizacja programu lekowego związana jest z rozliczaniem świadczeń medycznych z zakresu: diagnostyki w programie zdrowotnym (zdefiniowanej w ramach Katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych), podania/wydania substancji czynnych i/albo przeprowadzenia badań kontrolnych (świadczenia pobytowe lub porady w trybie ambulatoryjnym definiowane w ramach Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z powodu uwzględnienia zużycia odrębnych świadczeń medycznych w ramach porównywanych scenariuszy, w ramach analizy podstawowej występować będą nieistotne różnice z koszcie monitorowania stanu pacjenta. Z tego powodu w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki uwzględnienia jednakowego koszt monitorowania w obydwu scenariuszach. Szczegóły dotyczące estymacji kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji przedstawiono w rozdziale 3.7. Analizy ekonomicznej [107].

Porównanie form finansowania porównywanych interwencji pomiędzy scenariuszami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Finansowanie Orfadin® w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach porównywanych scenariuszy.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I).

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- wielkość populacji, o których mowa w §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34] (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 [34] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”),
- 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 [34] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”),
- oszacowania różnicy w w/w prognozach, zgodnie z §6 ust 6 rozporządzenia [34],
- zgodnie z §6 ust 7 rozporządzenia [34] przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (scenariusze opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy przedstawiono również 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 [34], ale z ograniczeniami. Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie opieki pacjentów z analizowanej populacji w 2013 i 2014 roku uwzględniono metody pośrednie opisane szczegółowo na etapie Analizy problemu decyzyjnego [40].

W Analizie problemu decyzyjnego [40] przedstawiono również jedyne dostępne, niepełne wydatki na refundację ocenianego produktu leczniczego sprowadzanego w ramach importu docelowego (informacje na temat kosztu leków sprowadzanych w trybie importu docelowego określonego na podstawie Sprawozdań z działalności NFZ).

2.5. Charakterystyka i wielkość analizowanej populacji

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Orfadin® [108] oraz zakres wnioskowanego wskazania, który w pełni pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem.

Szczegóły dotyczące charakterystyki pacjentów z analizowanej populacji oraz założeń poczynionych przy ocenie tej charakterystyki przedstawiono w rozdziale 2.4. Analizy ekonomicznej [107].

Rozważano populację o charakterze otwartym. Uwzględniono coroczne zwiększanie jej wielkości poprzez włączenie nowych osobników.

[REDACTED]

Tabela 2. Wielkość docelowej populacji pacjentów na podstawie wyników badania kwestionariuszowego [107] oraz informacji przedstawionych w [109].

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pominięto tym samym możliwość zaprzestania stosowania nityzynonu przez pacjentów aktualnie poddawanych terapii z wykorzystaniem tej substancji czynnej. Niemniej jednak założono zmianę charakterystyki pacjenta z analizowanej kohorty chorych (uwzględniono wzrost wagi w horyzoncie analizy wśród pacjentów przed ukończeniem 18 roku życia).

[Redacted text block]

Przedstawiona zmiana wagi ciała została uwzględniona przy ocenie ewentualnego wzrostu wagi ciała pacjentów z analizowanej populacji.

[Redacted text block]

Założono również, że w przypadku osiągnięcia wieku dorosłego przez pacjenta z analizowanej populacji nie będzie obserwowana zmiana wagi.

[Redacted text block]

Uwzględniono przy tym średnią dawkę nityzynonu opisaną w rozdziale 2.1.

Wyniki kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Tabela 3. Informacje na temat wagi ciała pacjentów aktualnie stosujących nityzynon w Polsce. Scenariusz najbardziej prawdopodobny parametrów analizy.

Pacjent	Wiek w 2015 roku (lata)	Waga ciała w 2015 r.	Estymowana waga ciała w 2014 r.	Estymowana waga ciała w 2015 r.	Estymowana waga ciała w 2016 r.	Estymowana waga ciała w 2017 r.
1*	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■
3	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■
5**	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■
8	■	■	■	■	■	■
9***	■	■	■	■	■	■
10^	■	■	■	■	■	■
11	■	■	■	■	■	■
12^	■	■	■	■	■	■
13	■	■	■	■	■	■
14^^	■	■	■	■	■	■

* założono brak dalszej zmiany wagi u pacjenta w horyzoncie BIA (od 2011 roku obserwowano spadek wagi tego pacjenta [107]);

** założono brak zmiany wagi po osiągnięciu wieku >18 r.ż. (w 2017);

*** określono na podstawie modelu regresji ze względu na brak danych;

^ założono brak zmiany wagi po osiągnięciu wieku >18 r.ż. (w 2015);

^^ przyjęto średnią z wagi estymowanej dla pacjentów osiągających dorosły wiek do zakończenia horyzontu czasowego BIA.

[Redacted text block]

Zmiana wartości parametrów związanych z oceną zależności wagi ciała od wieku (zmiana wartości parametrów modelu regresji w zakresie 95% CI rozkładu wieloczynnikowego normalnego dokonana w ramach dekompozycji Cholesky'ego [107]) spowodowała, że względny błąd oszacowań w odniesieniu

do rzeczywistych danych wynosił od -7,7% w ramach scenariusza minimalnego do +38,8% w ramach scenariusza maksymalnego.

Uznano, że przy braku dokładnych danych na temat wagi ciała wszystkich pacjentów oraz wysokości dawki nityzynonu, przeprowadzone obliczenia w zadowalający sposób odzwierciedlają rzeczywiste wartości.

W opracowaniu założono, że każdy nowo rozpoznany pacjent z dziedziczną tyrozynią typu I będzie rozpoczął leczenie nityzynonem na początku roku, w którym nastąpiła inicjalizacja leczenia nityzynonem.

Wiek pacjenta w momencie inicjalizacji leczenia został określony na podstawie wartości parametrów modelowania przeprowadzonego na etapie Analizy ekonomicznej: parametru 30. (średni wiek w latach w momencie rozpoznania) i 31. (średni okres w latach od rozpoznania do inicjalizacji terapii nityzynonem) – por. arkusz „Parametry” modelu dołączonego do opracowania oraz informacje w raporcie z Analizy ekonomicznej [107].

Wagę ciała pacjenta włączanego do obserwacji w ramach analizy określono z wykorzystaniem modelu regresji opisanego powyżej. Obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu faktu, iż średnia waga w zdefiniowanym okresie (1 rok) jest równa wadze w punkcie środkowym okresu i równa średniej z wagi na początku i końcu okresu, przy założeniu liniowego wzrostu wagi jak wynika z zastosowanego modelu regresji.

Dane dotyczące zużycia nityzynonu w kolejnych latach od rozpoczęcia terapii u pacjentów włączanych do obserwacji w niniejszej analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględniono średnią dawkę wśród wszystkich pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 2.1.). W ramach skrajnych scenariuszy uwzględniono zarówno zmianę parametrów określających wiek pacjenta w momencie rozpoczęcia terapii nityzynonem jak i parametrów dotyczących średniej dawki leku i modelu korelacji wagi ciała od wieku.

Tabela 4. Zużycie mg nityzynonu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w horyzoncie analizy wpływu na budżet.

Szczegółowe informacje na temat przeprowadzonych obliczeń znajdują się w arkuszu „Obliczenia BIA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Populację, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 a [34] stanowią wszyscy pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) w Polsce. Z grupy tej wyłączono pacjentów, którzy zaprzestali stosowania nityzynonu na skutek przeszczepienia wątroby.

Populacja ta pokrywa się z populacją, o której mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 b [34] – nie następuje żadne zawężenie wskazań refundacyjnych w odniesieniu do wskazań zarejestrowanych. Ponieważ nityzynon jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną wśród analizowanych pacjentów jest on stosowany u wszystkich pacjentów ze wskazanej populacji (por. rozdział 2.4.). Z tego powodu populacje, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1 c oraz § 6 ust. 1 pkt 2 [34] pokrywają się z wcześniej wymienionymi populacjami.

Podsumowanie wyników oceny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Podsumowanie wielkości populacji zgodnej z §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34] (wyniki zaokrąglone). W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6. Analiza wpływu na skutki zdrowotne

Ze względu na fakt, iż porównywane scenariusze różnią się jedynie sposobem finansowania wnioskowanego produktu leczniczego oraz sposobem rozliczania hospitalizacji związanych z monitorowaniem stanu pacjenta nie uwzględniono różnic z skutkach zdrowotnych pomiędzy scenariuszem istniejącym a nowym scenariuszem. Nie przeprowadzono osobnej oceny wpływu podjęcia rozważanej decyzji na skutki zdrowotne w ujęciu populacyjnym.

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta w stanie klinicznym wskazanym we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin®.

Dane kosztowe zebrano w okresie od marca do kwietnia 2015 roku (z datą odcięcia 3 kwietnia 2015 roku).

Przy ocenie kosztów i wielkości populacji wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów (wyniki badania kwestionariuszowego), informacje uzyskane z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia [109] oraz informacje dostarczone przez Zamawiającego.

[REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań kwestionariuszowych, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. Analizy ekonomicznej [107] oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [46], [48], [49], [50], [51], [54], [71] (kwiecień 2015 roku).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [26] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2015 roku [39].

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- finansowanie świadczeń szpitalnych pobytowych oraz świadczeń diagnostycznych,
- koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu wątroby i jego konsekwencjami (kategoria kosztu określona z uwzględnieniem statystycznych proporcji pacjentów u których jest prawdopodobne jego przeprowadzenie).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt dopłat za środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzane w trybie importu docelowego, koszt dopłat za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych oraz koszt zapłaty za nierefundowane leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych.

Ceny producenta netto poszczególnych prezentacji preparatu Orfadin® stosowanych w ramach proponowanego programu lekowego zostały przyjęte na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego.

Szczegóły dotyczące oszacowań poszczególnych kosztów jednostkowych uwzględnionych w opracowaniu przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analizie ekonomicznej (przede wszystkim rozdziałach: 3.7. i 12.1.) [107] oraz w dołączonym do raportu modelu decyzyjnym (arkusze: „Badanie kwestionariuszowe” i „Koszty jednostkowe”).

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 i parametry analizy wpływu na budżet

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

W uproszczeniu, iloczyn liczby dni w roku, liczba pacjentów leczonych w roku oraz średniego dziennego zużycia danego zasobu medycznego (lub średniego dziennego kosztu) pozwala określić całkowite zużycie zasobów medycznych (lub kosztów) wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Przedstawiona w rozdziale 2.5. wielkość populacji dotyczy pacjentów aktualnie stosujących nityzynon w warunkach polskich oraz pacjentów, u których stosowanie nityzynonu rozpocznie się w horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet (pacjenci z diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I, u których zainicjowane zostanie leczenie nityzynonem w horyzoncie analizy).

Założono, że każdy pacjent z analizowanej populacji będzie stosował nityzynon przez cały rok.

Wśród pacjentów rozpoczynających leczenie nityzynonem uwzględniono zużycie świadczeń medycznych (częstotliwość pobytów w szpitalu) w 1. roku leczenia jak wśród pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia; wśród pozostałych uwzględniono standardowe zużycie zasobów medycznych szczegółowo opisane w raporcie [107].

W obliczeniach wykorzystano dane wejściowe modelu kohortowego Markowa szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [107].

Zestawienie wszystkich parametrów analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Parametry i założenia analizy wpływu na budżet.

Nr parametru (nr z arkusza „parametry”)	Opis	Wartość		
		Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
-	[REDACTED]	■	■	■
-	[REDACTED]	■	■	■
-	[REDACTED]	[REDACTED]		

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Nr parametru (nr z arkusza „parametry”)	Opis	Wartość		
		Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
26	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
27	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
28	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
30	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
31	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
45	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
46	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
47	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
48	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
49	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
50	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
51	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
52	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
53	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
54	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
56	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nr parametru (nr z arkusza „parametry”)	Opis	Wartość		
		Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
	[REDACTED]			
58	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
59	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
60	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
64	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
65	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
66	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty jednostkowe (por. arkusz „Koszty jednostkowe”)				
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Nr parametru (nr z arkusza „parametry”)	Opis	Wartość		
		Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dodatkowe założenia				
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
-	[REDACTED]	[REDACTED]		

Wszystkie parametry Analizy wpływu na budżet omówione w niniejszym rozdziale oraz w rozdziałach 2.1.-2.7. zostały szczegółowo opisane w raporcie z Analizy ekonomicznej [107].

2.9. Analiza wrażliwości

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Przy ocenie skrajnych scenariuszy uwzględniono maksymalny zakres niepewności (ustalony na poziomie 95% przedziału ufności lub zakresu min.-maks.) parametrów wpływających na wielkość populacji

docelowej oraz parametrów wpływających na zużycie nityzynonu (por. opis założeń modelowania i parametrów niepewnych przedstawiony w Analizie ekonomicznej [107]).

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano następujące warianty analizy (każdy zaprezentowany dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego, minimalnego oraz maksymalnego):

- wyniki analizy podstawowej z zakresem niepewności ustalonym w ramach skrajnych scenariuszy;
- założenie takich samych kosztów monitorowania pacjenta w ramach scenariusza istniejącego i scenariusza nowego;
- alternatywne źródło informacji na temat kształtu rynku sprzedaży produktu leczniczego Orfadin® (por. rozdział 3.7.2.1. Analizy ekonomicznej [107]);
- minimalne ceny produktu Orfadin® sprowadzanego w ramach procedury importu docelowego (dane z 2014 roku [109]; por. rozdział 3.7.2.1. Analizy ekonomicznej [107]);
- maksymalne ceny produktu Orfadin® sprowadzanego w ramach procedury importu docelowego (dane z 2014 roku [109]; por. rozdział 3.7.2.1. Analizy ekonomicznej [107]).

3. Wyniki analizy wpływu na budżet

3.1. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego

Nie są dostępne precyzyjne oszacowania aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na świadczenia zdrowotne pacjentów z analizowanej populacji. Na etapie Analizy problemu decyzyjnego [40], przy wykorzystaniu informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych oraz z Ministerstwa Zdrowia ustalono, że:

[Redacted content]

- 3.1. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego
- 3.2. Scenariusz najbardziej prawdopodobny



Przy uwzględnieniu cen leków Orfadin® sprowadzanych w trybie importu docelowego uzyskanych od Zmawiającego oraz kursu euro z grudnia 2014 roku, wydatki z budżetu płatnika publicznego



W kolejnych rozdziałach przedstawiono również wyniki dotyczące wydatków z budżetu płatnika publicznego w 2014 roku określone z wykorzystaniem metodologii analogicznej do tej uwzględnionej w ramach prognoz.

3.2. Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorców		
[REDACTED]	aktualne (2014)		[REDACTED]			[REDACTED]	
	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	aktualne (2014)		[REDACTED]			[REDACTED]	
	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	aktualne (2014)		[REDACTED]			[REDACTED]	
	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	aktualne (2014)		[REDACTED]			[REDACTED]	
	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ustalono, że finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych na rozpatrywanych zasadach będzie związane z wydatkami z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację produktu

[Redacted text]

Wykazano, że zmiana sposobu finansowania farmakoterapii dziedzicznej tyrozyinemii typu I będzie się wiązała z oszczędnościami zarówno dla płatnika publicznego jak i dla świadczeniobiorcy.

Wyniki rozpatrujące najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji świadczą, że realizacji proponowanego programu lekowego będą towarzyszyć oszczędności dla płatnika publicznego wynoszące:

[Redacted text]

Z perspektywy świadczeniobiorcy oszczędności towarzyszące realizacji proponowanego programu lekowego przy uwzględnieniu najbardziej prawdopodobnej wielkości analizowanej populacji wyniosą:

[Redacted text]

[Redacted text]

3.3. Scenariusz minimalny

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz minimalny wielkości populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorców		
[REDACTED]	aktualne (2014)		[REDACTED]			[REDACTED]	
	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	aktualne (2014)		[REDACTED]			[REDACTED]	
	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	aktualne (2014)		[REDACTED]			[REDACTED]	
	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	aktualne (2014)		[REDACTED]			[REDACTED]	
	2015	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.4. Scenariusz maksymalny

Wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniającej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji.

Kategoria wyniku analizy wpływu na budżet	Budżet w roku:	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorców		
[Redacted]	aktualne (2014)		[Redacted]			[Redacted]	
	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	aktualne (2014)		[Redacted]			[Redacted]	
	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	aktualne (2014)		[Redacted]			[Redacted]	
	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	aktualne (2014)		[Redacted]			[Redacted]	
	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.5. Analiza wrażliwości: newralgiczne założenia i maksymalny zakres niepewności z nich wynikający

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet obrazujące wpływ newralgicznych założeń na zakres konsekwencji finansowania ocenianej technologii dla budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości.

Punkt końcowy	Scenariusz	Rok	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy			
		2015							
		2016							
		2017							
			2015						
			2016						
			2017						
			2015						
			2016						
			2017						
		2015							
		2016							
		2017							
			2015						
			2016						
			2017						
			2015						
			2016						
			2017						

3.5. Analiza wrażliwości: newralgiczne założenia i maksymalny zakres niepewności z nich wynikający



Punkt końcowy	Scenariusz	Rok	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy			
[Redacted]	[Redacted]	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
			2017	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	2015	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		2016	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Punkt końcowy	Scenariusz	Rok	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy		
		2017						
		2015						
		2016						
		2017						
		2015						
		2016						
[Redacted]		2017						
		2015						
		2016						
		2017						
		2015						
		2016						
		2017						
		2015						
		2016						
		2017						
		2015						
		2016						
	2017							
	2015							
	2016							
[Redacted]								
[Redacted]		2015						
		2016						
		2017						
		2015						

3.5. Analiza wrażliwości: newralgiczne założenia i maksymalny zakres niepewności z nich wynikający



Punkt końcowy	Scenariusz	Rok	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy			
		2016							
		2017							
		2015							
		2016							
		2017							
		2015							
		2016							
		2017							
		2015							
		2016							
		2017							
			2015						
			2016						
			2017						
	[Redacted]								
		2015							
		2016							
		2017							
		2015							
		2016							
		2017							

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Punkt końcowy	Scenariusz	Rok	Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa świadczeniobiorcy			
		2015							
		2016							
		2017							
		2015							
		2016							
		2017							
			2015						
			2016						
			2017						
			2015						
			2016						
			2017						



Najwyższy wpływ na inkrementalne zmiany netto całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego ponoszonych tytułem realizacji porównywanych scenariuszy zaobserwowano w przypadku uwzględnienia maksymalnych cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted text]

3.6. Podsumowanie wyników analizy wpływu na budżet

W ramach przeprowadzonej analizy wpływu na budżet ustalono, że wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację produktu Orfadin® stosowanego w leczeniu dziedzicznej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



Z perspektywy świadczeniobiorców oszczędności towarzyszące realizacji proponowanego programu lekowego wyniosą:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Analiza zużytych zasobów

Zużycie zasobów medycznych mających najwyższy wpływ na zmianę inkrementalną wydatków z budżetu płatnika publicznego tytułem realizacji porównywanych ze sobą scenariuszy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz najbardziej prawdopodobny.

Punkt końcowy	Rok	Wartość		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 12. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz minimalny.

Punkt końcowy	Rok	Wartość		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 13. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz maksymalny.

Punkt końcowy	Rok	Wartość		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



5. Analiza wpływu na efekty zdrowotne

Ze względu na fakt, iż porównywane scenariusze różnią się jedynie sposobem finansowania wnioskowanego produktu leczniczego nie przeprowadzono osobnej oceny wpływu podjęcia rozważanej decyzji na skutki zdrowotne w ujęciu populacyjnym.

6. Analiza wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet sugerują, że uwzględnienie sugerowanego sposobu finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych z bardzo wysokim prawdopodobieństwem będzie związane z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego.

Stosowanie produktu Orfadin® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na świadczeniobiorcę czy świadczeniodawcę.

Analizowany produkt leczniczy może być przyjmowany przez pacjenta samodzielnie.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Orfadin® – 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.).

Co więcej, stosowanie produktu Orfadin® nie wiąże się z dodatkowymi kosztami dotyczącymi wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne).

Wszystkie ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji ze względu na przypisywanie im nityzynonu w ramach importu docelowego. Podjęcie decyzji o finansowaniu ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, skutkiem czego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

7. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana technologia jest jedyną dostępną opcją terapeutyczną wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. Produkt leczniczy Orfadin® ma status leku sierociego z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania w populacji pacjentów z chorobą ultraradką, w tym populacji pediatrycznej [40].

Po szerokim przeanalizowaniu problemu zdecydowano, że decyzja o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarza konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach. Nie znaleziono również aspektów ingerujących w prawo pacjenta czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

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

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

W przypadku uwzględniania rozważanego sposobu finansowania 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 opcji terapeutycznej w wygodniejszy i tańszy sposób,
- 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 ich terapię,
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

W ramach oceny aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® w ramach programu lekowego nie przeprowadzono identyfikacji przeciwników czy zwolenników rozważanej decyzji.

8. Ograniczenia i walidacja analizy

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie danych wejściowych modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [107]. Tym samym ograniczenia przeprowadzonego modelowania [107] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Przy braku indywidualnych danych poszczególnych pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I leczonych nityzynydem w chwili obecnej w Polsce, zakres wydatków z budżetu płatnika publicznego i portfeli świadczeniobiorców określono z wykorzystaniem wyników zagregowanych określonych w ramach badania kwestionariuszowego. Obliczenia dotyczące aktualnie rozpoznanych pacjentów z dziedziczną tyrozyndnią typu I w Polsce (z pominięciem pacjentów rozpoznanych w horyzoncie analizy wpływu na budżet, których obserwowano od momentu inicjalizacji terapii nityzynydem; por. rozdział 2.8.) przeprowadzono z uwzględnieniem modelowania dotyczącego standardowego pacjenta (np. korelacja wiek – waga).

Przeszukano medyczne bazy danych (Polska Biblioteka Lekarska, MEDLINE, EMBASE®, Google Scholar) w celu odnalezienia analogicznej analizy wpływu na budżet przeprowadzonej w warunkach polskich [107].

Nie odnaleziono żadnej opublikowanej informacji w tym zakresie.

Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.



9. Dyskusja

Przedmiotem opracowania jest ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców stosowania produktu Orfadin® w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” w warunkach polskich.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego, uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia lub na podstawie źródeł dostarczonych przez Podmiot odpowiedzialny.

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [107] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach programu lekowego z wysokim prawdopodobieństwem towarzyszyć będą oszczędności dla płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 14. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
Rozważana decyzja	[REDACTED]
Mocne strony	[REDACTED]
Słabe strony	[REDACTED]
Szanse	[REDACTED]
Zagrożenia	[REDACTED]

10. Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wykazały, że finansowaniu ocenianej technologii ze

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykazano, że za finansowaniem ze środków publicznych produktu Orfadin® stosowanego w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I wśród pacjentów z analizowanej populacji przemawiają aspekty etyczne oraz aspekty społeczne.

11. Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Art. 25. pkt 14 lit. c tiret 4 ustawy o refundacji [26] uzasadnienie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku zawiera analizę racjonalizacyjną jedynie w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Bibliografia

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 1 kwietnia 2015 roku).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [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] 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.
- [14] 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).
- [15] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [16] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [21] Łanda K (red.): Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [22] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

-
- [23] 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: 2 kwietnia 2015).
- [24] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015).
- [25] 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.
- [26] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742, z 2013 r. poz. 766, 1290, z 2014 r. poz. 1136, 1138.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 17 2 kwietnia 2015).
- [28] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015).
- [29] Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, Boone P, Tierney M, Azzam RK, Butt Z, Alonso EM. Health status in young adults two decades after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Jun;12(6):1486-95. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04080.x. Epub 2012 May 8.
- [30] Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1999 Nov;30(5):1318-24.
- [31] McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making.* 2008 Jul-Aug;28(4):582-92. doi: 10.1177/0272989X08315240. Epub 2008 Apr 18.
- [32] Lewis MB, Howdle PD. Cognitive dysfunction and health-related quality of life in long-term liver transplant survivors. *Liver Transpl.* 2003 Nov;9(11):1145-8.
- [33] Sinha M, Das A. Cost effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jan;19(1):23-30.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043.
- [36] Volinsky CT, Raftery AE. Bayesian information criterion for censored survival models. *Biometrics.* 2000 Mar;56(1):256-62.
- [37] Nowacka-Cieciura Ewa, Durlik Magdalena. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. *Med. Sci. Rev. Hepatol.* 2007: 7 s.9-17, bibliogr. 37 poz., sum.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015 roku).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. (Dz.Ur.15.09).
- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza problemu decyzyjnego pod tytułem „Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon), podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ I (HT-1)”. Kraków, kwiecień 2015 rok.
- [41] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza kliniczna pod tytułem "Analiza kliniczna produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1)". Kraków, kwiecień 2015 rok.
-

- [42] 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.
- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2014 roku w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> (ostatni dostęp: 27 marca 2015).
- [44] Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernández E, de la Parra A. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC). *Rev Med Chil.* 2012 Feb;140(2):169-75. doi: 10.1590/S0034-98872012000200004. PMID: 22739945.
- [45] Schiff M, Broue P, Chabrol B, De Laet C, Habes D, Mention K, Sarles J, Spraul A, Valayannopoulos V, Ogier de Baulny H; French-Belgian study group for HT-1. Heterogeneity of follow-up procedures in French and Belgian patients with treated hereditary tyrosinemia type 1: results of a questionnaire and proposed guidelines. *J Inher Metab Dis.* 2012 Sep;35(5):823-9. doi: 10.1007/s10545-011-9429-y. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22167277.
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [47] FDA. Orfadin. Medical Review (N21232). 2001-2002. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_ORFADIN_medr.pdf
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [49] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [50] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [51] Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [52] Trwanie życia w 2013 roku. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa, 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html>.
- [53] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 Feb 27;125(1-2):18-26.
- [54] Katalog świadczeń wysokospecjalistycznych. Załącznik nr 1w do zarządzenia Nr 72/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 listopada 2014 r.
- [55] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [56] IMS Health. HE model of treatment of HT-1 with nitisinone. Version 3.3. April 2010 (materiał dostarczony przez Zamawiającego).
- [57] Larochelle J, Alvarez F, Bussières JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, Faucher F, Fenyves D, Goodyer P, Grenier A, Holme E, Laframboise R, Lambert M, Lindstedt S, Maranda B, Melançon S, Merouani A, Mitchell J, Parizeault G, Pelletier L, Phan V, Rinaldo P, Scott CR, Scriver C, Mitchell GA. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab.* 2012 Sep;107(1-2):49-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.05.022. Epub 2012 Jul 13.
- [58] Poltransplant. Biuletyn Informacyjny 2014. Nr 1(22), maj 2014 roku. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf
- [59] Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, Suchy F, Kerker N. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011 Jun;15(4):400-5. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x. Epub 2011 Apr 19.

-
- [60] Badanie 1999 010 01 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
- [61] Badanie 2001 010 95 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
- [62] Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, Sarles J, de Baulny HO, Touati G. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis.* 2008 Feb;31(1):81-7. Epub 2008 Jan 25.
- [63] Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L; Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int.* 2011 Dec;53(6):985-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03427.x.
- [64] Bartlett D.C., Lloyd C., Mirza D., et al. Nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and is associated with improved post-transplant renal tubular function. *Hepatology* 2010; SUPPL. 1: 1030A-1031A.
- [65] Koelink C.J.L., van Hasselt P., van der Ploeg A., et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: How does AFP predict liver cancer? *Molec Genet and Metab* 2006; 89: 310-315.
- [66] El-Karaksy H., Fahmy M., El-Raziky M., et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: Clinical study of 22 cases. *World J Pediatr* 2011; 7: 224-231.
- [67] Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2011; 35: 263-268.
- [68] Joshi SN., Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr.* 2004; 24: 259-65.
- [69] Gissen P., Preece M.A., Willshaw H.A., McKiernan P.J. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 13-16.
- [70] G.A.Mitchell, J.Larochelle, M.Lambert, et al., Neurologic crises in hereditary tyrosinemia, *N.Engl.J.Med.* 322 (1990) 432–437.
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [72] Średnioważone kursy walut obcych w złotych w 1993-2014 roku wg danych Narodowego Banku Polskiego; <http://www.nbp.pl/kursy/archiwum/internet.xls> (ostatnia aktualizacja: 1 kwietnia 2015 roku).
- [73] Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health.* 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
- [74] Statystyka JGP. Rok 2013, katalog 1b. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015 roku).
- [75] Komunikat DGL z 26.03.2015 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [76] Picavet E, Annemans L, Cleemput I, Cassiman D, Simoens S. Market uptake of orphan drugs - a European analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Dec;37(6):664-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.2012.01364.x. Epub 2012 Jun 26.
- [77] Executive Agency for Health and Consumers. Final CAVOD study report "Creation of a process for the exchange of knowledge between Member States and European authorities on the scientific assessment of the clinical added value for orphan medicines". Report No.: EAHC/2010/Health/05. October 2011. http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/CAVOD_Final%20Report_vf_corrected_281011.pdf.
-

- [78] Pohorecka M., Biernacka M., Jakubowska-Winecka A., Biernacki M., Kusnierska K., Kowalik A. and Sykut-Cegielska J. Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2012 18:3 (96-100).
- [79] Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja). http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1638_PLK_HTML.htm (1 kwietnia 2015).
- [80] Thiel C, Landgrebe K, Knubben E, Nadalin S, Ladurner R, Grasshoff C, Königsrainer A, Schenk M, Thiel K. Contributors to individual quality of life after liver transplantation. *Eur J Clin Invest*. 2013 Jan;43(1):11-9. doi: 10.1111/eci.12007. Epub 2012 Oct 18.
- [81] Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant*. 2012 Mar-Apr;26(2):369-76. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01544.x. Epub 2011 Oct 30.
- [82] Kantola T, Mäklin S, Koivusalo AM, Räsänen P, Rissanen A, Roine R, Sintonen H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol*. 2010 May 14;16(18):2227-34.
- [83] Hutton DW, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of nationwide hepatitis B catch-up vaccination among children and adolescents in China. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):405-14. doi: 10.1002/hep.23310.
- [84] Åberg F, Mäklin S, Räsänen P, Roine RP, Sintonen H, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost of a quality-adjusted life year in liver transplantation: the influence of the indication and the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl*. 2011 Nov;17(11):1333-43. doi: 10.1002/lt.22388.
- [85] Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl*. 2009 Jan;15(1):64-72. doi: 10.1002/lt.21651.
- [86] Russell RT, Feurer ID, Wisawatapnimit P, Pinson CW. The validity of EQ-5D US preference weights in liver transplant candidates and recipients. *Liver Transpl*. 2009 Jan;15(1):88-95. doi: 10.1002/lt.21648.
- [87] Fonseca MC, Araújo GT, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2009 Jun;13(3):191-9.
- [88] Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
- [89] Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):839-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02138.x. Epub 2008 Mar 2.
- [90] Veenstra DL, Sullivan SD, Lai MY, Lee CM, Tsai CM, Patel KK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. *Value Health*. 2008 Mar-Apr;11(2):131-8. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00221.x.
- [91] Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, Jacobs M, Aledort JE, Lewis G, Patel KK. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;19(8):631-8.
- [92] Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, Iloeje UH, Tafesse E, Di Bisceglie A, Kowdley KV, Gish RG. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(11):963-77.
- [93] Moeremans K, Warie H, Annemans L. Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. *Transfus Med*. 2006 Feb;16(1):17-30.
- [94] Kim SY, Billah K, Lieu TA, Weinstein MC. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination at HIV counseling and testing sites. *Am J Prev Med*. 2006 Jun;30(6):498-506.

- [95] Lin WA, Tarn YH, Tang SL. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Nov 15;24(10):1483-93.
- [96] Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):643-51.
- [97] Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr;192(4):1153-61.
- [98] Longworth L, Bryan S. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Econ.* 2003 Dec;12(12):1061-7.
- [99] Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):630-8.
- [100] Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB; German Hepatitis C Model (GEHMO) Group; International Hepatitis Interventional Therapy (IHIT) Group. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut.* 2003 Mar;52(3):425-32.
- [101] Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M; Cost-Effectiveness of Liver Transplantation Team. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl.* 2002 Mar;8(3):263-70.
- [102] Arguedas MR, Heudebert GR, Fallon MB, Stinnett AA. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C viral infection in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2002 Mar;97(3):721-8.
- [103] Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, Renner EL. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 May;13(5):483-8.
- [104] Northup PG, Abecassis MM, Englesbe MJ, Emond JC, Lee VD, Stukenborg GJ, Tong L, Berg CL; Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study Group. Addition of adult-to-adult living donation to liver transplant programs improves survival but at an increased cost. *Liver Transpl.* 2009 Feb;15(2):148-62. doi: 10.1002/lt.21671.
- [105] Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jan;3(1):75-84.
- [106] 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.
- [107] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analiza ekonomiczna pod tytułem: „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenylalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.”. kwiecień 2015 roku.
- [108] Charakterystyka produktu leczniczego Orfadin®. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000555/WC500049195.pdf
- [109] Pismo Z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia o sygnaturze PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11 marca 2015 roku.
- [110] GUS. Stan zdrowia ludności w 2009 r. Warszawa 2011. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>
- [111] Estymator. Waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf
- [112] Vondráčková A, Tesarová M, Magner M, Docekalová D, Chrástina P, Procházková D, Zeman J, Honzík T. Klinické projevy a výsledky metabolických a molekulárně genetických analýz u jedenácti dětí s tyrosinemií typu I. *Cas Lek Cesk.* 2010;149(9):411-6.

- [113] Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol.* 2014 Mar-Apr;13(2):265-72.
- [114] van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994 Nov;20(5):1187-91.
- [115] van Spronsen FJ, Smit GP, Wijburg FA, Thomasse Y, Visser G, Heymans HS. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18(2):111-4.

13. Spis tabel

Tabela 1. Finansowanie Orfadin® w leczeniu dziedzicznej tyrozyinemii typu I w ramach porównywanych scenariuszy.	17
Tabela 2. Wielkość docelowej populacji pacjentów na podstawie wyników badania kwestionariuszowego [107] oraz informacji przedstawionych w [109].	19
Tabela 3. Informacje na temat wagi ciała pacjentów aktualnie stosujących nityzynon w Polsce. Scenariusz najbardziej prawdopodobny parametrów analizy	22
Tabela 4. Zużycie mg nityzynonu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w horyzoncie analizy wpływu na budżet.	23
Tabela 5. Podsumowanie wielkości populacji zgodnej z §6 ust 1 i 2 rozporządzenia [34] (wyniki zaokrąglone). W nawiasach podano wartości uwzględnione w ramach skrajnych scenariuszy wielkości analizowanej populacji (minimalnego i maksymalnego).....	24
Tabela 6. Parametry i założenia analizy wpływu na budżet.....	27
Tabela 7. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej najbardziej prawdopodobny scenariusz wielkości analizowanej populacji.	34
Tabela 8. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz minimalny wielkości analizowanej populacji.	36
Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet rozpatrującej scenariusz maksymalny wielkości analizowanej populacji.	38
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości.	40
Tabela 11. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz najbardziej prawdopodobny.	47
Tabela 12. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz minimalny.	47
Tabela 13. Zużycie podstawowych zasobów medycznych w ramach porównywanych scenariuszy (istniejący vs nowy). Scenariusz maksymalny.	47
Tabela 14. Analiza SWOT.....	53

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.