



Stosowanie produktu leczniczego Tixteller® (56 tabletek po 550 mg ryfaksyminy) w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w warunkach polskich

ANALIZA RACJONALIZACYJNA



Kraków, luty 2016

[REDACTED]

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

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	6
2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ.....	6
2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ.....	6
2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	7
2.4. PROPOZYCJE UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH	8
2.5. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH	15
3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ	15
3.1. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH	16
3.2. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ	17
4. DYSKUSJA	18
5. WNIOSKI KOŃCOWE	19
6. BIBLIOGRAFIA	21
7. SPIS TABEL	26

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
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Minister Zdrowia w przypadku leków sprowadzanych w trybie importu docelowego)
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> porozumienie podziału ryzyka

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet [100] uwzględniającego stosowanie produktu leczniczego Tixteller® (550 mg ryfaksyminy; 56 tabl.) w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, w latach 2016 – 2018.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3]. Horyzont czasowy analizy ustalono na lata 2016 – 2018, przy założeniu wpisania wnioskowanej technologii do Wykazu w 2016 roku. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych polegające [REDACTED]

WYNIKI I WNIOSKI

Określono, że realizacja proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli uzyskać oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości: [REDACTED]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych każdego roku trwania programu lekowego [100].

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [100] będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości co najmniej [REDACTED]

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia. Świadczą o tym m.in. następujące [REDACTED]

Ustalono, że w latach 2012-2014 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Dostępne dane wskazują, że również w 2015 roku budżet przeznaczony na refundację leków nie zostanie wykonany w 100%. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 545 mln PLN w 2015 roku) można wykorzystać na finansowanie nowych technologii lekowych.

1. CEL ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu objęciu refundacją produktu leczniczego Tixteller® (550 mg ryfaksyminy; 56 tabl.) w leczeniu podtrzymującym mającym na celu zmniejszenie częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej w okresie 3 pierwszych lat realizacji proponowanego programu lekowego [100].

Analizę przeprowadzono w związku z wynikami analizy wpływu na budżet świadczącymi o dodatkowych nakładach finansowych płatnika publicznego [100].

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych pozwalających uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego związanych z finansowaniem ze środków publicznych stosowania produktu Tixteller® w ramach programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej” [100].

Analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu minimalnych wymagań stawianych ocenom technologii medycznych określonych przez Ministra Zdrowia [3].

2.1. PERSPEKTYWA ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Perspektywę niniejszej analizy racjonalizacyjnej stanowi płatnik publiczny (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych). Uwzględniono taką samą perspektywę ekonomiczną jak w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego [100].

2.2. HORYZONT ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Horyzont czasowy analizy obejmuje taki sam okres jak ustalony w ramach analizy wpływu na budżet wskazującej na wzrost wydatków z budżetu płatnika publicznego – trzy pierwsze lata realizacji proponowanego programu lekowego (2016 – 2018) [100].

W ramach niniejszej analizy racjonalizacyjnej oceniano wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych od 1 stycznia 2016 roku do końca 2018 roku, co wiąże się z założeniem, że decyzja dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie podjęta w 2016 roku.

2.3. WYSOKOŚĆ DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH OKREŚLONA W RAMACH ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET



Konserwatywnie w ramach niniejszej analizy uwzględniono maksymalny wzrost wydatków z całkowitego budżetu płatnika publicznego.

Mając na uwadze iż nie jest spodziewane przekroczenie budżetu przeznaczonego na refundację leków i na tej podstawie uwzględnienie proponowanego porozumienia podziału ryzyka wiąże się wyłącznie z korzyściami dla płatnika publicznego [100], w ramach niniejszej analizy jako podstawowe wyniki analizy wpływu na budżet uwzględniono dodatkowe nakłady finansowe towarzyszące realizacji proponowanego programu lekowego w przypadku realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Tym samym niniejsza analiza racjonalizacyjna powinna zawierać rozwiązania, których realizacja pozwoli zaoszczędzić płatnikowi publicznemu



Na uwagę zasługuje, że realizując konserwatywne podejście do analizowanego problemu w ramach niniejszej analizy uwzględniono wzrost wydatków z całkowitego budżetu płatnika publicznego określony przy uwzględnieniu maksymalnego scenariusza wielkości populacji docelowej i przy

uwzględnieniu konserwatywnych założeń, tj. przy ocenie raportowanych powyżej wyników: uwzględniono ciągłe podawanie ryfaksyminy w programie lekowym, wykorzystano model geometrycznego wzrostu populacji w ramach oceny wpływu różnicy w ryzyku zgonu po zastosowaniu porównywanych interwencji na wielkość populacji docelowej, przy parametryzacji geometrycznego modelu wzrostu populacji wykorzystano wyniki dotyczące pierwszego roku stosowania porównywanych interwencji (maksymalny wzrost wielkości populacji), poza wpływem różnicy w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami odrębnie uwzględniono wpływ tej różnicy na średnie roczne koszty (możliwe zdublowanie wpływu różnic w ryzyku zgonu na wyniki analizy wpływu na budżet) [100].

2.4. PROPOZYCJE UWOLNIENIA ŚRODKÓW FINANSOWYCH

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.5. WYKAZ ZAŁOŻEŃ I PARAMETRÓW PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH



The table content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small yellow and black squares are visible, likely representing checkboxes or small icons in the original document.

Wartość poszczególnych parametrów uwzględnionych przy ww. przekształceniach przedstawiono w rozdziale 2.4. Szczegóły obliczeń przedstawiono w arkuszu „Obliczenia AR” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

3. WYNIKI ANALIZY RACJONALIZACYJNEJ

Zgodnie z komunikatem DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku, do końca listopada 2012 roku wykonano 78,02% całkowitego budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na refundację. Nie są dostępne informacje na temat wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2012 roku, jednak przeprowadzając prostą ekstrapolację ww. danych można uznać, że w 2012 roku wykonano około 85% całkowitego budżetu na refundację ($78,02\% \times 12/11$).

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 7 stycznia 2014 roku ustalono, że do końca listopada 2013 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w 2013 roku wyniósł 79,39%.

Przeprowadzając ekstrapolację dostępnych danych ustalono, że do końca 2013 roku wykonane zostało około 86% całkowitego budżetu na refundację ($79,39\% \times 12/11$). Oznacza to, że do końca 2013 roku z 10 901 083 tys. PLN przeznaczonych na refundację niewykorzystanych zostało około 1,5 miliarda PLN.

Na podstawie komunikatu DEF NFZ z 13 stycznia 2015 roku ustalono, że do końca listopada 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 85,25%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2014 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 93% ($85,25\% \times 12/11$). Niewykorzystanych środków z budżetu przeznaczonego na refundację w 2014 roku zostało więc około 763 mln PLN.

Informacje z komunikatu DEF NFZ z 5 stycznia 2016 roku świadczą, że do końca listopada 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację w bieżącym roku wyniósł 87,23%. Ekstrapolując na cały rok, można oszacować, że w 2015 roku stopień wykonania całkowitego budżetu na refundację nie przekroczy 95,16% ($87,23\% \times 12/11$).

Wykazane powyżej nadwyżki z budżetu płatnika publicznego na refundację można wykorzystać na finansowanie nowych, dotychczas nier refundowanych technologii lekowych.

Niemniej jednak w niniejszym opracowaniu zaproponowano odrębne niezwiązane z planem finansowym NFZ rozwiązania racjonalizacyjne.

3.1. WYSOKOŚĆ UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH WYNIKAJĄCA Z REALIZACJI PROPONOWANYCH ROZWIĄZAŃ RACJONALIZACYJNYCH

Wyniki niniejszej analizy racjonalizacyjnej pod postacią wysokości uwolnionych środków finansowych wynikających z realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

3.1. Wysokość uwolnionych środków finansowych wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych

3.2. Ocena wystarczalności wysokości uwolnionych środków finansowych na pokrycie dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej



[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.2. OCENA WYSTARCZALNOŚCI WYSOKOŚCI UWOLNIONYCH ŚRODKÓW FINANSOWYCH NA POKRYCIE DODATKOWYCH NAKŁADÓW FINANSOWYCH ZWIĄZANYCH Z FINANSOWANIEM OCENIANEJ TECHNOLOGII LEKOWEJ

Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (zwiększenie wydatków z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu scenariusza najbardziej prawdopodobnego wielkości analizowanej populacji pacjentów oraz maksymalnych wydatków obserwowanych w analizie wpływu na budżet – scenariusz maksymalny wielkości populacji) [100] oraz wyników niniejszej analizy racjonalizacyjnej (wysokość uwolnionych środków finansowych płatnika publicznego wynikająca z realizacji proponowanych rozwiązań) przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]

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

Zaobserwowano, że proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności kompensujące zawiązką dodatkowe nakłady finansowe związane z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych nawet przy uwzględnieniu skrajnego, maksymalnego scenariusza wielkości populacji i niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka [100].

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [100] będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości [redacted] w przypadku uwzględnienia proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

4. DYSKUSJA

Celem analizy jest ocena wystarczalności proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych potrzebnych do zniwelowania skutków finansowych podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller® w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie przewlekłej encefalopatii wątrobowej”, w latach 2016 – 2018.

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała możliwość uzyskania środków finansowych w wysokości co najmniej równej wysokości dodatkowych nakładów finansowych związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych, określonych w ramach analizy wpływu na budżet [100].

Obliczenia związane z proponowanymi rozwiązaniami racjonalizacyjnymi uwzględniają najbardziej aktualne informacje dotyczące zużycia analizowanych leków i ich kosztów dostępne na podstawie różnych publikacji Narodowego Funduszu Zdrowia lub Ministra Zdrowia.

Proponowane rozwiązania nie wymagają istotnych zmian w przepisach prawa, więc są stosunkowo łatwe do wdrożenia.

O powyższym świadczą następujące przykłady z 2014 i 2015 roku:

[Redacted text block containing several lines of blacked-out text]

[Redacted text block containing several lines of blacked-out text]

5. WNIOSKI KOŃCOWE

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, których wdrożenie pozwoli uwolnić środki finansowe z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości zapewniającej co najmniej pokrycie dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Tixteller® stosowanego w celu zmniejszenia częstości nawrotów epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej, w latach 2016 – 2018 [100].

Określono, że realizacja obydwu proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych pozwoli uzyskać oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości: [Redacted]

[Redacted text block]

Uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących

finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych w każdym roku trwania programu lekowego [100].

Wdrożenie proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych, przy realizacji „nowego scenariusza” Analizy wpływu na budżet [100] będzie generować dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości [REDACTED]

Ustalono, że w latach 2012-2014 nie został przekroczony budżet na refundację leków. Dostępne dane wskazują, że również w 2015 roku budżet przeznaczony na refundację leków nie zostanie wykonany w 100%. Pozostałe środki finansowe w budżecie na refundację leków (około 545 mln PLN w 2015 roku) można wykorzystać na finansowanie innowacyjnych technologii lekowych.

6. 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: luty 2016).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: *Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures*. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. *J Clin Epidemiol*. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annu Rev Public Health* 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Health Technol Assess* 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in *Statistical Distributions*, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. *Bioscience* 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. *Medical Decision Making*, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine*; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. *Continuous Univariate Distributions*, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):39-48

- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics*. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. *Pharmacoeconomics*. 2013, 31:663–675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742 i Dz.U. 2013 poz. 766, 1290, z 2014 r. poz. 1136, 1138.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154, 879, 983, 1290, 1623, 1646, 1650, z 2014 r. poz. 24, 295, 496, 567, 619, 773, 1004, 1136, 1138, 1146, 1175, 1188, 1491, 1831 (tekst ujednolicony).
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. M.P. 2015.1070. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html>.

- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz.Urz.Min.Zdr. z 2016 r, poz. 27).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [39] Baza produktów leczniczych firmy PHARMINDEX, pharmindex.pl (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [40] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, luty 2016 roku.
- [42] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2016 roku.
- [43] Komunikat DGL z 24.06.2015 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.
- [44] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2016 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: luty 2016).
- [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] Katalog świadczeń 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.
- [48] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 88/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2014 r.
- [49] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [50] GUS. Trwanie życia w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-,2,9.html>.
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glanville J, Kaunelis D, Mensinkai S. How well do search filters perform in identifying economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Oct;25(4):522-9.
- [53] McKinlay RJ, Wilczynski NL, Haynes RB; Hedges Team. Optimal search strategies for detecting cost and economic studies in EMBASE. *BMC Health Serv Res*. 2006 Jun 6;6:67.
- [54] GUS. Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 30 VI 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-30-vi-2015-r-,6,18.html>.
- [55] Holko P, Kawalec P. Długotrwałe leczenie podtrzymujące mające na celu zapobieganie nawrotom epizodów jawnej encefalopatii wątrobowej. Badanie kwestionariuszowe. Kraków, maj 2015 roku. Data on file.
- [56] 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
- [57] G17 PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY Z PW >5 DNI, Rok 2014. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=y5TclawGen4%3d>
- [58] <http://pozwolenia.urpl.gov.pl/index.php>

- [59] Nowe rejestracje. Centrum Informacji o Leku. www.leki-informacje.pl.
- [60] <http://leki-informacje.pl/2014,1,rejestracje,pazdziernik.html> (Valganciclovir Teva).
- [61] <http://leki-informacje.pl/2015,1,rejestracje,luty.html> (Ceglar, Sandoz GmbH).
- [62] US\$54 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 30/09/2011. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/US-54-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [63] Charakterystyka produktu leczniczego Pregabalin Teva. <http://www.leki-informacje.pl/content/pregabalin-teva>.
- [64] Charakterystyka produktu leczniczego Ceglar. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/chpl_ceglar.pdf
- [65] Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. http://stat.gov.pl/download/cps/rde/xbcr/gus/ZO_stan_zdrowia_2009.pdf
- [66] Eurostat. Population by type of longstanding health problem, sex and age. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/disability/data/database>
- [67] Eurostat. General Mortality. Causes of death - Deaths by country of residence and occurrence. K70_K73_K74 - Chronic liver disease <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/causes-death/data/database>.
- [68] Eurostat. Historical Data. Causes of death - absolute number - annual data. K70_K73_K74 - Chronic liver disease. <http://ec.europa.eu/eurostat/web/health/causes-death/data/database>
- [69] Bajaj JS. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Mar;31(5):537-47.
- [70] Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb;25 Suppl 1:3-9.
- [71] Hung TH1, Tseng CW, Tseng KC, Hsieh YH, Tsai CC, Tsai CC. Effect of renal function impairment on the mortality of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: a population-based 3-year follow-up study. *Medicine (Baltimore).* 2014 Sep;93(14):e79. doi: 10.1097/MD.000000000000079.
- [72] Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodés J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999 May;30(5):890-5.
- [73] Cordoba J, Ventura-Cots M, Simón-Talero M, Amorós À, Pavesi M, Vilstrup H, Angeli P, Domenicali M, Ginés P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of EASL-CLIF Consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol.* 2014 Feb;60(2):275-81.
- [74] Charakterystyka produktu leczniczego Tixteller. http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/2/Chpl_tixteller.pdf
- [75] Załącznik nr 6 do zarządzenia nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r.
- [76] Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071-81.
- [77] Sanyal A, Younossi ZM, Bass NM, Mullen KD, Poordad F, Brown RS, Vemuru RP, Mazen Jamal M, Huang S, Merchant K, Bortey E, Forbes WP. Randomised clinical trial: rifaximin improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy - a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(8):853-61.
- [78] Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, Poordad FF, Sheikh MY, Frederick RT, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;12(8):1390-7.e2.
- [79] Bajaj JS, Barrett AC, Bortey E, Paterson C, Forbes WP. Prolonged remission from hepatic encephalopathy with rifaximin: results of a placebo crossover analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1):39-45.
- [80] Ali B, Zaidi YA, Alam A, Anjum HS. Efficacy of Rifaximin in prevention of recurrence of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014 Apr;24(4):269-73.
- [81] NICE technology appraisal guidance 337. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. Issued: March 2015. guidance.nice.org.uk/ta337
- [82] Bacelar M, Bertranou E, Cooper C, Hyde C, Venkatachalam, M. The clinical and cost effectiveness of rifaximin for maintaining remission from episodes of hepatic encephalopathy. Single Technology Appraisal NIHR HTA Programme

- (11/38/01), Matrix and Peninsula Technology Assessment Group, 2013.
http://www.nets.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0004/82633/ERGReport-11-38-01.pdf
- [83] Rifaximin- α (TARGAXAN® 550). Single technology appraisal. Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. 15th February 2013. Data on file.
- [84] Further Submission NICE STA: Hepatic encephalopathy – rifaximin (maintenance) [ID496]. FINAL WITH APPENDICES 26th November 2014. Data on file.
- [85] Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Feb;96(2):579-83.
- [86] Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Apr;14(2):221-33.
- [87] Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2005 Aug;14(6):1523-32.
- [88] Guest JF, Nanuwa K, Barden R. Utility values for specific hepatic encephalopathy health states elicited from the general public in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes*. 2014 Jun 10;12:89.
- [89] Arguedas MR, DeLawrence TG, McGuire BM. Influence of hepatic encephalopathy on health-related quality of life in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2003 Aug;48(8):1622-6.
- [90] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2009 Oct;29(9):1372-82.
- [91] Ara, R. and J. Brazier. Deriving an algorithm to convert the eight mean SF-36 dimension scores into a mean EQ-5D preference-based score from published studies (where patient level data are not available). *Value Health* 2008, 11(7): 1131-1143.
- [92] Wong JB, Bennett WG, Koff RS, Pauker SG. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C: risks, benefits, and costs. *JAMA*. 1998 Dec 23-30;280(24):2088-93.
- [93] Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 1997 Nov 15;127(10):855-65.
- [94] Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2011 Apr;54(4):640-9.
- [95] Huang E, Esrailian E, Spiegel BM. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy - a decision analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Oct 15;26(8):1147-61.
- [96] Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*. 2012 Apr;55(4):1164-71.
- [97] Neff GW, Kemmer N, Duncan C, Alsina A. Update on the management of cirrhosis - focus on cost-effective preventative strategies. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013 Apr 12;5:143-52.
- [98] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for advanced recurrent or refractory ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/__data/assets/pdf_file/0013/134203/FullReport-hta19070.pdf
- [99] Alan Hastings. *Population Biology: Concepts and Models*. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [100] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, luty 2016 roku.

7. SPIS TABEL

Tabela 1. Podstawowe parametry proponowanych rozwiązań.....	14
Tabela 2. Wyniki przeprowadzonych obliczeń.....	14
Tabela 3. Wyniki analizy racjonalizacyjnej.	17
Tabela 4. Zestawienie wyników analizy wpływu na budżet (BIA) [100] i wyników niniejszej analizy.	17

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 11 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 400 różnych 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.