

**Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu  
zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych  
związanych z mukowiscydozą  
oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości  
wątroby w początkowym stadium choroby**

**Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**



Warszawa

lipiec 2015



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

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

**Konflikt interesów:**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez PRO.MED.CS Praha a.s.

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

PRO.MED.CS Praha a.s.  
Telčská 1  
140 00 Praha 4  
Czech Republic  
Tel.: +420 241 013 111  
Fax.: +420 241 013 412

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

**Cytowanie:** [REDACTED] Kwas ursodeoksycholowy (Prousan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, lipiec 2015.

---

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>9</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>12</b>
<b>3 Analiza wpływu na budżet</b> .....	<b>15</b>
3.1 Źródła danych.....	15
3.2 Populacja.....	15
3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	15
3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku.....	17
3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	19
3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.....	20
3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji.....	21
3.3 Perspektywa.....	22
3.4 Horyzont czasowy analizy.....	22
3.5 Scenariusze.....	23
3.5.1 Scenariusz istniejący.....	23
3.5.2 Scenariusz nowy.....	24
3.6 Parametry.....	26
3.6.1 Dawkowanie.....	27
3.6.2 Koszty.....	30
3.6.2.1 Koszt kwasu ursodeoksycholowego w scenariuszu istniejącym.....	30
3.6.2.2 Koszt kwasu ursodeoksycholowego w scenariuszu nowym.....	32
3.6.3 Dyskontowanie.....	33
3.6.4 Współczynnik <i>compliance</i> .....	33
3.6.5 Analiza wrażliwości.....	33
3.6.6 Podsumowanie założeń i parametrów.....	36

3.7	Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	38
3.8	Wyniki analizy wpływu na budżet .....	38
3.8.1	Perspektywa NFZ .....	38
3.8.1.1	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego .....	40
3.8.1.2	Analiza wrażliwości.....	43
3.8.2	Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta .....	45
3.8.2.1	Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego .....	47
3.8.2.2	Analiza wrażliwości.....	50
<b>4</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna .....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....</b>	<b>53</b>
<b>6</b>	<b>Aspekty etyczne i społeczne .....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Dyskusja i ograniczenia.....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Podsumowanie wyników i wnioski.....</b>	<b>59</b>
<b>9</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>61</b>
9.1	Aspekty etyczne.....	61
9.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	63
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>65</b>
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>67</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>68</b>

---

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®, UDCA) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą (CFALD) oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby.

W przypadku CFALD wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest szersza niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), zgodnie z którą UDCA w postaci kapsułek wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla UDCA w postaci zawiesiny doustnej). Celem zniesienia ograniczeń wiekowych jest umożliwienie dostępu do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy spodziewanym niewielkim wzroście obciążeń budżetu płatnika.

### Strategia analityczna

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem preparatów UDCA dostępnych w aptece z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w ramach wykazu leków refundowanych z odpłatnością 30% (scenariusz nowy).

W scenariuszu nowym nie uwzględniono innych preparatów UDCA, które będą mogły wejść w przyszłości do wykazu leków refundowanych na zasadach zgodnych z warunkami dla leków generycznych, co spowoduje obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika (co najmniej 25%). Przyjęto w analizie założenie jest konserwatywne i bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia preparatów UDCA.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

### Struktura i parametry analizy

Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie opinii ekspertów: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] - [REDAKTOWANE] z CFALD i [REDAKTOWANE] z PBC w początkowym stadium choroby. Wysycenie rynku preparatem Proursan® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na [REDAKTOWANE].

Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL z uwzględnieniem średniej masy ciała pacjentów oszacowanej na podstawie odczytu z siatek centylowych oraz badań klinicznych.

Koszty preparatów UDCA dostępnych obecnie w aptece z odpłatnością 100% przyjęto na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Urzędową cenę zbytu UDCA (Prousan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD) we wnioskowanych wskazaniach przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Pozostałe parametry, takie jak odsetek pacjentów w początkowym stadium PBC, wysycenie rynku UDCA oraz masa ciała i dawkowanie leku testowano w ramach deterministycznej analizy wrażliwości.

## Wyniki

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy z perspektywy NFZ.

Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym wynoszą 0 PLN, ponieważ UDCA obecnie nie jest refundowany ze środków publicznych.

### CFALD

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Prousan® w analizowanym wskazaniu wyniosą **396,5 tys. PLN** i **446,0 tys. PLN** odpowiednio w I i II roku analizy.

### PBC

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Prousan® w analizowanym wskazaniu wyniosą **7,3 mln PLN** i **8,2 mln PLN** odpowiednio w I i II roku analizy.

### CFALD i PBC łącznie

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Prousan® w analizowanych wskazaniach wyniosą **7,7 mln PLN** i **8,6 mln PLN** odpowiednio w I i II roku analizy.

Roczny koszt terapii UDCA obecnie wynosi [REDACTED] dla pacjenta z CFALD i [REDACTED] dla pacjenta z PBC w początkowym stadium choroby. W przypadku wprowadzenia refundacji

preparatu Proursan® roczny koszt terapii dla pacjenta wyniesie odpowiednio [REDACTED], co stanowi ok. 30% obecnie ponoszonych kosztów.

### **Wnioski**

Finansowanie kwasu ursodeoksycholowego w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, Polską Grupę Roboczą Mukowiscydozy oraz Sekcję Hepatologiczną Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii) oraz agencji oceny technologii medycznych (w tym *Scottish Medicines Consortium* i *Haute Autorité de Santé*).

Przy czym spodziewane, wprowadzenie finansowania kolejnych preparatów UDCA, jako odpowiedników preparatu Proursan®, spowoduje redukcję prognozowanych obciążeń budżetowych o co najmniej 25%.

Zwiększony ze względów finansowych dostęp do terapii spowoduje wzrost poziomu satysfakcji pacjentów. Wprowadzenie finansowania UDCA w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej skutecznej opcji terapeutycznej, a konieczności stosowania UDCA jest aktualnie związana z dużymi obciążeniami finansowymi z perspektywy osób potrzebujących takiej terapii.



## **Słowa kluczowe**

kwasy ursodeoksycholowy, zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych, mukowiscydoza, pierwotna żółciowa marskość wątroby, analiza wpływu na system ochrony zdrowia

---

## Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i> )
CFALD	cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. <i>cystic fibrosis-associated liver disease</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
PBC	pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. <i>primary biliary cirrhosis</i> )
PDD	przepisana dawka dobową (ang. <i>prescribed daily dose</i> )
RSS	instrumenty dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
UDCA	kwasy ursodeoksycholowe

## 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®, UDCA) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą (CFALD) oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby.

W przypadku CFALD wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest szersza niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), zgodnie z którą UDCA w postaci kapsułek wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla UDCA w postaci zawiesiny doustnej).<sup>1</sup> Celem zniesienia ograniczeń wiekowych jest umożliwienie dostępu do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy niewielkim wzroście obciążeń budżetu płatnika o ok. 200 tys. PLN.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

**Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą (CFALD) oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby
interwencja (I)	kwas ursodeoksycholowy (UDCA)
komparator (C)	placebo
perspektywa	podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólna NFZ i pacjenta
horyzont czasowy	2 lata
scenariusz istniejący	brak finansowania ze środków publicznych UDCA w docelowej populacji chorych, tj. stosowanie preparatów UDCA dostępnych w aptece z odpłatnością 100%
scenariusz nowy	finansowanie ze środków publicznych UDCA w docelowej populacji chorych, tj. stosowanie preparatu Proursan® z odpłatnością 30%
wyniki (O)	dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją UDCA wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych aspekty etyczne i społeczne

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Preparaty kwasu ursodeoksycholowego nie są aktualnie refundowane w Polsce.<sup>2</sup>

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Proursan® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby dla dostępnej prezentacji doustnej leku, tj. kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD.

Zgodnie z art. 15. ust. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.<sup>3</sup>

Kwas ursodeoksycholowy kwalifikuje się do odrębnej grupy limitowej w związku z brakiem spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy, ponieważ nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania.<sup>2</sup>

Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do kwasu ursodeoksycholowego, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy nie znajduje zastosowania.

Preparat Proursan® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

Tym samym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy oraz zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 i art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy wnioskowane jest, po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, utworzenie odrębnej grupy limitowej (art. 15 ust. 2 pkt 1).

**Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących

wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”<sup>3</sup>

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości kwasu ursodeoksycholowego nad placebo (patrz Analiza kliniczna<sup>4</sup>), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.<sup>3</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r.,<sup>5</sup> minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2015 roku ustalono w wysokości 1 750 PLN.

Urzędową cenę zbytu kwasu ursodeoksycholowego (Proursan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD) we wnioskowanych wskazaniach przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie [REDACTED]

Koszt miesięcznej terapii kwasem ursodeoksycholowym spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy).<sup>3</sup> Kwas ursodeoksycholowy, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni we wnioskowanych wskazaniach, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności [REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie ceny zostały obliczone na podstawie wartości DDD dla kwasu ursodeoksycholowego podanej na stronie WHO, tj. 750 mg.<sup>6</sup>

Tab. 2. Wnioskowana cena kwasu ursodeoksycholowego (Proursan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD).

Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z powyższym, **kwas ursodeoksycholowy kwalifikuje się do poziomu refundacji 70% (kategoria odpłatności dla pacjenta: 30%).**

Przy odpłatności 30% dla pacjenta ([REDACTED]), koszt dla NFZ wyniesie [REDACTED]

W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

## 3 Analiza wpływu na budżet

### 3.1 Źródła danych

W oszacowaniu docelowej populacji chorych oraz masy ciała pacjentów wykorzystano opinie dwóch polskich ekspertów klinicznych z doświadczeniem w leczeniu mukowiscydozy oraz chorób wątroby:



Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

### 3.2 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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,<sup>7</sup> analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.2.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.2.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.2.3);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.2.4).

#### 3.2.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) stanowią:

- dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą;

- pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium choroby;
- pacjenci z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana;
- pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka spowodowanym zarzucaniem żółci.<sup>1</sup>

Według

w Polsce żyje ok. 750 chorych na mukowiscydozę w wieku od 6 do 18 lat, przy czym 10-26% ma klinicznie istotną chorobę wątroby oraz 7-13% - marskość wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące liczby pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

**Tab. 6. Liczba chorych z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat w Polsce.**

Liczba chorych z mukowiscydozą w wieku 6-18 lat*	Klinicznie istotna choroba wątroby (10-26%)*	Marskość wątroby (7-13%)*	Liczba chorych z CFALD w wieku 6-18 lat
750	135 (75-195)	75 (53-98)	210 (128-293)

CFALD - cholestazyjne choroby wątroby związane z mukowiscydozą ( ang. *cystic fibrosis-associated liver disease*); \* na podstawie opinii

Według

w Polsce występuje 150-300 przypadków PBC na 1 mln mieszkańców, z czego 70% pacjentów ma początkowe stadium choroby. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące liczby pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium.

**Tab. 3. Liczba chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium w Polsce.**

Ludność w Polsce*	Liczba chorych z PBC** 150-300 przypadków na 1 mln osób	Liczba chorych z PBC w początkowym stadium (70%)**
38 478 602	8 658 (5 772 – 11 544)	6 060 (4 040 – 8 081)

PBC - pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*); \* na podstawie danych GUS aktualnych na dzień 31.12.2014<sup>8</sup>; \*\* na podstawie opinii



W analizie weryfikacyjnej dla leku Ursopol oszacowano ok. 18 300 pacjentów z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana, co jest zgodne z opinią [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] która oszacowała chorobowość w Polsce na 45-50 przypadków na 100 000 osób (ok. 18 300 chorych).<sup>9</sup>

**Tab. 4. Liczba chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.**

Ludność w Polsce*	Chorobowość kamicy żółciowej w Polsce**	Liczba osób z kamicą żółciową
38 478 602	45-50 przypadków na 100 tys. osób	18 277 (17 315 – 19 239)

\* na podstawie danych GUS aktualnych na dzień 31.12.2014<sup>8</sup>; \*\* na podstawie opinii [REDAKTOWANO]

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących liczby chorych z zapaleniem błony śluzowej żołądka spowodowanym zarzucaniem żółci w Polsce.

**Ryc. 1. Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.**

Wskazanie	Liczebność populacji
CFALD	210 (128-293)
PBC	6 060 (4 040 – 8 081)
kamica żółciowa	18 277 (17 315 – 19 239)
gastropatia żółciowa	bd
SUMA	24 547 (21 483 – 27 613) + pacjenci z gastropatią żółciową

**Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana wynosi co najmniej 24 767 pacjentów.**

### 3.2.2 Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią:

- pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą (CFALD);
- pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby.

Przyjęto, że w Polsce żyje ok. 1500 chorych na mukowiscydozę.<sup>10</sup> Według

spośród wszystkich chorych na mukowiscydozę 10-26% ma klinicznie istotną chorobę wątroby oraz 7-13% - marskość wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące populacji docelowej wskazanej we wniosku – pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą.

**Tab. 5. Liczba pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą w Polsce.**

Liczba chorych z mukowiscydozą w Polsce <sup>10</sup>	Klinicznie istotna choroba wątroby (10-26%)*	Marskość wątroby (7-13%)*	Liczba chorych z CFALD
1500	270 (150-390)	150 (105-195)	420 (255-585)

CFALD - cholestacyjne choroby wątroby związane z mukowiscydozą ( ang. *cystic fibrosis-associated liver disease*); \* na podstawie opinii

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.2.1 obecnie w Polsce żyje 6 060 (4 040-8 081) pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium.

**Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi 6 480 pacjentów, w tym 420 pacjentów z CFALD i 6 060 pacjentów z PBC w początkowym stadium.**

**Ryc. 2. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.**

Wskazanie	Liczebność populacji
CFALD	
PBC	
SUMA	

W scenariuszu minimalnym przyjęto najniższe wartości oszacowane na podstawie opinii ekspertów, natomiast w scenariuszu maksymalnym – najwyższe.

**Tab. 6. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku – scenariusze.**

Parametr	Analiza podstawowa	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
CFALD			
PBC			
SUMA			

W scenariuszu minimalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [REDACTED]

W scenariuszu maksymalnym roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku wynosi [REDACTED]

### 3.2.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Populację, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana zgodnie z ChPL stanowią:

- dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą;
- pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium choroby;
- pacjenci z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana;
- pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka spowodowanym zarzucaniem żółci.<sup>1</sup>

Roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych Wnioskodawcy za 2014 rok.

**Tab. 7. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (dane Wnioskodawcy).**

Preparat	Dawka	Opakowanie	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Liczba mg	Liczba pacjentów
Prousan	250 mg	100 kaps.	25 000	93 155	2 328 875 000	8 507
Prousan	250 mg	50 kaps.	12 500	40 375	504 687 500	1 844
Ursocam	250 mg	100 tabl.	25 000	3 968	99 200 000	362
Ursocam	250 mg	25 tabl.	6 250	5 422	33 887 500	124
Ursofalk	250 mg	100 kaps.	25 000	44 110	1 102 750 000	4 028
Ursofalk	500 mg	50 tabl.	25 000	16 184	404 600 000	1 478
Ursofalk	50 mg/ml	250 ml	12 500	2 034	25 425 000	93
Ursopol	150 mg	20 kaps.	3 000	2 320	6 960 000	25
Ursopol	150 mg	50 kaps.	7 500	5 034	37 755 000	138
Ursopol	300 mg	50 kaps.	15 000	4 770	71 550 000	261
SUMA	-	-	-	217 372	4 615 690 000	16 861

Roczna liczebność populacji, w której kwas ursodeoksycholowy jest obecnie stosowany wynosi 16 861 pacjentów, w tym 10 351 pacjentów przyjmuje preparat Proursan®.

### 3.2.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji stanowią:

- pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą (CFALD);
- pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby (PBC) w początkowym stadium choroby.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy przyjęto, że po wprowadzeniu finansowania preparat Proursan® będzie stosowało [REDACTED].

Tab. 8. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.

Parametr	I rok	II rok
CFALD	[REDACTED]	[REDACTED]
PBC	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]
CFALD	[REDACTED]	[REDACTED]
PBC	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
CFALD	[REDACTED]	[REDACTED]
PBC	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji wynosi [REDACTED] chorych odpowiednio w I i II roku analizy.

Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

analizowanej interwencji wynosi [REDAKTOWANO] chorych odpowiednio w I i II roku analizy zgodnie z założeniami scenariusza minimalnego oraz odpowiednio [REDAKTOWANO] chorych zgodnie z założeniami scenariusza maksymalnego.

### 3.2.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 9. Populacja – podsumowanie oszacowań.**

Populacja	I i II rok analizy	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana		
• CFALD	210	3.2.1
• PBC	6 060	
• kamica żółciowa	18 277	
• gastropatia żółciowa	bd	
• łącznie	> 24 547	
populacja docelowa, wskazana we wniosku		
• CFALD	[REDAKTOWANO]	3.2.2
• PBC	[REDAKTOWANO]	
• łącznie	[REDAKTOWANO]	
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
• łącznie (CFAD, PBC, kamica żółciowa, gastropatia żółciowa)	16 861 UDCA, w tym 10 351 Prousan®	3.2.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji		
• CFALD	[REDAKTOWANO]	3.2.4
• PBC	[REDAKTOWANO]	
• łącznie	[REDAKTOWANO]	

### 3.3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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,<sup>7</sup> analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 2.1) „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, w przypadku współpłacenia.”<sup>11</sup>

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (współpłacenie za preparaty kwasu ursodeoksycholowego).

### 3.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) „Zazwyczaj stosowany jest przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.”<sup>11</sup>

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją.<sup>7</sup>

Mając na uwadze dotychczasowe stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (rozdz. 3.2.3) oraz 2-letni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy zakładając, że będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania kwasu ursodeoksycholowego w ramach wykazu leków refundowanych we wnioskowanych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako termin wprowadzenia refundacji przyjęto początek 2016 roku. Rozważany horyzont obejmuje zatem okres od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2017 r.

### 3.5 Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki finansowe dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia oraz NFZ i pacjenta łącznie dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania kwasu ursodeoksycholowego w docelowej populacji chorych – stosowanie preparatów kwasu ursodeoksycholowego z odpłatnością 100%;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie kwasu ursodeoksycholowego w docelowej populacji chorych – stosowanie preparatu Proursan® z odpłatnością 30%.

#### 3.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i 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.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w rozdz. 3.2.3 można założyć, że kwas ursodeoksycholowy jest obecnie stosowany we wnioskowanych wskazaniach, przy czym koszt terapii w całości ponoszony jest przez pacjenta (brak refundacji kwasu ursodeoksycholowego przez NFZ).

Kwas ursodeoksycholowy może być stosowany u co najmniej 24 547 chorych (rozdz. 3.2.1), natomiast obecnie stosowany jest przez 16 861 chorych (rozdz. 3.2.3), tj. maksymalnie 69% chorych wymagających leczenia UDCA.

W związku z powyższym, w analizie podstawowej przyjęto, że obecnie kwasem ursodeoksycholowym leczonych jest 50% pacjentów z CFALD i PBC w początkowym stadium, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wartość 30% i 70%.

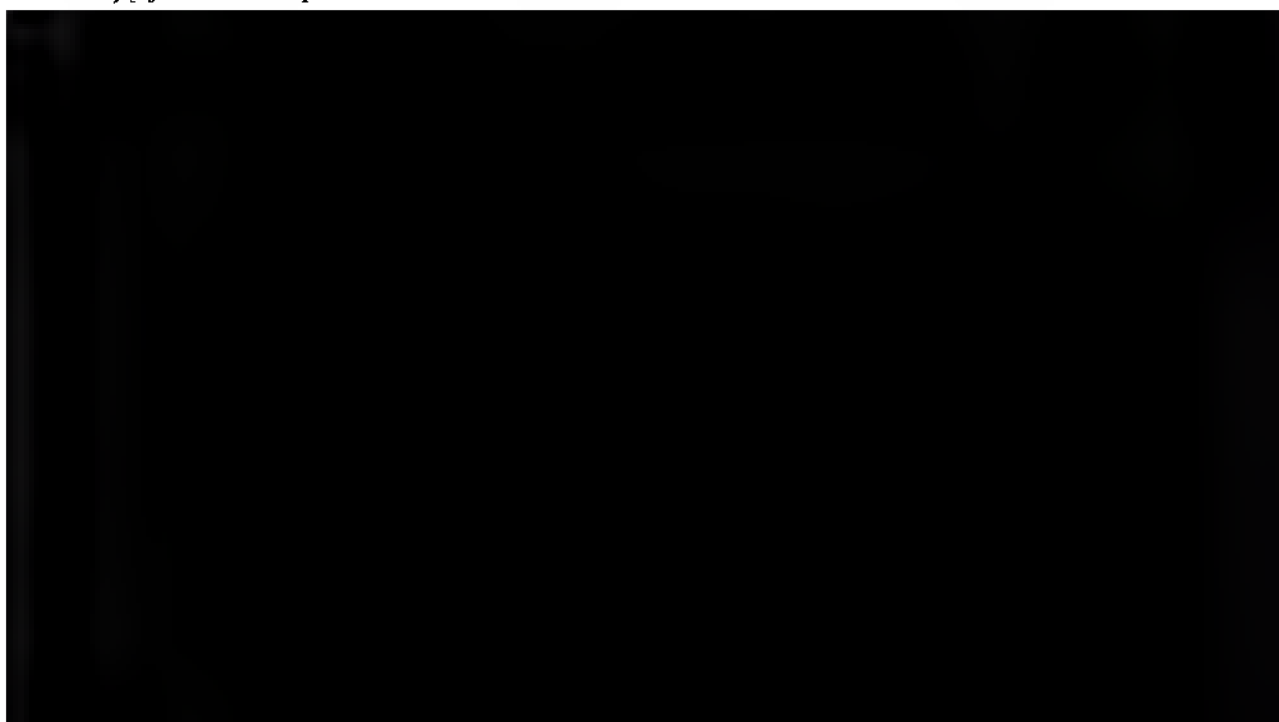
W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania kwasu ursodeoksycholowego ze środków publicznych w docelowej populacji chorych – 50% chorych w ramach scenariusza istniejącego przyjmuje UDCA dostępny w aptece przy odpłatności 100%, natomiast pozostali chorzy nie przyjmują aktywnego leczenia farmakologicznego.

**Tab. 10. Liczba chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym (odpłatność 100%) w scenariuszu istniejącym.**

Parametr	I rok	II rok
CFALD	■	■
PBC	■	■
Analiza podstawowa	■	■
CFALD	■	■
PBC	■	■
Scenariusz minimalny	■	■
CFALD	■	■
PBC	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■

CFALD - cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. *cystic fibrosis-associated liver disease*); PBC - pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*).

**Ryc. 3. Liczba chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym (odpłatność 100%) w scenariuszu istniejącym - analiza podstawowa.**



### 3.5.2 Scenariusz nowy

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i 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.

W scenariuszu nowym założono finansowanie preparatu Prousan® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w docelowej populacji chorych. Chorzy w ramach scenariusza nowego leczenia są zatem preparatem Prousan® przy odpłatności 30%.

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy przyjęto, że 80% chorych w I roku i 90% chorych w II roku będzie leczonych preparatem Prousan® w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej (odpłatność 30%).

W scenariuszu nowym nie uwzględniono innych preparatów UDCA (np. Ursocam, Ursofalk i Ursopol), które będą mogły wejść w przyszłości do wykazu leków refundowanych na zasadach zgodnych z warunkami dla leków generycznych. Zgodnie z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej, urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.<sup>3</sup> Wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika, tj. o co najmniej 25%, co jest założeniem konserwatywnym bezpiecznym z punktu widzenia płatnika publicznego.

**Tab. 11. Liczba chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym (odpłatność 30%) w scenariuszu nowym.**

Parametr	I rok	II rok
CFALD	■	■
PBC	■	■
Analiza podstawowa	■	■
CFALD	■	■
PBC	■	■
Scenariusz minimalny	■	■
CFALD	■	■
PBC	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■

CFALD - cholestazyjne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. *cystic fibrosis-associated liver disease*); PBC - pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*).

Ryc. 4. Liczba chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym (odpłatność 30%) w scenariuszu nowym – analiza podstawowa.

### 3.6 Parametry

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia preparatów kwasu ursodeoksycholowego.

W celu oszacowania zużycia leku, przyjęto schematy dawkowania zgodne z ChPL z uwzględnieniem średniej masy ciała pacjentów oszacowanej na podstawie odczytu z siatek centylowych oraz badań klinicznych.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Zgodnie z ChPL u pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Wówczas należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej produktu Proursan®, a następnie stopniowo zwiększać dawkę preparatu (co tydzień o jedną kapsułkę) do uzyskania zalecanej dawki.<sup>1</sup> W związku z tym, założenie przyjęcia przez chorych wszystkich rekomendowanych dawek UDCA (brak uwzględnienia zmniejszania dawki) oraz przyjęcia przez chorych wszystkich zaplanowanych dawek (brak uwzględnienia pominięcia dawki) powoduje przeszacowanie kosztów stosowania leku, a tym samym stanowi konserwatywne założenie analizy.

### 3.6.1 Dawkowanie

#### CFALD

Zgodnie z ChPL dzieci i młodzież z mukowiscydozą powinny stosować 20 mg/kg mc./d kwasu ursodeoksycholowego w 2-3 dawkach podzielonych. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc./d.<sup>1</sup> W związku z tym, w analizie podstawowej przyjęto dawkę 20 mg/kg mc./d, natomiast w analizie wrażliwości testowano maksymalną wartość 30 mg/kg mc./d.

Zgodnie z opinią dr n. med. Andrzeja Pogorzelskiego masa ciała pacjentów z mukowiscydozą jest stosowna do wieku – niedożywienie z powodu choroby, zwłaszcza u najmłodszych pacjentów, zdarza się obecnie coraz rzadziej.

Zgodnie z danymi zawartymi w analizie weryfikacyjnej AOTMiT choroby z mukowiscydozą żyją w Polsce średnio 20 lat.<sup>10</sup>

W analizie podstawowej przyjęto średnią masę ciała dla dzieci i młodzieży w wieku 1-20 lat na poziomie 37,9 kg (50 centyl).<sup>8,12</sup> Dla chorych w wieku 19 i 20 lat przyjęto taką samą masę ciała jak dla młodzieży w wieku 18 lat.

**Ryc. 5. Masa ciała u dzieci i młodzieży w wieku 1-20 lat na podstawie odczytu z siatek centylowych.**

Płeć	Wiek, lata	Liczebność (GUS, stan na 31.12.2014)	Masa ciała, kg (50 centyl)
dziewczynki	1	179 611	9,5
	2	188 839	12,0
	3	192 600	14,5
	4	201 490	16,5
	5	211 566	19,0
	6	210 594	21,0
	7	196 728	23,5
	8	186 670	26,0
	9	179 950	29,0
	10	173 748	33,0
	11	171 060	37,5
	12	172 556	42,0
	13	178 756	46,5
	14	183 639	50,5
	15	185 303	54,0
	16	190 279	55,5
	17	198 911	56,5

Płeć	Wiek, lata	Liczebność (GUS, stan na 31.12.2014)	Masa ciała, kg (50 centyl)
chłopcy	18	206 693	57,0
	19	213 428	57,0
	20	227 623	57,0
	1	189 643	10,5
	2	200 089	13,0
	3	204 087	15,0
	4	213 046	17,0
	5	222 072	19,0
	6	220 997	21,0
	7	207 027	24,0
	8	196 693	27,0
	9	189 136	30,0
	10	183 586	34,0
	11	179 939	38,0
	12	181 923	42,5
	13	188 132	48,0
	14	193 302	53,0
	15	194 774	58,0
	16	200 894	64,0
	17	208 684	67,0
18	217 377	68,0	
19	222 154	68,0	
20	235 794	68,0	
<b>Średnia</b>			<b>37,9</b>

W analizie wrażliwości testowano wartość 33,4 kg obliczoną na podstawie danych z badania Colombo 1996 (zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej).<sup>13,14</sup> Masę ciała pacjentów z badania Colombo 1996 oszacowano w oparciu o strukturę wieku i płci populacji tego badania (średnia wieku pacjentów otrzymujących UDCA 11,3 lat [95%CI: 9,5; 13,1], mężczyźni - 60% badanej populacji), wykorzystując siatki centylowe masy ciała w populacji polskiej<sup>12</sup> oraz uwzględniając raportowany przez Colombo i wsp. wskaźnik z-score dla masy ciała (-0,83). Oszacowana w ten sposób masa ciała pacjentów przyjmujących UDCA w badaniu Colombo wyniosła 33,4 kg [95%CI: 31,6; 48,2].

## PBC

Zgodnie z ChPL w pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby stosuje się  $14 \pm 2$  mg/kg mc. Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, produkt Prousan® należy przyjmować w dawkach podzielonych na dobę. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę wieczorem. W tabeli poniżej przedstawiono schemat zalecanego dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu początkowego stadium PBC.<sup>1</sup>

**Tab. 12. Schemat zalecanego dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu początkowego stadium PBC.<sup>1</sup>**

Masa ciała, kg	Dawka dobową, mg/kg mc.	Pierwsze 3 miesiące			Późniejsza terapia
		rano	w południe	wieczorem	wieczorem (1 x na dobę)
47 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 78	13 – 16	1	1	2	4
79 – 93	13 – 16	1	2	2	5
94 – 109	14 – 16	2	2	2	6
> 110		2	2	3	7

Nie ma ograniczeń czasowych przyjmowania produktu Prousan® w pierwotnej marskości żółciowej wątroby.<sup>1</sup>

Zgodnie z publikacją Boberg 2013 średnia masa ciała pacjentów z PBC wynosi  $66,3 \text{ kg} \pm 11,9 \text{ kg}$  (zakres: 54,4-78,2 kg).<sup>15</sup>

W analizie podstawowej uwzględniono średnią masę ciała  $66,3 \text{ kg}$  przy średnim dawkowaniu UDCA na poziomie  $14,5 \text{ mg}$  (przedział masy ciała 63-78 kg), natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano minimalną masę ciała  $54,4 \text{ kg}$  przy minimalnym dawkowaniu  $12 \text{ mg/kg mc.}$  oraz maksymalną masę ciała  $78,2 \text{ kg}$  przy maksymalnym dawkowaniu  $16 \text{ mg/kg mc.}$

### Podsumowanie

W analizie podstawowej uwzględniono średnią masę ciała  $37,9 \text{ kg}$  i dawkowanie  $20 \text{ mg/kg mc.}$  dla chorych z CFALD oraz średnią masę ciała  $66,3 \text{ kg}$  i średnie dawkowanie  $14,5 \text{ mg/kg mc.}$  dla chorych z PBC w początkowym stadium choroby.

W wariancie 4A analizy wrażliwości testowano minimalną masę ciała  $33,4 \text{ kg}$  i dawkowanie  $20 \text{ mg/kg mc.}$  dla chorych z CFALD oraz minimalną masę ciała  $54,4 \text{ kg}$  i minimalne dawkowanie  $12 \text{ mg/kg mc.}$  dla chorych z PBC w początkowym stadium choroby.

W wariancie maksymalnym analizy wrażliwości testowano średnią masę ciała  $37,9 \text{ kg}$  i maksymalne dawkowanie  $30 \text{ mg/kg mc.}$  dla chorych z CFALD oraz maksymalną masę

ciała 78,2 kg i maksymalne dawkowanie 16 mg/kg mc. dla chorych z PBC w początkowym stadium choroby.

**Tab. 13. Podsumowanie dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w analizowanych wskazaniach.**

Wskazanie	BC		SA 4A		SA 4B	
	Masa ciała	Dawka dobowa	Masa ciała	Dawka dobowa	Masa ciała	Dawka dobowa
CFALD	37,9 kg	20 mg/kg mc.	33,4 kg	20 mg/kg mc.	37,9 kg	30 mg/kg mc.
PBC	66,3 kg	14,5 mg/kg mc.	54,4 kg	12 mg/kg mc.	78,2 kg	16 mg/kg mc.

BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); CFALD – cholestazyjne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. *cystic fibrosis-associated liver disease*); PBC – pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*); SA – analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*).

**Tab. 14. Przepisana dawka dobowa (PDD, mg/d) kwasu ursodeoksycholowego w analizowanych wskazaniach.**

Wskazanie	BC	SA 4A	SA 4B
CFALD	757	668	1 136
PBC	961	653	1 251

BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); CFALD – cholestazyjne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. *cystic fibrosis-associated liver disease*); PBC – pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*); SA – analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*).

## 3.6.2 Koszty

### 3.6.2.1 Koszt kwasu ursodeoksycholowego w scenariuszu istniejącym

Obecnie w aptece dostępne są 4 preparaty zawierające kwas ursodeoksycholowy: Proursan, Ursocam, Ursofalk i Ursopol.

Wskazania rejestracyjne preparatów Ursocam, Ursofalk i Ursopol obejmują:

- rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana;
- leczenie objawowe pierwotnej marskości żółciowej wątroby, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby.<sup>16,17,18</sup>

Preparat Ursofalk dodatkowo zarejestrowany jest w leczeniu zaburzeń dotyczących wątroby i dróg żółciowych w przebiegu zwłóknienia torbielowatego (mukowiscydozy) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat.<sup>17</sup>

W związku z powyższym przyjęto, że w CFALD stosowany jest Proursan i Ursofalk, natomiast w PBC wszystkie 4 preparaty, tj. Proursan, Ursocam, Ursofalk i Ursopol. Udział w rynku poszczególnych preparatów kwasu ursodeoksycholowego przyjęto na

podstawie sprzedanych opakowań w 2014 roku (dane Wnioskodawcy). Koszt poszczególnych opakowań przyjęto zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej.<sup>19</sup>

**Tab. 15. Preparaty stosowane obecnie w analizowanych wskazaniach z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący).**

Preparat	Dawka	Opakowanie	Zawartość opakowania	Liczba opakowań	Liczba mg	Udział w rynku	Cena detaliczna, PLN
Prousan	250 mg	100 kaps.	25 000	93 155	2 328 875 000	50%	142,73
Prousan	250 mg	50 kaps.	12 500	40 375	504 687 500	11%	77,61
Ursocam	250 mg	100 tabl.	25 000	3 968	99 200 000	2%	144,59
Ursocam	250 mg	25 tabl.	6 250	5 422	33 887 500	1%	42,04
Ursofalk	250 mg	100 kaps.	25 000	44 110	1 102 750 000	24%	151,68
Ursofalk	500 mg	50 tabl.	25 000	16 184	404 600 000	9%	147,08
Ursofalk	50 mg/ml	250 ml	12 500	2 034	25 425 000	1%	155,18
Ursopol	150 mg	20 kaps.	3 000	2 320	6 960 000	0%	92,47
Ursopol	150 mg	50 kaps.	7 500	5 034	37 755 000	1%	173,16
Ursopol	300 mg	50 kaps.	15 000	4 770	71 550 000	2%	203,43

W leczeniu CFALD uwzględniono preparaty Prousan i Ursofalk – średni koszt za PDD wynosi 0 PLN z perspektywy NFZ i 4,48 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

**Tab. 16. Dzienny koszt terapii preparatami stosowanymi obecnie w CFALD z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący).**

Preparat	Zawartość opakowania, mg	PDD, mg	Liczba PDD w opak.	Udział w rynku	Koszt NFZ, PLN/DDD	Koszt NFZ+pacjent, PLN/DDD
Prousan	25 000	757	33,0	53%	0,00	4,32
Prousan	12 500	757	16,5	12%	0,00	4,70
Ursofalk	25 000	757	33,0	25%	0,00	4,60
Ursofalk	25 000	757	33,0	9%	0,00	4,46
Ursofalk	12 500	757	16,5	1%	0,00	9,40
Średnia					0,00	4,48

W leczeniu PBC uwzględniono preparaty Prousan, Ursocam, Ursofalk i Ursopol – średni koszt za PDD wynosi 0 PLN z perspektywy NFZ i 5,97 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

**Tab. 17. Dzienny koszt terapii preparatami stosowanymi obecnie w PBC z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący).**

Preparat	Zawartość opakowania, mg	PDD, mg	Liczba PDD w opak.	Udział w rynku	Koszt NFZ, PLN/DDD	Koszt NFZ+pacjent, PLN/DDD
Proursan	25 000	961	26,0	50%	0,00	5,49
Proursan	12 500	961	13,0	11%	0,00	5,97
Ursocam	25 000	961	26,0	2%	0,00	5,56
Ursocam	6 250	961	6,5	1%	0,00	6,47
Ursofalk	25 000	961	26,0	24%	0,00	5,83
Ursofalk	25 000	961	26,0	9%	0,00	5,66
Ursofalk	12 500	961	13,0	1%	0,00	11,93
Ursopol	3 000	961	3,1	0%	0,00	29,63
Ursopol	7 500	961	7,8	1%	0,00	22,20
Ursopol	15 000	961	15,6	2%	0,00	13,04
Średnia					0,00	5,97

W scenariuszu istniejącym cały koszt zakupu preparatów UDCA ponosi pacjent (brak refundacji UDCA przez NFZ) – 4,48 PLN/PDD w przypadku CFALD i 5,97 PLN/PDD w przypadku PBC w początkowym stadium choroby.

**Tab. 18. Dzienny koszt terapii preparatami stosowanymi obecnie w CFALD i PBC z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący) – podsumowanie.**

Wskazanie	Koszt NFZ, PLN/DDD	Koszt NFZ+pacjent, PLN/DDD
CFALD	0,00	4,48
PBC	0,00	5,97

### 3.6.2.2 Koszt kwasu ursodeoksycholowego w scenariuszu nowym

Urzędową cenę zbytu kwasu ursodeoksycholowego (Proursan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD) w scenariuszu nowym przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie

[REDACTED]

Przy odpłatności [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).



Poniżej przedstawiono koszty związane z zakupem opakowania preparatu Poursan® w scenariuszu nowym.

**Tab. 19. Wysokość refundacji preparatu Poursan® (kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD).**

Parametr	Wartość	Komentarz
cena zbytu netto, PLN	██████████	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN	██████████	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN	██████████	z marżą hurtową 5%
cena detaliczna, PLN	██████████	z marżą detaliczną
limit finansowania, PLN	██████████	-
dopłata chorego, PLN	██████████	██████████
koszt NFZ, PLN	██████████	██████████

Po uwzględnieniu dawkowania (patrz rozdz. 3.6.1) dobowy koszt terapii preparatem Poursan wynosi ██████████ - patrz tabela poniżej.

**Tab. 20. Dzienny koszt terapii preparatem Poursan® (kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD).**

Wskazanie	Zawartość opakowania, mg	PDD, mg	Liczba PDD w opak.	Koszt NFZ, PLN/DDD	Koszt NFZ+pacjent, PLN/DDD
CFALD	22 500	757	29,7	██████████	██████████
PBC	22 500	961	23,4	██████████	██████████

### 3.6.3 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.<sup>11</sup>


### 3.6.4 Współczynnik *compliance*

Przyjęto, że pacjenci przyjmują 100% dawki przewidywanej w leczeniu.

### 3.6.5 Analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów:

- odsetek pacjentów z PBC w początkowym stadium;

- 
- 
- wysycenie rynku UDCA;
  - masa ciała i dawkowanie leku.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem testowanym zmienionym w ustalonym zakresie (patrz poniższa tabela), pozostałe parametry pozostały na poziomie wartości przyjętych w scenariuszu podstawowym analizy.

**Tab. 21. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy.**

SA	Parametr	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
		Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
1A	% pacjentów z PBC w początkowym stadium	█	opinia eksperta	█	-10%, zał. arbitralne
1B		█		+10%, zał. arbitralne	
2A	wysycenie rynku UDCA w scenariuszu istniejącym	█	dane Wnioskodawcy, opinia ekspertów, GUS <sup>8</sup> , AOTMiT <sup>9,10</sup>	█	dane Wnioskodawcy, opinia ekspertów, GUS <sup>8</sup> , AOTMiT <sup>9,10</sup>
2B		█			
3A	wysycenie rynku UDCA w scenariuszu nowym	█	dane Wnioskodawcy	█	-10%, zał. arbitralne
3B		█		+10%, zał. arbitralne	
4A	masa ciała i dawkowanie	37,9 kg i 20 mg/kg mc. (CFALD)	siatki centylowe <sup>12</sup> , ChPL <sup>1</sup>	33,4 kg i 20 mg/kg mc. (CFALD)	Colombo 1996 <sup>13</sup> , ChPL <sup>1</sup>
		66,3 kg i 14,5 mg/kg mc. (PBC)	Boberg 2013 <sup>15</sup> , ChPL <sup>1</sup>	54,4 kg i 12 mg/kg mc. (PBC)	Boberg 2013 <sup>15</sup> , ChPL <sup>1</sup>
4B				37,9 kg i 30 mg/kg mc. (CFALD)	siatki centylowe <sup>12</sup> , ChPL <sup>1</sup>
				78,2 kg i 16 mg/kg mc. (PBC)	Boberg 2013 <sup>15</sup> , ChPL <sup>1</sup>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CFALD - cholestazyjne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. *cystic fibrosis-associated liver disease*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; GUS – Główny Urząd Statystyczny; PBC - pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*); UDCA – kwas ursodeoksycholowy.

### 3.6.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie opinii ekspertów: [REDACTED] danych GUS<sup>8</sup> oraz AOTMiT<sup>10</sup> – [REDACTED]
- w scenariuszu istniejącym założono stosowanie obecnie dostępnych w aptece preparatów UDCA z odpłatnością 100% - preparaty Proursan i Ursofalk w CFALD (zgodnie z ChPL Ursocam i Ursopol nie są zarejestrowane w leczeniu CFALD) oraz Proursan, Ursocam, Ursofalk i Ursopol w PBC;<sup>16,17,18,19</sup>
- w scenariuszu nowym założono stosowanie wyłącznie preparatu Proursan<sup>®</sup> z odpłatnością [REDACTED] - mając na uwadze prawdopodobne wprowadzenie pozostałych preparatów UDCA do wykazu leków refundowanych, jako odpowiedników leku Proursan<sup>®</sup>, jest to założenie konserwatywne, bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego;
- wysycenie rynku UDCA w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie rocznej liczebności populacji, w której UDCA jest obecnie stosowany (dane Wnioskodawcy) w stosunku do rocznej liczebności populacji, w której UDCA może być zastosowany (opinie ekspertów, dane GUS<sup>8</sup> i AOTMiT<sup>9,10</sup>) na 50%;  
[REDACTED] wysycenie rynku UDCA w scenariuszu nowym przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na [REDACTED]
- dawki dobowe w zależności od wskazania oszacowano przyjmując schematy dawkowania zgodne z ChPL<sup>1</sup> oraz masę ciała na podstawie odczytu z siatek centylogowych<sup>12</sup> (CFALD) oraz badania Boberg 2013<sup>15</sup> (PBC) – 757 mg/d w CFALD i 961 mg/d w PBC;  
[REDACTED] w analizie uwzględniono koszty nabycia UDCA zgodnie z danymi Indeksu Leków Medycyny Praktycznej<sup>19</sup> po uwzględnieniu w rynku poszczególnych opakowań (scenariusz istniejący: 0 PLN [CFALD] i 0 PLN [PBC] oraz 4,48 PLN [CFALD] i 5,97 PLN [PBC]) oraz danymi Wnioskodawcy [REDACTED]  
[REDACTED]
- przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 22. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.**

Parametr	Wartość	Źródło danych
Liczebność populacji docelowej, I i II rok analizy		
CFALD	■	AOTMiT <sup>10</sup> , opinia eksperta
PBC	■	GUS <sup>8</sup> , opinia eksperta
Wysycenie rynku UDCA, %, I i II rok analizy		
scenariusz istniejący	■	dane Wnioskodawcy, opinia ekspertów, GUS <sup>8</sup> , AOTMiT <sup>9,10</sup>
scenariusz nowy	■	dane Wnioskodawcy
PDD (masa ciała, kg; dawkowanie, mg/kg mc./d)		
CFALD	757 (37,9; 20)	AOTMiT <sup>10</sup> , siatki centylowe <sup>12</sup> , ChPL <sup>1</sup>
PBC	961 (66,3; 14,5)	Boberg 2013 <sup>15</sup> , ChPL <sup>1</sup>
Koszty zakupu leków, scenariusz istniejący, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/PDD		
CFALD (Prousan [100 i 50 kaps.], Ursofalk)	0,00/4,48	Indeks Leków Medycyny Praktycznej <sup>19</sup> , dane Wnioskodawcy
PBC (Prousan [100 i 50 kaps.], Ursocam, Ursofalk, Ursopol)	0,00/5,97	Indeks Leków Medycyny Praktycznej <sup>19</sup> , dane Wnioskodawcy
Koszty zakupu leków, scenariusz nowy, perspektywa NFZ/NFZ + pacjent, PLN/PDD		
CFALD (Prousan [90 kaps.])	■	dane Wnioskodawcy
PBC (Prousan [90 kaps.])	■	dane Wnioskodawcy

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CFALD - cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. *cystic fibrosis-associated liver disease*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; GUS – Główny Urząd Statystyczny; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; PBC - pierwotna marskość żółciowa wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*); UDCA – kwas ursodeoksycholowy.

### **3.7 Oszacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ**

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać 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.<sup>7</sup>

Kwas ursodeoksycholowy aktualnie nie jest finansowany przez NFZ (pacjent ponosi cały koszt leku), w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wynoszą 0 PLN, w tym stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii - 0 PLN.

### **3.8 Wyniki analizy wpływu na budżet**

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania ze środków publicznych kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby w 2 kolejnych latach z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (analiza podstawowa - patrz rozdz. 3.8.1) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (analiza podstawowa - patrz rozdz. 3.8.2).

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (patrz rozdz. 3.8.1.1 i 3.8.2.1). Pozostałe parametry testowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 3.8.1.2 i 3.8.2.2).

#### **3.8.1 Perspektywa NFZ**

##### CFALD

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 0 PLN w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych preparatem Proursan® wyniosą 396,5 tys. PLN i 446,0 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w analizowanym wskazaniu wyniosą 396,5 tys. PLN i 446,0 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

## PBC

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 0 PLN w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych preparatem Prousan® wyniosą 7,3 mln PLN i 8,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Prousan® w analizowanym wskazaniu wyniosą 7,3 mln PLN i 8,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

## CFALD i PBC łącznie

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 0 PLN w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych preparatem Prousan® wyniosą 7,7 mln PLN i 8,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

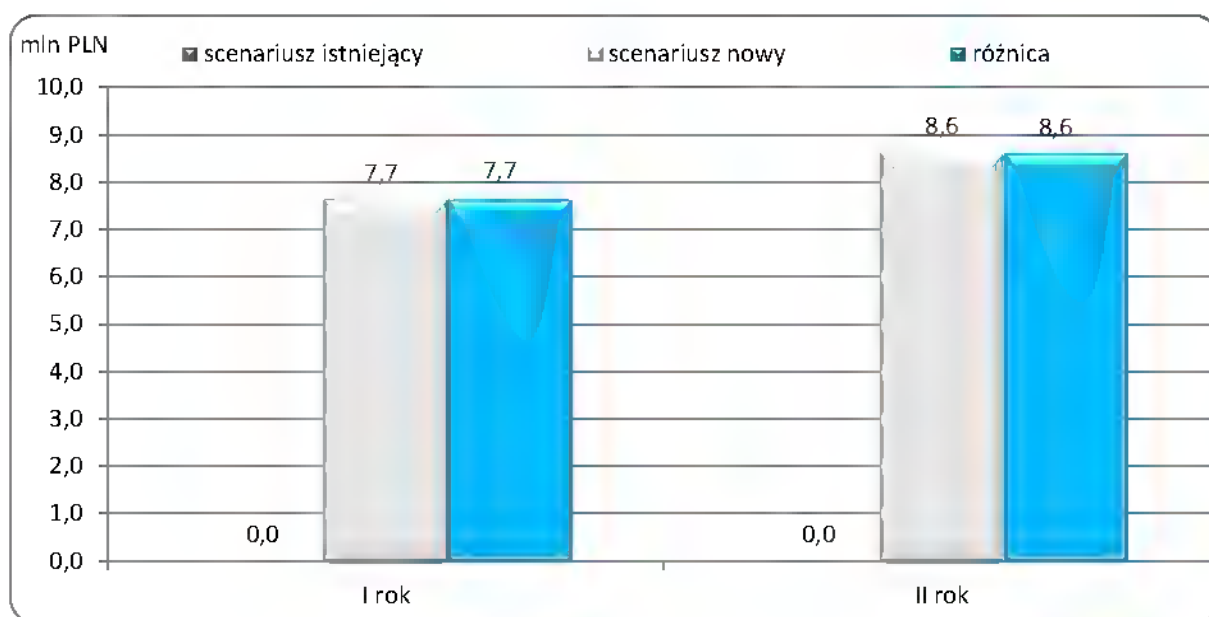
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Prousan® w analizowanych wskazaniach wyniosą 7,7 mln PLN i 8,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa.**

	I rok	II rok
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>		
CFALD, PLN	0	0
PBC, PLN	0	0
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>		
CFALD, PLN	396 452	446 008
PBC, PLN	7 260 546	8 168 115
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>7 656 998</b>	<b>8 614 123</b>
<b>RÓŻNICA</b>		
CFALD, PLN	396 452	446 008
PBC, PLN	7 260 546	8 168 115
<b>ŁĄCZNA RÓŻNICA, PLN</b>	<b>7 656 998</b>	<b>8 614 123</b>

Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa.



### 3.8.1.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego

#### CFALD

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 240,7 tys. PLN i 270,8 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 552,2 mln PLN i 621,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### PBC

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 4,8 mln PLN i 5,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 9,7 mln PLN i 10,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### CFALD i PBC łącznie

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 5,1 mln PLN i 5,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.



Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Prousan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 10,2 mln PLN i 11,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

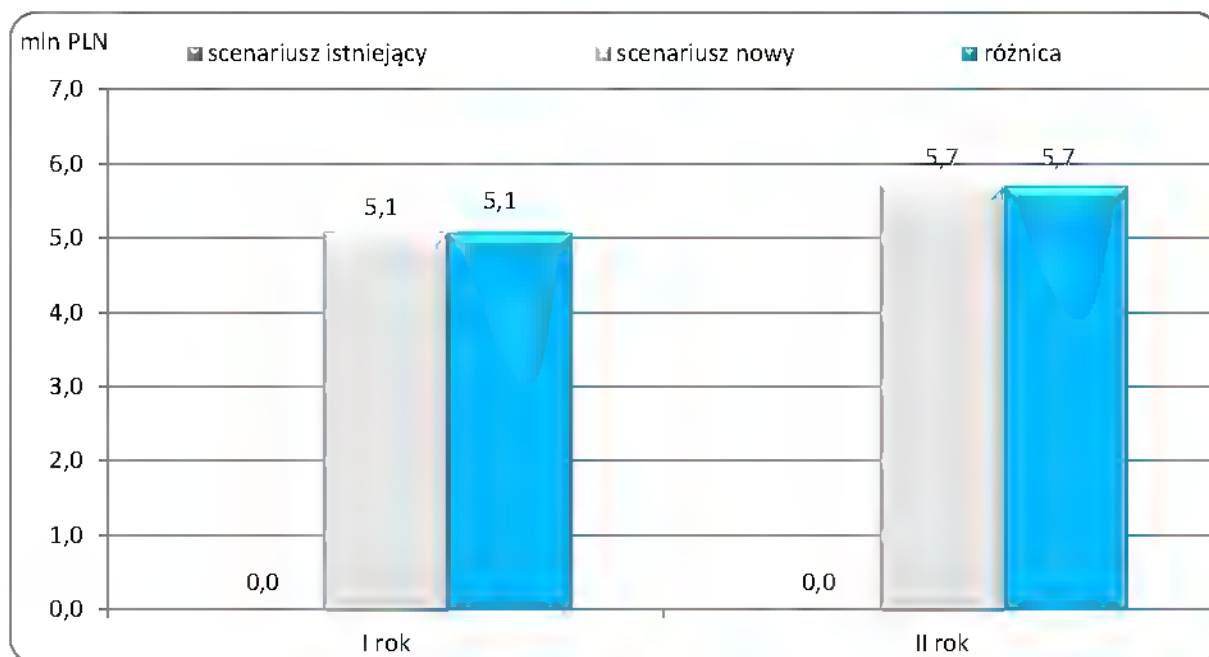
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 34% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny.**

	I rok	II rok
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>		
CFALD, PLN	0	0
PBC, PLN	0	0
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>		
CFALD, PLN	240 703	270 791
PBC, PLN	4 840 364	5 445 410
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>5 081 067</b>	<b>5 716 201</b>
<b>RÓŻNICA</b>		
CFALD, PLN	240 703	270 791
PBC, PLN	4 840 364	5 445 410
<b>ŁĄCZNA RÓŻNICA, PLN</b>	<b>5 081 067</b>	<b>5 716 201</b>

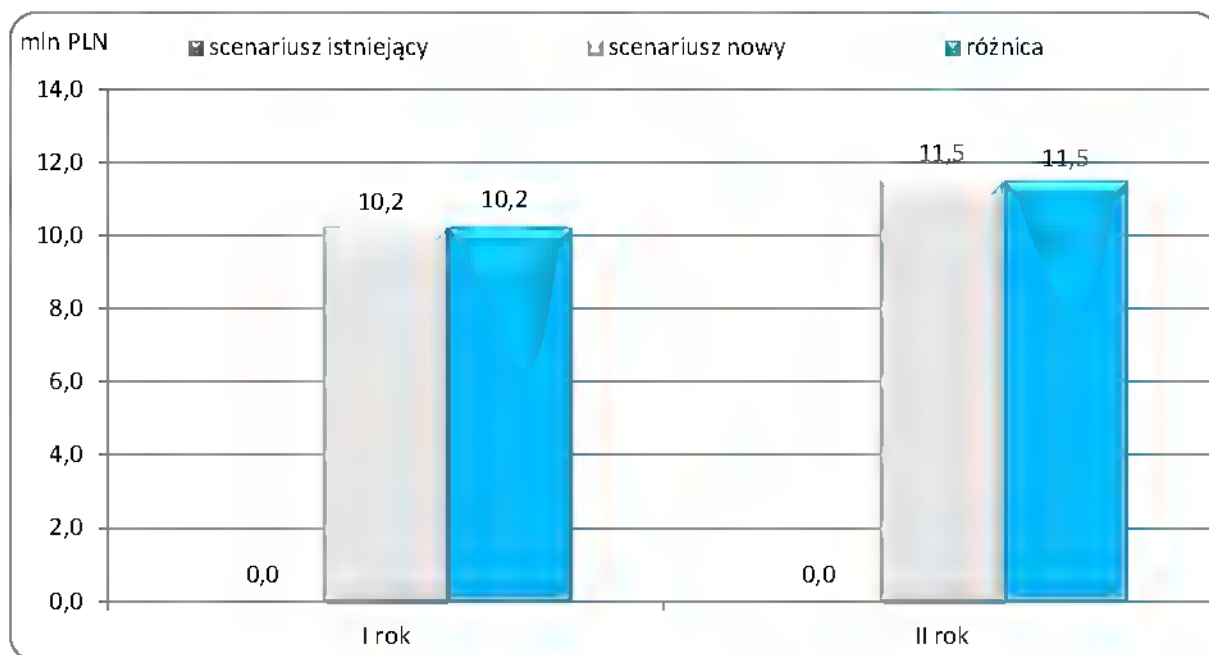
**Ryc. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny.**



**Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny.**

	I rok	II rok
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>		
CFALD, PLN	0	0
PBC, PLN	0	0
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>		
CFALD, PLN	552 201	621 226
PBC, PLN	9 680 729	10 890 820
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>10 232 930</b>	<b>11 512 046</b>
<b>RÓŻNICA</b>		
CFALD, PLN	552 201	621 226
PBC, PLN	9 680 729	10 890 820
<b>ŁĄCZNA RÓŻNICA, PLN</b>	<b>10 232 930</b>	<b>11 512 046</b>

**Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny.**



### 3.8.1.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.5. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania UDCA w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana PDD (odchylenie o 31% względem scenariusza podstawowego). Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 4A, zgodnie z którym przyjęto minimalną PDD – 5,3 mln PLN i 5,9 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariantcie 4B, zgodnie z którym przyjęto maksymalną PDD – 10,0 mln PLN i 11,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zmniejszenie i zwiększenie odsetka chorych w początkowym stadium PBC o 10% spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 14% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmiana udziału w rynku UDCA w scenariuszu istniejącym spowodowała brak zmiany dodatkowych obciążeń budżetowych, ponieważ NFZ obecnie nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem UDCA przez pacjentów.

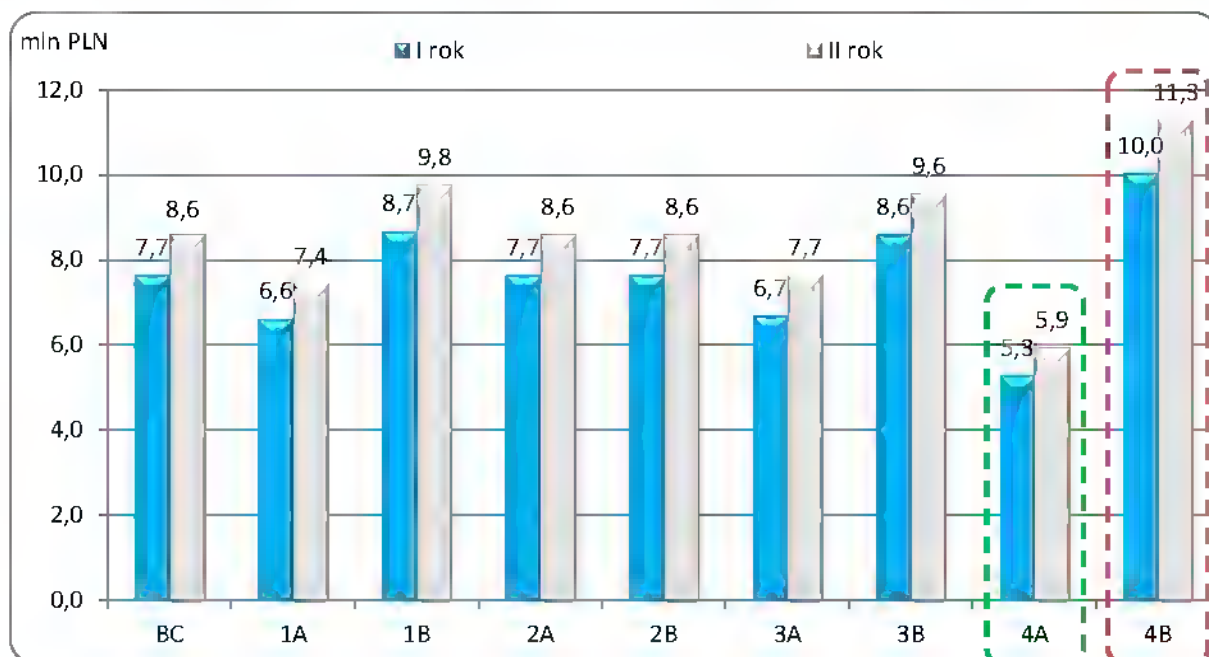
Zmniejszenie i zwiększenie udziału w rynku UDCA w scenariuszu nowym o 10% spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń

budżetowych o 13% w I roku i 11% w II roku w porównaniu do scenariusza podstawowego.

**Tab. 26. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości.**

Scenariusz	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	7 656 998	-	8 614 123	-
1A	6 619 777	-14%	7 447 250	-14%
1B	8 694 219	14%	9 780 997	14%
2A	7 656 998	0%	8 614 123	0%
2B	7 656 998	0%	8 614 123	0%
3A	6 699 874	-13%	7 656 998	-11%
3B	8 614 123	13%	9 571 248	11%
4A	5 279 872	-31%	5 939 856	-31%
4B	10 044 302	31%	11 299 839	31%

**Ryc. 9. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości.**



### **3.8.2 Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta**

#### CFALD

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 343,5 tys. PLN w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych preparatem Proursan® wyniosą 566,4 tys. PLN i 637,2 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w analizowanym wskazaniu wyniosą 222,9 tys. PLN i 293,7 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### PBC

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 6,6 mln PLN w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych preparatem Proursan® wyniosą 10,4 mln PLN i 11,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w analizowanym wskazaniu wyniosą 3,8 mln PLN i 5,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### CFALD i PBC łącznie

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą 7,0 mln PLN w I i II roku analizy.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych preparatem Proursan® wyniosą 10,9 mln PLN i 12,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

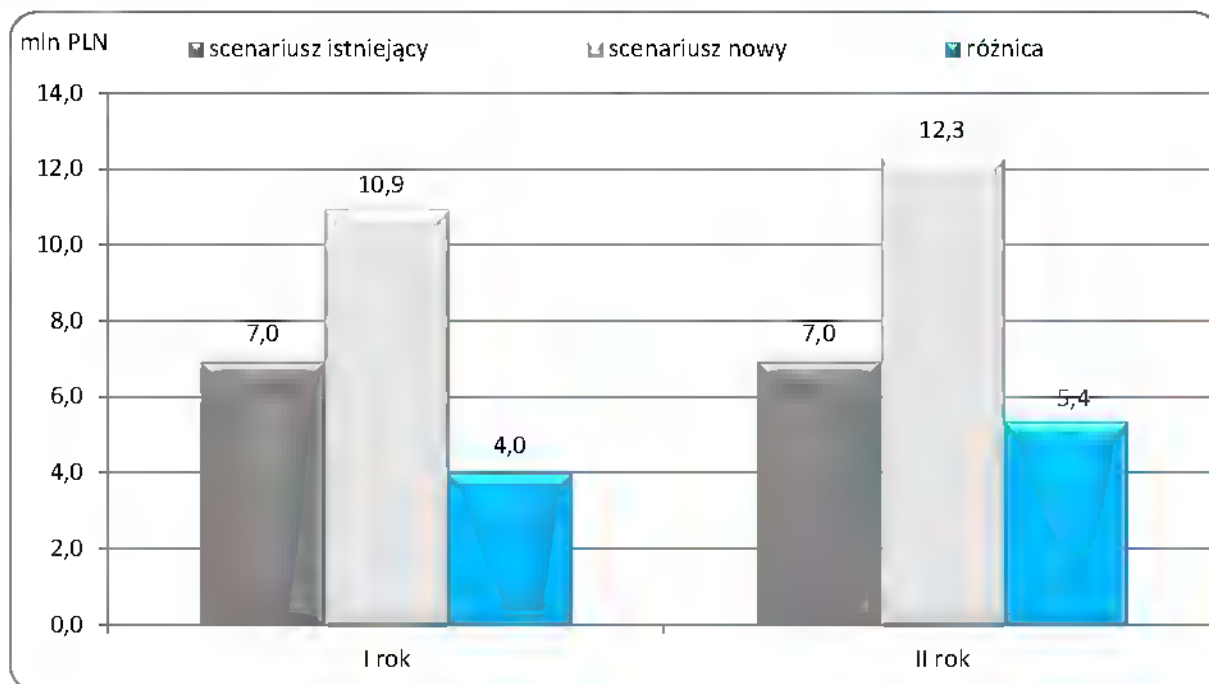
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w analizowanych wskazaniach wyniosą 4,0 mln PLN i 5,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa.**

	I rok	II rok
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>		
CFALD, PLN	343 508	343 508
PBC, PLN	6 609 957	6 609 957
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>6 953 464</b>	<b>6 953 464</b>
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>		
CFALD, PLN	566 378	637 175
PBC, PLN	10 372 533	11 669 100
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>10 938 911</b>	<b>12 306 275</b>
<b>RÓŻNICA</b>		
CFALD, PLN	222 870	293 667
PBC, PLN	3 762 577	5 059 144
<b>ŁĄCZNA RÓŻNICA, PLN</b>	<b>3 985 447</b>	<b>5 352 811</b>

**Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa.**



### **3.8.2.1 Analiza scenariusza minimalnego i maksymalnego**

#### **CFALD**

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 135,3 tys. PLN i 178,3 tys. PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 310,4 mln PLN i 409,0 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### **PBC**

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 2,5 mln PLN i 3,4 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 5,0 mln PLN i 6,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

#### **CFALD i PBC łącznie**

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu minimalnym oszacowano na 2,6 mln PLN i 3,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w docelowej populacji chorych w scenariuszu maksymalnym oszacowano na 5,3 mln PLN i 7,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

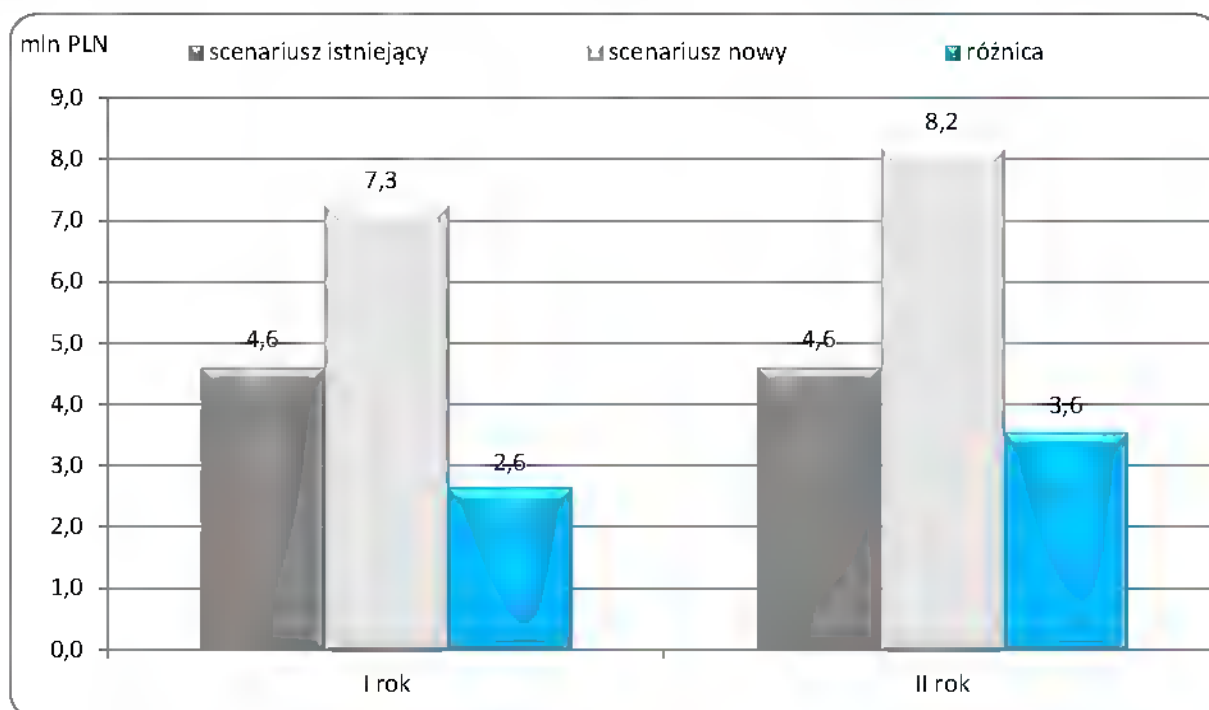
Zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 34% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

**Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny.**

	I rok	II rok
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>		
CFALD, PLN	208 558	208 558
PBC, PLN	4 406 638	4 406 638
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>4 615 196</b>	<b>4 615 196</b>
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>		
CFALD, PLN	343 872	386 856
PBC, PLN	6 915 022	7 779 400
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>7 258 894</b>	<b>8 166 256</b>
<b>RÓŻNICA</b>		
CFALD, PLN	135 314	178 298
PBC, PLN	2 508 385	3 372 762
<b>ŁĄCZNA RÓŻNICA, PLN</b>	<b>2 643 699</b>	<b>3 551 060</b>

**Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny.**

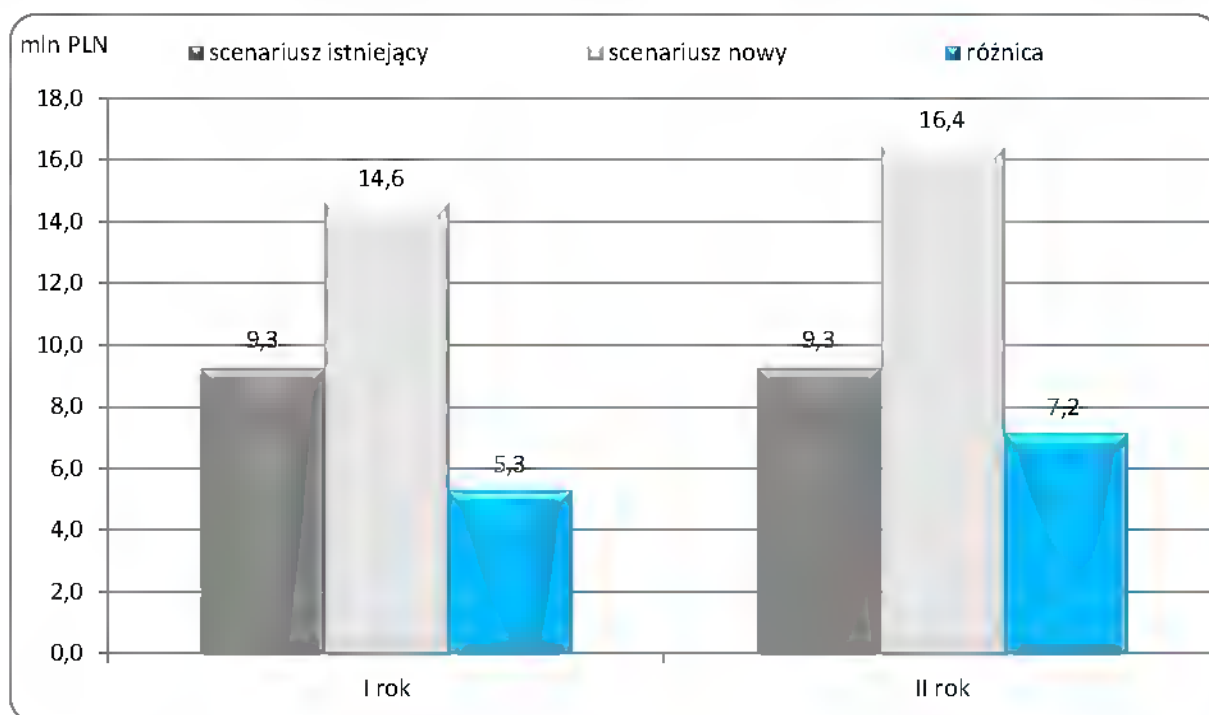




**Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny.**

	I rok	II rok
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>		
CFALD, PLN	478 457	478 457
PBC, PLN	8 813 275	8 813 275
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>9 291 732</b>	<b>9 291 732</b>
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>		
CFALD, PLN	788 883	887 494
PBC, PLN	13 830 045	15 558 800
<b>ŁĄCZNY KOSZT SCENARIUSZA, PLN</b>	<b>14 618 928</b>	<b>16 446 294</b>
<b>RÓŻNICA</b>		
CFALD, PLN	310 426	409 037
PBC, PLN	5 016 769	6 745 525
<b>ŁĄCZNA RÓŻNICA, PLN</b>	<b>5 327 196</b>	<b>7 154 561</b>

**Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny.**



### 3.8.2.2 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów – opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.6.5. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania UDCA w docelowej populacji chorych związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi.

Największy wpływ na oszacowania miała zmiana udziału w rynku UDCA w scenariuszu istniejącym (odchylenie o 70% w I roku i 52% w II roku względem scenariusza podstawowego). Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie 2B, zgodnie z którym przyjęto 70% udział UDCA – 1,2 mln PLN i 2,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w wariancie 2A, zgodnie z którym przyjęto 30% udział UDCA – 6,8 mln PLN i 8,1 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zmniejszenie i zwiększenie odsetka chorych w początkowym stadium PBC o 10% spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 13% w I roku i 14% w II roku w porównaniu do scenariusza podstawowego.

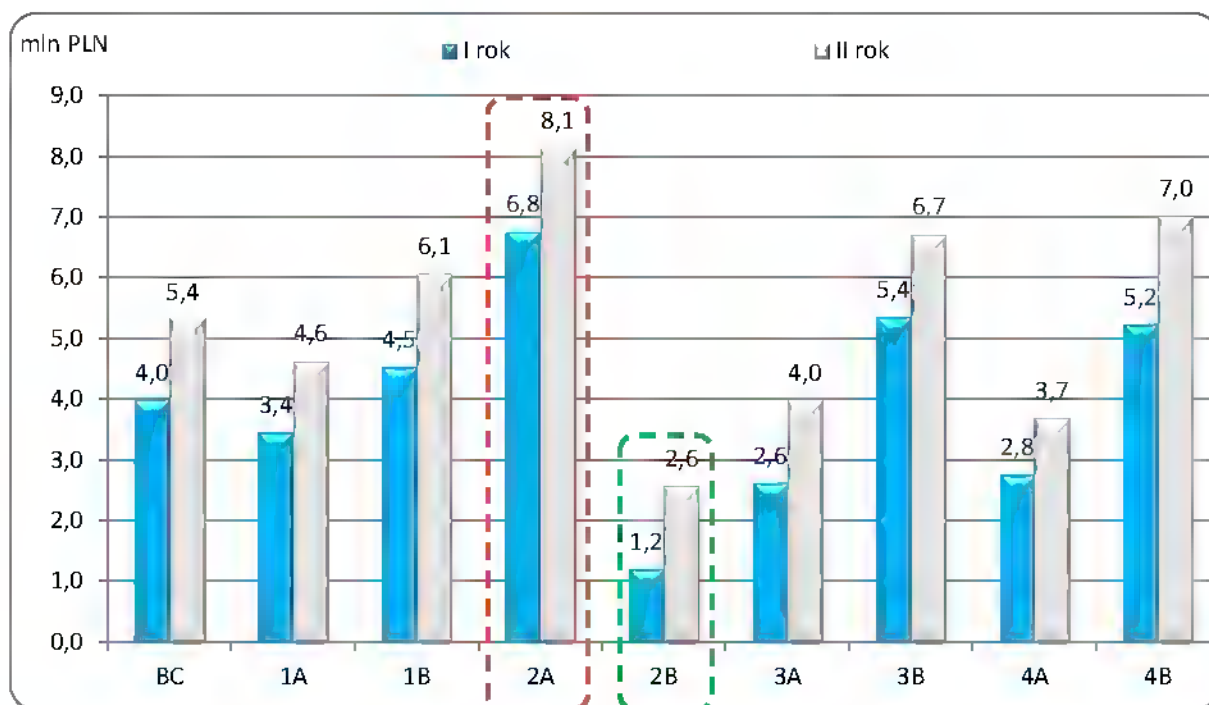
Zmniejszenie i zwiększenie udziału w rynku UDCA w scenariuszu nowym o 10% spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 34% w I roku i 26% w II roku w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Zmniejszenie i zwiększenie PDD spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 31% w porównaniu do scenariusza podstawowego.

**Tab. 30. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości.**

Scenariusz	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	3 985 447	-	5 352 811	-
1A	3 447 936	-13%	4 630 076	-14%
1B	4 522 958	13%	6 075 546	14%
2A	6 766 833	70%	8 134 197	52%
2B	1 204 061	-70%	2 571 425	-52%
3A	2 618 083	-34%	3 985 447	-26%
3B	5 352 811	34%	6 720 175	26%
4A	2 751 510	-31%	3 694 374	-31%
4B	5 231 311	31%	7 024 992	31%

**Ryc. 13. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości.**



## 4 Analiza racjonalizacyjna

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122 poz. 696), analiza racjonalizacyjna powinna być przedkładana w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.<sup>3</sup> Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby związane jest z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną - patrz osobny dokument: [REDACTED]

[REDACTED] Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, lipiec 2015.

## **5 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych**

Wprowadzenie finansowania ze środków publicznych kwasu ursodeoksycholowego (Poursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby nie wpłynie negatywnie na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

Lek jest aktualnie stosowany i ma ugruntowaną pozycję – blisko 20 lat doświadczeń (data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatów zawierających UDCA: 27.11.1996 r.).

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1 wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.<sup>2</sup>

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem kwasu ursodeoksycholowego, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

## 6 Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowane jest finansowanie kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania kwasu ursodeoksycholowego w analizowanym wskazaniu.

Jak każde leczenie, również terapia kwasem ursodeoksycholowym może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla pacjenta o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<sup>1</sup>

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty.

Poprzez wprowadzenie finansowania kwasu ursodeoksycholowego w analizowanym wskazaniu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający ze zwiększonego dostępu do skutecznej i rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, Polską Grupę Roboczą Mukowiscydozy oraz Sekcję Hepatologiczną Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii) oraz agencje oceny technologii medycznych (w tym *Scottish Medicines Consortium* i *Haute Autorité de Santé*) opcji terapeutycznej. Głównym czynnikiem zwiększonego dostępu jest znaczna redukcja obciążeń finansowych chorych, którzy aktualnie w pełni finansują zakup UDCA w chorobach przewlekłych jakimi są mukowiscydoza i PBC.

Proponowana technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej skutecznej opcji terapeutycznej.

W przypadku chorych z mukowiscydozą wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest szersza niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (nie uwzględniono ograniczeń wiekowych). Celem jest zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym, niezależnie od bariery wieku, która nie ma wprost uzasadnienia w zidentyfikowanych badaniach klinicznych (patrz Analiza kliniczna).

W aneksie przedstawiono zestawienie możliwego wpływu wprowadzenia refundacji kwasu ursodeoksycholowego na kwestie etyczne i społeczne wskazane w Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).<sup>11</sup>

## 7 Dyskusja i ograniczenia

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania kwasu ursodeoksycholowego (Prousan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (współpłacenie za kwas ursodeoksycholowy).

Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku oszacowano na podstawie opinii ekspertów: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] danych GUS<sup>8</sup> oraz AOTMiT<sup>10</sup> – [REDAKTOWANE] w początkowym stadium. Wykonanie analizy w oparciu o opinie ekspertów daje możliwość wiarygodnego określenia parametrów i ich wartości, odpowiadających aktualnej praktyce klinicznej.

Wyniki przedstawiono w postaci całkowitych wydatków związanych z obecnym stosowaniem preparatów kwasu ursodeoksycholowego dostępnych w aptece z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący) oraz spodziewanych wydatków związanych z wprowadzeniem finansowania preparatu Prousan® (scenariusz nowy). W scenariuszu nowym nie uwzględniono innych preparatów UDCA (np. Ursocam, Ursofalk i Ursopol), które będą mogły wejść w przyszłości do wykazu leków refundowanych na zasadach zgodnych z warunkami dla leków generycznych. Zgodnie z art. 13 pkt. 6 ustawy refundacyjnej, urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.<sup>3</sup> Wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika, tj. o co najmniej 25%, co jest założeniem konserwatywnym, bezpiecznym z punktu widzenia płatnika publicznego.

Mając na uwadze dotychczasowe stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (rozdz. 3.2.3) oraz 2-letni okres obowiązywania decyzji refundacyjnej, w analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy analizy zakładając, że będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania kwasu ursodeoksycholowego w ramach wykazu leków refundowanych we wnioskowanych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako termin wprowadzenia refundacji przyjęto początek 2016 roku. Rozważany horyzont obejmuje zatem okres od początku stycznia 2016 r. do końca grudnia 2017 roku.

[REDACTED]

---

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia preparatów kwasu ursodeoksycholowego.

Dawkowanie leku przyjęto zgodnie z ChPL<sup>1</sup> z uwzględnieniem średniej masy ciała pacjentów oszacowanej na podstawie odczytu z siatek centylowych oraz badań klinicznych.<sup>12,13,15</sup>

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym. Zgodnie z ChPL u pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Wówczas należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej produktu Proursan®, a następnie stopniowo zwiększać dawkę preparatu (co tydzień o jedną kapsułkę) do uzyskania zalecanej dawki.<sup>1</sup> W związku z tym, założenie przyjęcia przez chorych wszystkich rekomendowanych dawek UDCA (brak uwzględnienia zmniejszania dawki) oraz przyjęcia przez chorych wszystkich zaplanowanych dawek (brak uwzględnienia pominięcia dawki) powoduje przeszacowanie kosztów stosowania leku, a tym samym stanowi konserwatywne założenie analizy.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Urzędową cenę zbytu kwasu ursodeoksycholowego (Proursan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD) we wnioskowanych wskazaniach przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

W analizie podstawowej przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania kwasu ursodeoksycholowego w analizowanych wskazaniach wyniosą 7,7 mln PLN i 8,6 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy, w tym 396,5 tys. PLN i 446,0 tys. PLN w CFALD oraz 7,3 mln PLN i 8,2 mln PLN w PBC.

Niepewne parametry dotyczące liczebności docelowej populacji chorych w kolejnych latach testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Zmiana



liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym spowodowała odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 34% w porównaniu do scenariusza podstawowego. Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w scenariuszu minimalnym – 5,1 mln PLN i 5,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy. Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w scenariuszu maksymalnym – 10,2 mln PLN i 11,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów, jakimi są odsetek pacjentów w początkowym stadium PBC, wysycenie rynku UDCA oraz masa ciała i dawkowanie leku, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Największy wpływ na oszacowania analizy wrażliwości miała zmiana PDD - odchylenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 31% względem scenariusza podstawowego.

Zmniejszenie i zwiększenie odsetka chorych w początkowym stadium PBC o 10% spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 14% w porównaniu do scenariusza podstawowego.


Zmiana wysycenia rynku UDCA w scenariuszu istniejącym spowodowała brak zmiany dodatkowych obciążeń budżetowych, ponieważ NFZ obecnie nie ponosi żadnych kosztów związanych ze stosowaniem UDCA przez pacjentów (w przypadku perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oszacowano zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 70% w I roku i 52% w II roku w porównaniu do scenariusza podstawowego).

Zmniejszenie i zwiększenie wysycenia rynku UDCA w scenariuszu nowym o 10% spowodowało odpowiednio zmniejszenie i zwiększenie dodatkowych obciążeń budżetowych o 13% w I roku i 11% w II roku w porównaniu do scenariusza podstawowego.

Pomimo niepewności oszacowań, wyniki wszystkich wariantów są zgodne i wskazują na dodatkowe obciążenia dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku wprowadzenia finansowania kwasu ursodeoksycholowego.

Zgodnie z założeniami analizy podstawowej roczny koszt terapii kwasem ursodeoksycholowym obecnie wynosi [REDAKTOWANE] dla pacjenta z PBC w początkowym stadium choroby. W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Proursan® roczny koszt terapii dla pacjenta wyniesie odpowiednio [REDAKTOWANE], tj. ok. 30% obecnie ponoszonych kosztów.

Zwiększony ze względów finansowych dostęp do terapii spowoduje wzrost poziomu satysfakcji pacjentów. Wprowadzenie finansowania kwasu ursodeoksycholowego będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej, co najmniej równie skutecznej opcji terapeutycznej.



---

W przypadku CFALD wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest szersza niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w ChPL, zgodnie z którą UDCA w postaci kapsułek wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla UDCA w postaci zawiesiny doustnej).<sup>1</sup> Celem zniesienia ograniczeń wiekowych, które nie wynikają wprost z zidentyfikowanych badań klinicznych, przy niewielkim wzroście obciążeń budżetu płatnika (o 198 tys. PLN w I roku i 223 tys. PLN w II roku).

## 8 Podsumowanie wyników i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby w perspektywie 2 kolejnych lat.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy z perspektywy NFZ.

Prognozowane obciążenia budżetowe w scenariuszu istniejącym wynoszą 0 PLN, ponieważ kwas ursodeoksycholowy obecnie nie jest refundowany ze środków publicznych.

### CFALD

- Liczebność populacji oszacowano na [REDAKTOWANO] chorych odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w analizowanym wskazaniu wyniosą **396,5 tys. PLN** i **446,0 tys. PLN** odpowiednio w I i II roku analizy.

### PBC

- Liczebność populacji oszacowano na [REDAKTOWANO] chorych odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w analizowanym wskazaniu wyniosą **7,3 mln PLN** i **8,2 mln PLN** odpowiednio w I i II roku analizy.

### CFALD i PBC łącznie

- Liczebność populacji oszacowano na [REDAKTOWANO] chorych odpowiednio w I i II roku analizy.
- Prognozowane dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania preparatu Proursan® w analizowanych wskazaniach wyniosą **7,7 mln PLN** i **8,6 mln PLN** odpowiednio w I i II roku analizy.
- Największy wpływ na oszacowania miała zmiana liczebności populacji docelowej w scenariuszu minimalnym i maksymalnym (odchylenie o 34% względem scenariusza podstawowego).
  - Najmniejsze dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w scenariuszu minimalnym – 5,1 mln PLN i 5,7 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.
  - Największe dodatkowe obciążenia budżetowe uzyskano w scenariuszu maksymalnym – 10,2 mln PLN i 11,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

██████████

---

Roczny koszt terapii kwasem ursodeoksycholowym obecnie wynosi ██████████ dla pacjenta z CFALD i ██████████ dla pacjenta z PBC w początkowym stadium choroby. W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Proursan® roczny koszt terapii dla pacjenta wyniesie odpowiednio ██████████ i ██████████ co stanowi ok. 30% obecnie ponoszonych kosztów.

### **Wnioski**

Finansowanie kwasu ursodeoksycholowego w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy.

Dodatkowe wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności, rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, Polską Grupę Roboczą Mukowiscydozy oraz Sekcję Hepatologiczną Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii) oraz agencje oceny technologii medycznych (w tym *Scottish Medicines Consortium* i *Haute Autorité de Santé*).

Przy czym spodziewane, wprowadzenie finansowania kolejnych preparatów UDCA, jako odpowiedników preparatu Proursan®, spowoduje redukcję prognozowanych obciążeń budżetowych o co najmniej 25%.

Zwiększony ze względów finansowych dostęp do terapii spowoduje wzrost poziomu satysfakcji pacjentów. Wprowadzenie finansowania kwasu ursodeoksycholowego w analizowanej populacji chorych będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do innej skutecznej opcji terapeutycznej.

## 9 Aneks

### 9.1 Aspekty etyczne

#### CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Dostęp do technologii lekowej będzie ograniczony do pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji docelowej.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do technologii lekowej ograniczony będzie do pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby. Obecnie nie ma żadnej dostępnej metody leczenia dla wnioskowanej grupy chorych.

#### CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do skutecznej i rekomendowanej przez autorów wytycznych klinicznych (w tym Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy, Polską Grupę Roboczą Mukowiscydozy oraz Sekcję Hepatologiczną Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii) oraz agencje oceny technologii medycznych (w tym *Scottish Medicines Consortium* i *Haute Autorité de Santé*) opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

██████████

---

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian. Wprowadzenie finansowania kwasu ursodeoksycholowego w analizowanym wskazaniu wymaga utworzenia nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1 wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

## 9.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>7</sup>

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji: obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, docelowej, wskazanej we wniosku, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.2.1 3.2.2 3.2.3	tak tak tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.2.4	tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.7	tak; brak refundacji wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków 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?	3.8	tak - sc. istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera 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?	3.8	tak - sc. nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	3.8	tak - różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 26?	3.8.1.1, 3.8.2.1	tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	3.2, 3.5, 3.6.6	tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej	2, 3.6.6	tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	i wyznaczenia podstawy limitu?		
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.4	tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.2, 3.5, 3.8	tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	nie dotyczy
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.8	tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	tak
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.....	11
Tab. 2. Wnioskowana cena kwasu ursodeoksycholowego (Proursan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD).....	14
Tab. 3. Liczba chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium w Polsce.....	16
Tab. 4. Liczba chorych z cholesterolowymi kamieniami żółciowymi o średnicy nieprzekraczającej 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana. ....	17
Tab. 5. Liczba pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą w Polsce.....	18
Tab. 6. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku – scenariusze .....	18
Tab. 7. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (dane Wnioskodawcy).....	19
Tab. 8. Roczna liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.....	20
Tab. 9. Populacja – podsumowanie oszacowań.....	21
Tab. 10. Liczba chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym (odpłatność 100%) w scenariuszu istniejącym. ....	24
Tab. 11. Liczba chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym (odpłatność 30%) w scenariuszu nowym. ....	25
Tab. 12. Schemat zalecanego dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu początkowego stadium PBC.....	29
Tab. 13. Podsumowanie dawkowania kwasu ursodeoksycholowego w analizowanych wskazaniach.....	30
Tab. 14. Przepisana dawka dobową (PDD, mg/d) kwasu ursodeoksycholowego w analizowanych wskazaniach.....	30
Tab. 15. Preparaty stosowane obecnie w analizowanych wskazaniach z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący).....	31
Tab. 16. Dzienny koszt terapii preparatami stosowanymi obecnie w CFALD z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący).....	31
Tab. 17. Dzienny koszt terapii preparatami stosowanymi obecnie w PBC z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący).....	32
Tab. 18. Dzienny koszt terapii preparatami stosowanymi obecnie w CFALD i PBC z odpłatnością 100% (scenariusz istniejący) – podsumowanie.....	32
Tab. 19. Wysokość refundacji preparatu Proursan® (kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD).....	33
Tab. 20. Dzienny koszt terapii preparatem Proursan® (kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD).....	33
Tab. 21. Analiza wrażliwości – założenia scenariuszy.....	35
Tab. 22. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji. ....	37
Tab. 23. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa. ....	39
Tab. 24. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny. ....	41
Tab. 25. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny. ....	42

---

Tab. 26. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza wrażliwości.....	44
Tab. 27. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa.....	46
Tab. 28. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - scenariusz minimalny.....	48
Tab. 29. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - scenariusz maksymalny.....	49
Tab. 30. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza wrażliwości. ....	51

## Spis rycin

Ryc. 1. Roczna liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	17
Ryc. 2. Roczna liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku. ....	18
Ryc. 3. Liczba chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym (odpłatność 100%) w scenariuszu istniejącym - analiza podstawowa. ....	24
Ryc. 4. Liczba chorych leczonych kwasem ursodeoksycholowym (odpłatność 30%) w scenariuszu nowym – analiza podstawowa.....	26
Ryc. 5. Masa ciała u dzieci i młodzieży w wieku 1-20 lat na podstawie odczytu z siatek centylowych. ....	27
Ryc. 6. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ - analiza podstawowa. ....	40
Ryc. 7. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz minimalny. ....	42
Ryc. 8. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – scenariusz maksymalny. ....	43
Ryc. 9. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ – analiza wrażliwości.....	44
Ryc. 10. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta - analiza podstawowa. ....	46
Ryc. 11. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz minimalny. ....	48
Ryc. 12. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – scenariusz maksymalny. ....	49
Ryc. 13. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta – analiza wrażliwości. ....	51

---

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego: Proursan.

[http://www.promed.pl/sites/default/files/spc/spc\\_proursan250mg\\_varia\\_2014-12-23.pdf](http://www.promed.pl/sites/default/files/spc/spc_proursan250mg_varia_2014-12-23.pdf)  
[dostęp 09.07.2015 r.].

<sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.

<sup>3</sup> 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. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 09.07.2015 r.].

<sup>4</sup> [REDAKTOWANA] Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Analiza kliniczna. Warszawa, lipiec 2015.

<sup>5</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220> [dostęp 25.09.2014 r.]

<sup>6</sup> WHO: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A05AA02](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A05AA02) [dostęp 14.07.2015].

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 XII 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-oz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-xii-2014-r-6,17.html> [dostęp 01.07.2015].

<sup>9</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu: Rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, Przepuszczalnym i dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4350-26/2014. Data ukończenia: 9 września 2014 r.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/140/AWA/140\\_AWA\\_Ursopol\\_kwas\\_ursodeoksycholowy\\_kamica\\_2014.09.09.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/140/AWA/140_AWA_Ursopol_kwas_ursodeoksycholowy_kamica_2014.09.09.pdf) [dostęp 10.07.2015 r.].

<sup>10</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Bramitob (tobramycyna) we wskazaniu:

leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-7/2013. Data ukończenia: 26 czerwca 2013 r.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/081/AWA/081\\_AWA\\_OT\\_4351\\_7\\_Bramitob\\_zakazenia\\_pluc\\_CF\\_2013.06.27.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/081/AWA/081_AWA_OT_4351_7_Bramitob_zakazenia_pluc_CF_2013.06.27.pdf) [dostęp 13.07.2015 r.].

<sup>11</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

[http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/Wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf) [dostęp 18.03.2015 r.].

<sup>12</sup> Krawczyński M. Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka.

<http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272> [dostęp 09.07.2015 r.].

<sup>13</sup> Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1484-90.

<sup>14</sup> ██████████ Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Analiza ekonomiczna. Warszawa, lipiec 2015.

<sup>15</sup> Boberg KM, Wisløff T, Kjøllesdal KS, Støvring H, Kristiansen IS. Cost and health consequences of treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct;38(7):794-803.

<sup>16</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego: Ursocam.

<http://www.polfarmex.pl/Produkty,act,product,ref,index,id,452.html> [dostęp 10.07.2015 r.].

<sup>17</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego: Ursofalk.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6956> [dostęp 10.07.2015 r.].

<sup>18</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego: Ursopol.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=60> [dostęp 10.07.2015 r.].

<sup>19</sup> Indeks Leków Medycyny Praktycznej. <http://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=493> [dostęp 15.07.2015 r.].