

Carbaglu® (kwas kargluminowy) w leczeniu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy

Analiza wpływu na budżet



Warszawa
listopad 2015

Autorzy raportu:

- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] - HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Wkład pracy:

- [REDACTED]: główny autor, opracowanie modelu, analiza danych, edycja dokumentu.
- [REDACTED]: analiza danych, kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji dokumentu.
- [REDACTED]: konsultacje merytoryczne.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

ORPHAN EUROPE

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]

Recordati Polska sp. z o.o.
16 Królewska Street, 00-103 Warsaw, POLAND
TEL. (00) 48 22 206 84 50 - FAX (00) 48 22 206 84 51

[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	7
Streszczenie	8
1 Cel analizy	10
2 Metodyka	11
2.1 Populacja	12
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	12
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	13
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	13
2.2 Horyzont czasowy analizy	13
2.3 Perspektywa analizy	13
2.4 Analizowane koszty	14
2.4.1 Koszt substancji czynnych	14
2.4.2 Koszt hospitalizacji z powodu zastrzeżeń	16
2.5 Definicje scenariuszy	18
2.5.1 Scenariusz obecny	19
2.5.2 Scenariusze nowe	19
2.6 Dyskontowanie	20
2.7 Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej	20
3 Wyniki	21
3.1 Szacowanie 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	21
3.2 Scenariusz obecny	21
3.3 Scenariusz najbardziej prawdopodobny	21

3.4 Scenariusz minimalny	23
3.5 Scenariusz maksymalny	25
4 Podsumowanie i wnioski.....	28
Aneks 1. Minimalne wymagania wobec analiz HTA	30
Spis tabel.....	32
Spis rysunków.....	33
Piśmiennictwo	34

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
FDA	Food and Drug Administration
ICUR	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
NAGS	syntaza N-acetyloglutaminianowa (ang. <i>N-acetylglutamate synthase</i>)
NAGSD	niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ang. <i>N-acetylglutamate synthase deficiency</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
WTP	Skłonność do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i>)
QALYs	Lata życia skorygowane o jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years</i>)
QALY	Zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji kwasu kargluminowego (Carbaglu®) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Analizę kosztów refundacji terapii kwasem kargluminowym przeprowadzono na tle kosztów opieki standardowej obejmującej farmakoterapię wymiataczami azotu/ wolnych rodników i hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby.

Metody

W analizie szacowano koszty leków oraz koszty hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby. Koszty hospitalizacji uwzględniono ze względu na fakt, że w opinii eksperta (co znajduje również potwierdzenie w opisach przypadków leczenia NAGSD) liczba obserwowanych w trakcie leczenia zaostrzeń choroby jest różna dla kwasu kargluminowego oraz wymiataczy azotu/ wolnych rodników. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując 2-letni horyzont analizy. Szacowanie liczebności populacji docelowej oparto na opinii eksperta.

Wyniki

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

- Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku.
- Dla scenariusza **minimalnego**, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie [REDACTED] w 1. roku [REDACTED] w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w sto-

sunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku.

- Dla scenariusza **maksymalnego**, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku.

Wnioski

Podsumowując, finansowanie kwasu kargluminowego wiąże się ze wzrostem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego (w scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki nie przekraczają [REDACTED] w 2-letnim horyzoncie analizy). Ze względu na przewlekły charakter choroby, należy oczekiwać, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Carbaglu® we wnioskowanym wskazaniu, koszty refundacji w kolejnych latach będą wyższe.

1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego refundacji preparatu Carbaglu® (kwas kargluminowy) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Analizę kosztów refundacji terapii kwasem kargluminowym przeprowadzono na tle kosztów opieki standardowej obejmującej farmakoterapię wymiataczami azotu/ wolnych rodników i hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby.

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

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none">pacjenci z hiperamonemią spowodowaną pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none">kwas kargluminowy
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">opieka standardowa
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none">bezpośrednie koszty medyczne oceniane z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- 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;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognoząmi, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W analizie zdefiniowano scenariusz obecny, oraz scenariusze nowe: minimalny, maksymalny oraz najbardziej prawdopodobny.

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

W niniejszej analizie dla oszacowania populacji pacjentów przyjęto dane z rocznika demograficznego Głównego Urzędu Statystycznego z 2014¹ roku określające liczbę mieszkańców Polski na 38 502 396. Średnie rozpowszechnienie hiperamonemii przyjęto natomiast na podstawie danych przedstawionych na stronie Europejskiej Agencji Leków. Powyższe informacje umożliwiły oszacowanie liczebności populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana – patrz tabela poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana.

Rozpoznanie	Rozpowszechnienie	Źródło	Liczebność chorych
hiperamonemia spowodowana NAGSD	0,00125 na 10 000	[2]	5
hiperamonemia spowodowana kwasicą izowalerianową	0,01 na 10 000	[3]	39
hiperamonemia spowodowana kwasicą metylomalonową	0,02 na 10 000	[3]	77
hiperamonemia spowodowana kwasicą propionową	0,02 na 10 000	[3]	77
suma			198

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W opinii eksperta można przyjąć, że w przypadku rzetelnie przeprowadzonej diagnostyki, rocznie diagnozowane będą 1-2 nowe przypadki NAGSD w Polsce (maksymalnie). Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku jest tożsama z liczebnością oszacowaną przez eksperta klinicznego – patrz tabela poniżej.

Tabela 3. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Okres obserwacji	Roczna liczebność populacji docelowej
1 nowy przypadek NAGSD rocznie	
I rok	1
II rok	2
2 nowe przypadki NAGSD rocznie	
I rok	2
II rok	4

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Według informacji podmiotu odpowiedzialnego, w chwili przygotowywania raportu wnioskowana technologia nie była jeszcze dostępna na rynku i nie była tym samym stosowana w Polsce.

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jest tożsame z oszacowaniem liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

2.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji (104 tygodnie). Przyjęto założenie, że model operuje w 2016 i 2017 roku.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Należy podkreślić, że wybór perspektywy analizy jest niezgodny

z wytycznymi AOTM z 2009 roku, które w przypadku współpłacenia zalecają uwzględnienie perspektywy pacjenta. Nie mniej jednak mając na uwadze wymagania stawiane analizom oceny technologii medycznych, które wyraźnie definiują perspektywę analizy wpływu na budżet: *Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (...)* (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; §6 ust. 1), brakuje przesłanek wskazujących na konieczność wykonania analizy wpływu na budżet dla innej perspektywy niż ta przyjęta w niniejszym dokumencie.

2.4 Analizowane koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty terapii preparatem Carbaglu (wyłącznie koszt nabycia substancji) oraz koszty opieki standardowej obejmującej farmakoterapię wymiataczami azotu/ wolnych rodników oraz hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby. Uwzględnienie hospitalizacji w ramach opieki standardowej wynika z faktu, że w trakcie leczenia wymiataczami azotu/ wolnych rodników zawsze dochodzi do zaostrzeń wymagających leczenia szpitalnego, na co wskazuje zarówno opinia eksperta, jak i treść opublikowanych opisów przypadków leczenia NAGSD (Gessler 2010, Hinnie 1997). Biorąc pod uwagę, iż scenariusze nowe od obecnych różnicować będą jedynie wyżej wymienione koszty, nie analizowano pozostałych źródeł kosztów (w tym kosztów monitorowania uwzględnionych w analizie ekonomicznej).

2.4.1 Koszt substancji czynnych

2.4.1.1 Kwas kargluminowy (Carbaglu®)

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie kwasu kargluminowego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, tj. w hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Z uwagi na fakt, że obecnie nie jest refundowany żaden lek o zbliżonym mechanizmie działania, jak również żaden w analizowanym wskazaniu, zasadne jest stworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Carbaglu®:

- 200 mg x 5 tabletek,
- 200 mg x 60 tabletek.

Dla wnioskowanych cen zbytu netto ceny hurtowe ani detaliczne nie zależą od tego, które opakowanie będzie podstawą limitu. Wybór podstawy limitu przekłada się natomiast na limit finansowania i koszty płatnika publicznego (wynika to z faktu nieproporcjonalnego przeliczania cen hurtowych na detaliczne). Zgodnie z art. 15 pkt 4 Ustawy o refundacji: „Podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD”.⁴ Przy uwzględnieniu ceny hurtowej przypadającej na jedno DDD z dokładnością do dziesiątych części grosza, tańszym opakowaniem jest opakowanie 60 tabl. a 200 mg (wynika to z zaokrągleń do pełnych groszy urzędowych cen zbytu i cen hurtowych, które – jako ceny – powinny być zdefiniowane jako wielokrotność groszy). Brak prognoz dotyczących udziału poszczególnych preparatów w rynku sprzedaży uniemożliwia jednoznaczne wskazanie podstawy limitu, nie mniej jednak na potrzeby analizy rozważono skrajne warianty sprzedaży preparatu Carbaglu®, co umożliwiło w następstwie wskazanie podstawy limitu – patrz tabela poniżej. W każdym z nowych scenariuszy niniejszej analizy testowano wszystkie wskazane warianty sprzedaży preparatu Carbaglu®.

Tabela 4. Wybór podstawy limitu na podstawie rozważanych wariantów sprzedaży preparatów Carbaglu®.

Preparat stosowany w trakcie terapii	Preparat będący podstawą limitu	Uzasadnienie wyboru podstawy limitu
1 nowy przypadek NAGSD rocznie*		
200 mg x 5 tabletek	200 mg x 5 tabletek	100% obrotu ilościowego
200 mg x 60 tabletek	200 mg x 60 tabletek	100% obrotu ilościowego
2 nowe przypadki NAGSD rocznie*		
200 mg x 5 tabletek	200 mg x 5 tabletek	100% obrotu ilościowego
200 mg x 60 tabletek	200 mg x 60 tabletek	100% obrotu ilościowego
preparat Carbaglu 200 mg x 5 tabletek stosowany przez 50% pacjentów z nowo zdiagnozowanym przypadkiem NAGSD; preparat Carbaglu 200 mg x 60 tabletek stosowany przez pozostałe 50% pacjentów z nowo zdiagnozowanym przypadkiem NAGSD	200 mg x 60 tabletek	200 mg x 60 tabletek jest tańszym opakowaniem; oba preparaty mają 50% udział w sprzedaży według DDD

* na potrzeby analizy założono, że pacjent w trakcie całego okresu leczenia wybiera stale tę samą prezentację preparatu Carbaglu®.

Z uwagi na charakter choroby, terapia kwasem kargluminowym wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (Dz.U. z 15

września 2014 r., poz. 1220), minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2015 roku ustalono w wysokości 1 750 PLN.⁵ Przyjmując odpłatność pacjenta na poziomie 30% oszacowano miesięczne koszty pacjenta dla każdej prezentacji odrębnie. W każdym przypadku kwota ta przekraczała 5% minimalnego wynagrodzenia. Należy więc uznać, że kwas kargluminowy spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej i taką odpłatność założono w niniejszej analizie. Oszacowanie cen i odpłatności w zależności od ustalonej podstawy limitu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Carbaglu®.

Kategoria	Carbaglu® 200 mg 5 tabl.		Carbaglu® 200 mg 60 tabl.	
	Cena zbytu netto (PLN)	██████	██████	██████
Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████	██████	██████	██████
Cena hurtowa brutto (PLN)	██████	██████	██████	██████
Cena detaliczna (PLN)	██████	██████	██████	██████
Podstawa limitu	Carbaglu® 200 mg 5 tabl.	Carbaglu® 200 mg 60 tabl.	Carbaglu® 200 mg 5 tabl.	Carbaglu® 200 mg 60 tabl.
Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████	██████	██████	██████
Odpłatność (%)	ryczałt	ryczałt	ryczałt	ryczałt
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	███	███	███	███
Koszt mg substancji z perspektywy NFZ (PLN)	██████	██████	██████	██████

2.4.1.2 Wymiatacze azotu/ wolnych rodników

Koszty wymiataczy azotu/ wolnych rodników nie mają wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet płatnika, ze względu na fakt, że preparaty te nie są obecnie refundowane w Polsce. W związku z powyższym w analizie pominięto koszty wymiataczy azotu/ wolnych rodników.

2.4.2 Koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń

Na podstawie publikacji Guffon 2011 (retrospektywna seria przypadków, obejmująca opis leczenia kwasem kargluminowym 23 pacjentów z NAGSD) w analizie założono, że w trakcie leczenia preparatem Carbaglu® nie dochodzi do wystąpienia jakichkolwiek zaostrzeń wymagających hospitalizacji.⁶ Przeciwnie jest natomiast w przypadku lecze-

nia wymiataczami azotu/ wolnych rodników, w trakcie którego zawsze dochodzi do takowych zaostrzeń, na co wskazuje zarówno opinia eksperta, jak i treść opublikowanych opisów przypadków leczenia NAGSD (Gessler 2010, Hinnie 1997).^{7,8,9}

Na potrzeby analizy przyjęto, że oczekiwana długość życia 69% noworodków leczonych wymiataczami azotu/ wolnych rodników wynosi 1 miesiąc. Założono, że w tak ostrych stanach choroby, tj. stanach zagrożenia życia, noworodek wymaga intensywnej terapii, realizowanej w ramach grupy JGP N22. Wycenę punktową świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 1).¹⁰ Koszt hospitalizacji oszacowano na 23 400,00 PLN – patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Koszt hospitalizacji noworodka wymagającego intensywnej terapii.

Procedura	Wycena punktowa*	Liczba hospitalizacji	Długość hospitalizacji – mediana (dni)	Średni koszt pojedynczej hospitalizacji (zł)
N22 Noworodek wymagający intensywnej terapii	450	10 112	14	23 400,00

* 1 punkt = 52 PLN – patrz aneks 1.

Niemowlęta przeżywające dłużej niż miesiąc (pozostałe 31% przypadków) w trakcie całego okresu leczenia doświadczają wielu zaostrzeń objawiających się jako brak normalizacji poziomu amoniaku, czy też wystąpienie dekompensacji metabolicznych spowodowanych brakiem kontroli parametrów metabolicznych. Powyższe zaostrzenia zaliczono wg klasyfikacji ICD-10 do „zaburzeń przemian cyklu mocznikowego”. Hospitalizacja z powodu tego rozpoznania realizowana jest w ramach następujących grup:

- P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne – grupa chorych poniżej 18 roku życia;*
- K28 Wrodzone wady metaboliczne – hospitalizacja przyjęta dla pozostałej grupy chorych (>18 roku życia).

W opinii eksperta w trakcie roku występują 4 zaostrzenia wymagające hospitalizacji, a czas trwania pojedynczej hospitalizacji wynosi ok. 2 tygodnie (założenia przyjęte w scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej).¹¹ Roczny koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

* ograniczenie wiekowe wynikające z definicji grupy P11.

Tabela 7. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o opinię eksperta.

Procedura	Wycena punktowa procedury*	Liczba dni finansowana grupą*	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą*	Wycena punktowa żywienia dojelitowego (wycena za osobodzień) [†]	Roczny koszt hospitalizacji (zł) [‡]
hospitalizacja z powodu zaostrzeń w grupie wiekowej pacjentów do 18 roku życia					
P11	51	15	4	2	15 600,00
hospitalizacja z powodu zaostrzeń w grupie wiekowej pacjentów powyżej 18 roku życia					
K28	86	12	4	2	25 376,00

* Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 1); [†] w opinii eksperta w trakcie każdej hospitalizacji wymagane jest żywienie dojelitowe; wycena punktowa na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 3); [‡] 1 punkt = 52 PLN – patrz aneks 1.

2.5 Definicje scenariuszy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami wobec analiz farmakoekonomicznych Ministerstwa Zdrowia oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, w ramach analizy przedstawiono ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. Tak zdefiniowana analiza jest identyfikowana jako **scenariusz obecny**. Należy również podkreślić, że ze względu na fakt, że definicje nowych scenariuszy opierają się na zmienności dawkowania kwasu kargluminowego w trakcie kolejnych lat leczenia, dla każdego ze scenariuszy nowych (najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego), oszacowano oddzielne aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami wobec analiz farmakoekonomicznych Ministerstwa Zdrowia oraz wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, w ramach analizy przedstawiono ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że

minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. Tak zdefiniowana analiza objęła **scenariusze nowe**, tj. najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W Polsce nie odnotowano dotychczas żadnego przypadku NAGSD. Mając powyższy czynnik na uwadze, a także fakt, że jeśli dochodzi już do klinicznej manifestacji choroby, to ma ona miejsce zazwyczaj podczas okresu noworodkowego, na potrzeby niniejszej analizy założono, że w każdym ze scenariuszy oszacowany zostanie 2-letni koszt leczenia noworodka.^{6,7}

Definicje poszczególnych scenariuszy przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

2.5.1 Scenariusz obecny

W scenariuszu obecnym założono, że cała populacja docelowa (patrz rozdział 2.1.2) objęta zostanie standardową opieką. Opieka standardowa obejmuje farmakoterapię wymiataczami azotu/ wolnych rodników (tj. benzoesan sodu, fenylomaślan sodu oraz l-arginia) oraz hospitalizację z powodu zaostrzeń. Uwzględnienie hospitalizacji w ramach opieki standardowej wynika z faktu, że w trakcie leczenia wymiataczami azotu/ wolnych rodników zawsze dochodzi do zaostrzeń wymagających leczenia szpitalnego, na co wskazuje zarówno opinia eksperta, jak i treść opublikowanych opisów przypadków leczenia NAGSD (Gessler 2010, Hinnie 1997) – patrz rozdział 2.4.2. Ze względu na fakt, że żaden z wymiataczy azotu/ wolnych rodników nie jest obecnie refundowany w Polsce, jedynym kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego i uwzględnionym w niniejszym scenariuszu jest koszt hospitalizacji.

2.5.2 Scenariusze nowe

W scenariuszach nowych założono, że pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje, że cała populacja docelowa stosować będzie terapię kwasem kargluminowym. Scenariusze nowe różnią się między sobą jedynie dawkowaniem kwasu kargluminowego. Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem leczenia: *terapię kwasem kargluminowym można rozpocząć już od pierwszego dnia życia; początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc.; przy przewlekłym stosowaniu leku dawki dobowe wynoszą natomiast od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc.*¹² Okres przyjmowania początkowej dawki dobowej oszacowano w analizie na 3 dni. Założenie takie przyjęto na podstawie opublikowanych opisów przypadków leczenia NAGSD, z treści których wynika, że normalizację stężenia amoniaku w osoczu osiąga się w ciągu 72h od momentu rozpoczęcia leczenia kwasem kargluminowym.⁶ Schemat dawkowania wnioskowanego leku rozważano w 3 scenariuszach – patrz tabela poniżej.

Tabela 8. Schemat dawkowania kwasu kargluminowego.

Scenariusz	Schemat dawkowania	
	Początkowa faza leczenia (72h)	Leczenie przewlekłe
nowy najbardziej prawdopodobny	100 mg/kg mc./dobę (standardowa dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®)	24 mg/kg mc./dobę (średnia dawka wyznaczona dla 5-osobowej populacji pacjentów z NAGSD leczonych w Wielkiej Brytanii)
nowy minimalny		10 mg/kg mc./dobę (minimalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®, jak również dawka, jaką przyjmuje pacjent z NAGSD leczony w Szkocji)
nowy maksymalny	250 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®)	100 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®)

W scenariuszach nowych przedstawiono po 5 wariantów kosztów refundacji preparatów Carbaglu®. Rozważane warianty różnią się między sobą uwzględnianą liczebnością populacji docelowej (1 lub 2 nowe przypadki rocznie) oraz podziałem rynku sprzedaży pomiędzy dwoma prezentacjami preparatu Carbaglu®, decydującym w następstwie o wyborze podstawy limitu – patrz rozdział 2.4.1.1.

2.6 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi AOTM, nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

2.7 Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [4] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i 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.”

Z uwagi na fakt, że obecnie nie jest refundowany żaden lek o zbliżonym mechanizmie działania do kwasu kargluminowego, jak również żaden lek w analizowanym wskazaniu, zasadne jest stworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego leku.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie 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

Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie całej populacji objętej wnioskiem nie jest możliwe ze względu na brak odnotowanych dotychczas w Polsce przypadków NAGSD.

3.2 Scenariusz obecny

Ze względu na fakt, że założenia analizy scenariuszowej (patrz rozdział 2.5.1) zakładają różną liczebność populacji objętej leczeniem, w ramach analizy rozpatrywano dwa warianty scenariusza obecnego. Oszacowane roczne koszty terapii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz obecny.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
1 pacjent z nowo zdiagnozowanym NAGSD rocznie		
Carbaglu®	0 zł	0 zł
hospitalizacja	20 982 zł	25 818 zł
suma	20 982 zł	25 818 zł
2 pacjentów z nowo zdiagnozowanym NAGSD rocznie		
Carbaglu®	0 zł	0 zł
hospitalizacja	41 964 zł	51 636 zł
suma	41 964 zł	51 636 zł

3.3 Scenariusz najbardziej prawdopodobny

Dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED]

w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku. Zestawienie kosztów w rozbi-
ciu na poszczególne lata oraz schematy terapii przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowany jest 1 nowy przypadek NAGSD.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek		
sc. nowy najbardziej prawdopodobny		
Carbaglu®	[redacted]	[redacted]
hospitalizacja	[redacted]	[redacted]
razem	[redacted]	[redacted]
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	[redacted]	[redacted]
hospitalizacja	[redacted]	[redacted]
razem	[redacted]	[redacted]
Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek		
sc. nowy najbardziej prawdopodobny		
Carbaglu®	[redacted]	[redacted]
hospitalizacja	[redacted]	[redacted]
razem	[redacted]	[redacted]
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	[redacted]	[redacted]
hospitalizacja	[redacted]	[redacted]
razem	[redacted]	[redacted]

Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowane są 2 nowe przypadki NAGSD.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek		
sc. nowy najbardziej prawdopodobny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	████	████
razem	██████████	██████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	██████████	██████████
razem	██████████	██████████
Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek		
sc. nowy najbardziej prawdopodobny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	████	████
razem	██████████	██████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	██████████	██████████
razem	██████████	██████████
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek (50% nowo diagnozowanych przypadków NAGSD) oraz Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek (pozostałe 50% nowo diagnozowanych przypadków NAGSD)		
sc. nowy najbardziej prawdopodobny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	████	████
razem	██████████	██████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	██████████	██████████
razem	██████████	██████████

3.4 Scenariusz minimalny

Dla scenariusza minimalnego, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą ██████████ w 1. roku oraz ██████████

■ w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy ■ 1. roku oraz ■ w 2. roku. Zestawienie kosztów w rozbiciu na poszczególne lata oraz schematy terapii przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowany jest 1 nowy przypadek NAGSD.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek		
sc. nowy minimalny		
Carbaglu®	■	■
hospitalizacja	■	■
razem	■	■
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	■	■
hospitalizacja	■	■
razem	■	■
Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek		
sc. nowy minimalny		
Carbaglu®	■	■
hospitalizacja	■	■
razem	■	■
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	■	■
hospitalizacja	■	■
razem	■	■

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowane są 2 nowe przypadki NAGSD.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek		
sc. nowy minimalny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	████	████
razem	██████████	██████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	██████████	██████████
razem	██████████	██████████
Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek		
sc. nowy minimalny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	████	████
razem	██████████	██████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	██████████	██████████
razem	██████████	██████████
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek (50% nowo diagnozowanych przypadków NAGSD) oraz Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek (pozostałe 50% nowo diagnozowanych przypadków NAGSD)		
sc. nowy minimalny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	████	████
razem	██████████	██████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	██████████	██████████
hospitalizacja	██████████	██████████
razem	██████████	██████████

3.5 Scenariusz maksymalny

Dla scenariusza maksymalnego, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą ██████████ w 1. roku oraz ██████████ w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu

kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku. Zestawienie kosztów w rozbiciu na poszczególne lata oraz schematy terapii przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowany jest 1 nowy przypadek NAGSD.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek		
sc. nowy maksymalny		
Carbaglu®	[REDACTED]	[REDACTED]
hospitalizacja	[REDACTED]	[REDACTED]
razem	[REDACTED]	[REDACTED]
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	[REDACTED]	[REDACTED]
hospitalizacja	[REDACTED]	[REDACTED]
razem	[REDACTED]	[REDACTED]
Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek		
sc. nowy maksymalny		
Carbaglu®	[REDACTED]	[REDACTED]
hospitalizacja	[REDACTED]	[REDACTED]
razem	[REDACTED]	[REDACTED]
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	[REDACTED]	[REDACTED]
hospitalizacja	[REDACTED]	[REDACTED]
razem	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowane są 2 nowe przypadki NAGSD.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek		
sc. nowy maksymalny		
Carbaglu®	████████	████████
hospitalizacja	████	████
razem	████████	████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	████████	████████
hospitalizacja	████████	████████
razem	████████	████████
Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek		
sc. nowy maksymalny		
Carbaglu®	████████	████████
hospitalizacja	████	████
razem	████████	████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	████████	████████
hospitalizacja	████████	████████
razem	████████	████████
Carbaglu® 200 mg x 5 tabletek (50% nowo diagnozowanych przypadków NAGSD) oraz Carbaglu® 200 mg x 60 tabletek (pozostałe 50% nowo diagnozowanych przypadków NAGSD)		
sc. nowy maksymalny		
Carbaglu®	████████	████████
hospitalizacja	████	████
razem	████████	████████
różnica nowy vs obecny		
Carbaglu®	████████	████████
hospitalizacja	████████	████████
razem	████████	████████

4 Podsumowanie i wnioski

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji kwasu kargluminowego (Carbaglu®) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Analizę kosztów refundacji terapii kwasem kargluminowym przeprowadzono na tle kosztów najczęściej stosowanej formy opieki standardowej obejmującej farmakoterapię wymiataczami azotu/ wolnych rodników i hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby. W analizie szacowano wyłącznie koszty leków oraz koszty hospitalizacji. Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjmując 2-letni horyzont analizy. Szacowanie liczebności populacji docelowej oparto na opinii eksperta.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że:

- Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku.
- Dla scenariusza **minimalnego**, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku.
- Dla scenariusza **maksymalnego**, przy założeniu, że rocznie diagnozowany będzie 1 nowy przypadek NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carba-

glu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku. W sytuacji, gdy rocznie diagnozowane będą 2 nowe przypadki NAGSD, oszacowane roczne koszty terapii preparatem Carbaglu® wyniosą [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia wnioskowanym lekiem w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie wtedy [REDACTED] w 1. roku oraz [REDACTED] w 2. roku.

Podsumowując, finansowanie kwasu kargluminowego wiąże się ze wzrostem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego (w scenariuszu maksymalnym dodatkowe wydatki nie przekraczają [REDACTED] w 2-letnim horyzoncie analizy). Ze względu na przewlekły charakter choroby, należy oczekiwać, że w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Carbaglu® we wnioskowanym wskazaniu, koszty refundacji w kolejnych latach będą wyższe.

Aneks 1. Minimalne wymagania wobec analiz HTA

	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	2.1.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	2.1.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	2.1.3	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	2.5.2	
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?	3.1	
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?	3.2	
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?	3.3, 3.4, 3.5	
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. 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	3.3, 3.4, 3.5	
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	3.4, 3.5	
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań?	2	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2.7	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	Tak	Dokument dostarczony w postaci odrębnego

			arkusza Excel.
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	2.2	Założono 2-letni horyzont czasowy analizy.
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	Tak (2.2)	
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?	Nie	Szacunki na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 1-7), zostały przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	nie dotyczy
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	-	nie dotyczy
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	Nie dotyczy	
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację 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	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowano w schemacie PICO.....	10
Tabela 2. Liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być stosowana.....	12
Tabela 3. Roczna liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	13
Tabela 4. Wybór podstawy limitu na podstawie rozważanych wariantów sprzedaży preparatów Carbaglu®.....	15
Tabela 5. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Carbaglu®.....	16
Tabela 6. Koszt hospitalizacji noworodka wymagającego intensywnej terapii.....	17
Tabela 7. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o opinię eksperta.....	18
Tabela 8. Schemat dawkowania kwasu kargluminowego.....	20
Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz obecny.....	21
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowany jest 1 nowy przypadek NAGSD.....	22
Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowane są 2 nowe przypadki NAGSD.....	23
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowany jest 1 nowy przypadek NAGSD.....	24
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy minimalny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowane są 2 nowe przypadki NAGSD.....	25
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowany jest 1 nowy przypadek NAGSD.....	26
Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet – scenariusz nowy maksymalny – koszt terapii przy założeniu, że rocznie diagnozowane są 2 nowe przypadki NAGSD.....	27

Spis rysunków

Nie można odnaleźć pozycji dla spisu ilustracji.

Piśmiennictwo

¹ Rocznik Demograficzny 2014. Główny Urząd Statystyczny. Dostęp on-line:

<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html>

² EU/3/00/007: Public summary of positive opinion for orphan designation of N-carbamyl-L-glutamic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency. Dostęp on-line (stan na 29.01.2014):

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000005.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b

³ Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of addition of new indications to the marketing authorisation. Carbaglu (carglumic acid) for the treatment of isovaleric acidaemia, methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia. Dostęp on-line:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2011/10/WC500116140.pdf

⁴ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp on-line:

<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>

⁵ <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220>

⁶ Guffon N. Gessler P. Galloway P. Martinez-Pardo M. Meli C. Mulder M.F. Nordenstrom A. Plecko B. Scheible D. Valayannopoulos V. Haberle J. Treatment of NAGS deficiency: Retrospective data on 23 patients treated with carglumic acid over 16 years. *Molecular Genetics and Metabolism* (2011) 102:3 (286-287).

⁷ [REDACTED] Carbaglu® (kwas karglumino-
wy) w leczeniu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy. Analiza efektywności klinicznej. Październik 2014.

⁸ Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Eur J Pediatr*. 2010 Feb;169(2):197-9.

⁹ Hinnie J, Colombo JP, Wermuth B, Dryburgh FJ. N-Acetylglutamate synthetase deficiency responding to carbamylglutamate. *J Inherit Metab Dis*. 1997 Nov;20(6):839-40.

¹⁰ Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ. Dostęp on-line:

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6417>

¹¹ [REDACTED] Carbaglu® (kwas kargluminowy) w leczeniu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy. Analiza ekonomiczna. Luty 2015.

¹² Carbaglu® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp on-line:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000461/WC500021584.pdf