

**Ekulizumab (Soliris®)
w leczeniu napadowej nocnej
hemoglobinurii**

Analiza wpływu na budżet

Warszawa
październik 2015

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez:

Alexion Services Europe SPRL

Square De Meeûs 23

Brussels 100

Belgium

Tel.: + 32 02 274 00 66

Fax: +32 02 274 0061

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Michał Opuchlik

Head of Operations in Poland

Email: OpuchlikM-Consultant@alxn.com

Tel.: 600 999 777

Cytowanie:

Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza wpływu na budżet.
Warszawa, październik 2015.

Spis treści

Streszczenie	7
Słowa kluczowe	11
Skróty i akronimy	12
1 Cel pracy	13
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	14
3 Analiza wpływu na budżet	15
3.1 Populacja	15
3.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana	16
3.1.2 Populacja docelowa	18
3.1.3 Populacja, w której technologia jest obecnie stosowana	19
3.1.4 Populacja, w której technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	19
3.1.4.1 Scenariusz minimalny	20
3.1.4.2 Scenariusz maksymalny	20
3.1.5 Podsumowanie	20
3.2 Horyzont czasowy analizy	21
3.3 Perspektywa	21
3.4 Scenariusze	21
3.4.1 Scenariusz istniejący	21
3.4.2 Scenariusz nowy	22
3.5 Parametry	22
3.5.1 Dawkowanie	23
3.5.2 Koszt jednostkowy substancji czynnej	24
3.5.3 Koszt kwalifikacji do programu	24
3.5.4 Koszt szczepienia	27
3.5.5 Koszt podania ekulizumabu	28
3.5.6 Koszt monitorowania leczenia	30
3.5.7 Koszty transfuzji i pozostałe koszty	34
3.5.7.1 Analiza podstawowa	34

3.5.7.2	Scenariusz alternatywny	34
3.6	Podsumowanie założeń i parametrów	39
3.7	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika.....	44
4	Wyniki analizy	45
4.1	Analiza podstawowa	45
4.1.1	Scenariusz alternatywny.....	45
4.2	Analiza scenariuszy.....	46
4.2.1	Scenariusz minimalny	46
4.2.1	Scenariusz maksymalny	47
5	Podsumowanie i wnioski	49
6	Ograniczenia.....	52
7	Dyskusja.....	53
8	Analiza racjonalizacyjna	56
9	Aneks.....	57
9.1	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	57
Spis tabel.....		60
Piśmiennictwo		61

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z napadową nocną hemoglobinurią (NNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH).

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

W analizie wpływu na budżet przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Scenariusz „istniejący” zdefiniowano jako brak stosowania ekulizumabu przez chorych z napadową nocną hemoglobinurią. Założono, że wszyscy chorzy są leczeni najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*).

W scenariuszu „nowym” przyjęto wprowadzenie finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z NNH.

Liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych:

[Redacted content]

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem:

- **u chorych leczonych ekulizumabem:** dawkowania ekulizumabu, kosztów nabycia substancji czynnej, kosztów kwalifikacji do programu, kosztów szczepienia, kosztów podania ekulizumabu;
- **u chorych leczonych ekulizumabem lub najlepszym leczeniem wspomagającym:** liczebności populacji chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem/najlepszym leczeniem wspomagającym, kosztów monitorowania leczenia oraz bezpośrednich kosztów medycznych transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek.

W ramach analizy podstawowej bezpośrednio koszty medyczne transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek podczas stosowania najlepszego leczenia wspomagającego lub ekulizumabu oszacowano w oparciu o model ekonomiczny (analizę kosztów-konsekwencji).

Uwzględniono średni koszt z dwóch pierwszych lat w każdym ramieniu na podstawie wyników modelu.

Założono, że chorzy rozpoczynający leczenie ekulizumabem w danym roku będą przyjmować terapię średnio przez 6 miesięcy w roku (41 dawek; korekta połowy cyklu). Do czasu rozpoczęcia leczenia ekulizumabem chorzy będą leczeni najlepszym leczeniem wspomagającym.

Założono, że wszyscy chorzy leczeni ekulizumabem będą przyjmowali lek zgodnie z dawkowaniem dla dorosłych chorych. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego przyjęto podawanie ekulizumabu co 14 dni w ramach leczenia podtrzymującego.

Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem w kolejnych latach zostały zweryfikowane przez eksperta klinicznego [REDACTED]

Założono, że chorzy przerywający leczenie ekulizumabem w danym roku będą przyjmowali terapię średnio przez 6 miesięcy w roku (39 dawek). Po zakończeniu terapii ekulizumabem chorzy będą leczeni najlepszym leczeniem wspomagającym.

Częstość transfuzji podczas stosowania ekulizumabu i najlepszego leczenia wspomagającego przyjęto zgodnie z badaniem klinicznym.

W analizie cenę hurtową brutto 1 fiołki ekulizumabu (300 mg) przyjęto na poziomie [REDACTED] PLN.

Dane kosztowe przyjęto zgodnie z oficjalnymi źródłami Narodowego Funduszu Zdrowia.

Niepewne parametry związane z liczbą chorych z napadową nocną hemoglobinurią kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem w Polsce testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego (minimalna i maksymalna liczebność populacji docelowej oszacowana przez ekspertów klinicznych). Zakres liczebności populacji oszacowanych przez pięciu ekspertów klinicznych jest spójny.

Wyniki analizy podstawowej:

- Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowano na [REDACTED] chorych w pierwszym roku i [REDACTED] chorych w drugim roku.
- Całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego w ramach scenariusza istniejącego (monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) oszacowano na [REDACTED] PLN w pierwszym roku oraz [REDACTED] PLN w drugim roku.
- Całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem scenariusza nowego (koszt ekulizumabu, szczepienie, kwalifikacja do programu, podanie leku, monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) oszacowano na [REDACTED] PLN w pierwszym roku oraz [REDACTED] PLN w drugim roku.
 - Koszt substancji czynnej ekulizumabu wyniesie [REDACTED] PLN w pierwszym roku (koszt leczenia [REDACTED] chorych) oraz [REDACTED] PLN w drugim roku (koszt leczenia [REDACTED] chorych).
- Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach dedykowanego

programu lekowego w populacji chorych z napadową nocną hemoglobinurią oszacowano na ██████ PLN w pierwszym roku oraz ██████ mln PLN w drugim roku.

Wyniki analizy wrażliwości:

- **Scenariusz „alternatywny”:** w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki analizy bez uwzględnienia kosztów zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych ekulizumabem i najlepszym leczeniem wspomagającym. Całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem scenariusza nowego (koszt ekulizumabu, szczepienie, kwalifikacja do programu, podanie leku, monitorowanie leczenia, transfuzje) oszacowano na ██████ PLN w pierwszym roku oraz ██████ PLN w drugim roku.
 - W scenariuszu alternatywnym dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano na ██████ PLN w pierwszym roku oraz ██████ PLN w drugim roku.
- **Scenariusz minimalny:** całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem scenariusza nowego (koszt ekulizumabu, szczepienie, kwalifikacja do programu, podanie leku, monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) w scenariuszu minimalnym (████ chorych w pierwszym roku i ██████ chorych w drugim roku) oszacowano na ██████ w pierwszym roku oraz ██████ w drugim roku.
 - W scenariuszu minimalnym dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano na ██████ PLN w pierwszym roku oraz ██████ PLN w drugim roku.
- **Scenariusz maksymalny:** całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem scenariusza nowego (koszt ekulizumabu, szczepienie, kwalifikacja do programu, podanie leku, monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) w scenariuszu maksymalnym (████ chorych w pierwszym roku i ██████ chorych w drugim roku) oszacowano na ██████ mln PLN w pierwszym roku oraz ██████ mln PLN w drugim roku.
 - W scenariuszu minimalnym dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano na ██████ mln PLN w pierwszym roku oraz ██████ mln PLN w drugim roku.

Wnioski

- Ekulizumab stanowi pierwszą terapią lekową dostępną dla chorych z napadową nocną hemoglobinurią i został uwzględniony w wytycznych opublikowanych przez *the International PNH Interest Group*, *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie* (Niemcy) i *Australian Government* oraz rekomendowanej przez *All Wales Medicines Strategy Group* i *Haute Autorité de Santé*.
- Wprowadzenie finansowania ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z napadową nocną hemoglobinurią związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w zakresie od ██████ PLN do ██████ PLN w pierwszym roku oraz od ██████ PLN do ██████ PLN w drugim roku.
- Wprowadzenie finansowania ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego może spowodować zmianę sposobu leczenia chorych oraz redukcję częstości wykonywania przeszczepu komórek macierzystych, co może być związane

z oszczędnościami budżetowymi dla Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z poprawą jakości życia chorych.

Słowa kluczowe

ekulizumab, napadowa nocna hemoglobinuria, analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Skróty i akronimy

aHUS	atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. <i>atypical hemolytic uremic syndrome</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, wyniki (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
NNH/PNH	napadowa nocna hemoglobinuria (ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i>)

1 Cel pracy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z napadową nocną hemoglobinurią (NNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki).

Tab. 1. Kontekst analizy wg PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	chorzy z napadową nocną hemoglobinurią (NNH/PNH)
Interwencja	ekulizumab (Soliris®, Alexion) <ul style="list-style-type: none"> scenariusz nowy: finansowanie ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego
Komparator	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC) <ul style="list-style-type: none"> scenariusz istniejący: brak finansowania ekulizumabu ze środków publicznych, stosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC)
Wyniki	perspektywa: płatnika publicznego, NFZ horyzont czasowy: 2 lata wyniki: analiza wpływu na budżet <ul style="list-style-type: none"> bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją ekulizumabu w ramach programu lekowego: koszt stosowania scenariusza istniejącego, koszt stosowania scenariusza nowego, dodatkowe obciążenia budżetowe dla NFZ

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Ekulizumab (Soliris®, Alexion) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Proponowane warunki refundacji obejmują wprowadzenie finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z NNH.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych leki finansowane w ramach programu lekowego są dostępne dla pacjenta bezpłatnie.¹

3 Analiza wpływu na budżet

3.1 Populacja

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- 1) obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,
- 2) docelowej, wskazanej we wniosku,
- 3) w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.²

Zgodnie z przewidywaniami odnośnie chorób ultraradkich, dane dotyczące częstości występowania i zachorowalności na PNH są bardzo ograniczone. Odnaleziono 1 opublikowane badanie polskie, którego celem nie było określenie zachorowalności i częstości występowania PNH w Polsce, a w którym analizowano dane pochodzące od 105 pacjentów z PNH zdiagnozowanych w latach 1995-2011 w polskim laboratorium Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Celem tego badania było zbadanie charakterystyki znanych przypadków PNH. Zgodnie z autorami badania, istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że większość przypadków PNH w Polsce jest diagnozowana w tym ośrodku ze względu na jego wieloletnie doświadczenie. Do badania włączono 105 rozpoznanych przypadków w ciągu 15 lat, co przy 38,5 mln populacji Polski daje zapadalność na poziomie 0,017 na 100 000 osób rocznie.³

Badanie uwzględniające częstość występowania i zachorowalność na PNH w Wielkiej Brytanii przeprowadzono w dobrze określonym regionie geograficznym. W badaniu rozpoznano 76 pacjentów z PNH za pomocą cytometrii przepływowowej w populacji około 3,7 milionów osób, co oznacza zapadalność na poziomie 0,13 na 100 000 osób rocznie.⁴ Na podstawie oszacowań zapadalności i przeżycia, 15-letnią chorobowość pacjentów z klonem typu PNH w brytyjskim badaniu oszacowano na 15,9 na 1 000 000 osób.

Badanie brytyjskie wskazuje na 82,5% pacjentów z rozpoznaniem PNH i podwyższoną hemolizą; pacjenci z PNH, u których istnieją dowody na obecność hemolizy są najbardziej narażeni na wystąpienie wyniszczających i zagrażających życiu powikłań. Dlatego też, częstość występowania PNH z najwyższym ryzykiem wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu powikłań oszacowano na 13,1 na 1 000 000 osób.⁴

Autorzy polskiego badania odnoszą się do powyższych oszacowań i wnioskuje, że wiele przypadków PNH nie zostało rozpoznanych w Polsce. Wnioski te są poparte większą częstością występowania objawów u pacjentów z PNH w polskim badaniu w porównaniu do badania brytyjskiego wskazując, że u pacjentów z objawami występowało większe prawdopodobieństwo diagnozy. Ponadto, autorzy polskiego badania przyznali, że nie wszystkie przypadki zostały uwzględnione w badaniu. W związku z powyższym, współczynniki zapadalności i chorobowości z Wielkiej Brytanii

zastosowano dla populacji Polski. Odnosząc powyższe oszacowania chorobowości do około 38,5 milionowej populacji w Polsce, chorobowość w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka z PNH i hemolizą w Polsce można oszacować na 505 osób $[(13,1/1\ 000\ 000)*38\ 500\ 000=504,35 - \text{zaokrąglono w g\u00f3r\u0119 do 505 pacjent\u00f3w}]$.

Należy zauważyć, że nie wszyscy pacjenci z wykrywalnym klonem kom\u00f3rek PNH mog\u0105 by\u0107 leczeni ekulizumabem. Por\u00f3wnuj\u0105c oszacowanie 505 pacjent\u00f3w z danymi polskimi (105 przypadk\u00f3w) mo\u017cna za\u0142o\u017cy\u0107, \u017ce wielu pacjent\u00f3w z PNH w Polsce jest niezdiagnozowanych, co jest zgodne z wnioskami autor\u00f3w polskiego badania. Istnieje silna potrzeba rozpowszechniania informacji na temat tej choroby, badania wi\u0119kszej liczby pacjent\u00f3w z objawami PNH oraz rozpocz\u0119cia leczenia we wczesnych stadiach rozwoju choroby.³

3.1.1 Populacja obejmuj\u0105ca wszystkich pacjent\u00f3w, u kt\u00f3rych technologia mo\u017ce by\u0107 zastosowana

Zgodnie z Charakterystyk\u0105 Produktu Leczniczego (ChPL) ekulizumab jest wskazany w leczeniu pacjent\u00f3w doros\u0142ych i dzieci z:

- napadow\u0105 nocn\u0105 hemoglobinuri\u0105 (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH) – dowody klinicznych korzy\u015bci wykazano u pacjent\u00f3w z hemoliz\u0105 z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazuj\u0105cymi na du\u017c\u0105 aktywno\u015b\u0107 choroby, niezale\u017anie od wcześniejszych przetocze\u0144 lub bez przetocze\u0144;
- atypowym zespo\u0142em hemolityczno-mocznicowym (ang. *atypical hemolytic uremic syndrome*, aHUS).⁵

Maj\u0105c na uwadze brak rozpoznania u wszystkich pacjent\u00f3w z PNH oraz brak danych na temat cz\u0119sto\u015bci wyst\u0119powania i zapadalno\u015bci na PNH w Polsce, wybrano grup\u0119 ekspert\u00f3w klinicznych z Polski w celu oszacowania liczby obecnie zdiagnozowanych i nowych przypadk\u00f3w PNH w Polsce. Zgodnie z opiniami polskich ekspert\u00f3w liczebno\u015b\u0107 docelowej populacji chorych z PNH oszacowano na [REDACTED] pacjent\u00f3w, z czego [REDACTED] pacjent\u00f3w kwalifikuje si\u0119 do leczenia ekulizumabem (patrz poni\u017csza tabela). Przewidywany jest wzrost liczby pacjent\u00f3w z PNH kwalifikuj\u0105cych si\u0119 do leczenia ekulizumabem o [REDACTED] pacjent\u00f3w rocznie.

Tab. 2. Liczba chorych kwalifikuj\u0105cych si\u0119 do leczenia ekulizumabem wed\u0142ug polskich ekspert\u00f3w klinicznych.

	Chorobowo\u015b\u0107	Liczba chorych kwalifikuj\u0105cych si\u0119 do leczenia ekulizumabem	Liczba nowych chorych rocznie kwalifikuj\u0105cych si\u0119 do leczenia ekulizumabem
prof. dr hab. med. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
dr hab. n. med. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	Chorobowość	Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem	Liczba nowych chorych rocznie kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem
prof. dr hab. med. ██████████ ██████████	■	■	■
dr n. med. ██████████ ██████████	■	■	■
prof. dr hab. n. med. ██████████ ██████████	■	■	■
Średnia	■	■	■

Przyjmując oszacowania pochodzące z innych krajów do ok. 38,5 mln mieszkańców Polski, szacowana częstość PNH może być znacznie wyższa, jednak wielkość populacji chorych oszacowana przez 5 polskich ekspertów klinicznych jest bardzo spójna, co zwiększa wiarygodność szacunków przyjętych analizie wpływu na budżet. Szacunki z innych krajów mogą nie być odpowiednie dla polskich warunków oraz mogą wskazywać, że wielu pacjentów w Polsce nie jest zdiagnozowanych. W polskim badaniu klinicznym od 1995 r. do czerwca 2011 r. rozpoznano 105 pacjentów z PNH.³ Z drugiej strony, liczba pacjentów obecnie kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowana przez polskich ekspertów klinicznych może być niższa ze względu na wykonywany w warunkach polskich przeszczep komórek macierzystych u niektórych chorych (brak danych dotyczących częstości wykonywania przeszczepu), co powoduje brak akumulacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem z poprzednich lat. Duży odsetek nowych pacjentów w kolejnych latach może wynikać z leczenia chorych na wcześniejszych etapach bez czekania na moment, w którym przeszczep komórek macierzystych jest niezbędny.

Populację chorych z aHUS kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowano na ██████████ chorych w pierwszym roku i ██████████ chorych w drugim roku (źródło: *Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza wpływu na budżet, październik 2015*).

Podsumowanie oszacowanej liczebności populacji chorych, u których technologia może być zastosowana przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana.

Rok	I	II
Liczebność populacji	■	■
PNH	■	■
aHUS	■	■

3.1.2 Populacja docelowa

Populację docelową zdefiniowano jako populację chorych z napadową nocną hemoglobinurią kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem.

Zgodnie z zapisami programu lekowego kryteria kwalifikacji chorych do programu leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii obejmują zdiagnozowaną nocną napadową hemoglobinurię z obecnością klonu PNH >1% oznaczonych w badaniu cytometrii przepływowowej i co najmniej jeden z poniższych:

- 1) objawy hemolizy związane z PNH oraz (łącznie):
 - aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ razy górna granica normy,
 - co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą, np.: niewydolność nerek, nadciśnienie płucne, znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność;
- 2) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, zator tętnicy płucnej, zdarzenia mózgowo-naczyniowe, amputacji, zawał mięśnia sercowego, przemijający napad niedokrwienności, niestabilna dławica piersiowa, zakrzepica żyły nerkowej, zakrzepica żył kręzgowych, zakrzepica żyły wrotnej, zgorzel, ostre zamknięcia naczyń obwodowych;
- 3) ciąża.

Zgodnie z opinią polskich ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 3.1.1) w Polsce jest ■ chorych z PNH. ■ spośród tych chorych kwalifikuje się do leczenia ekulizumabem. Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem będzie wzrastała o ■ chorych rocznie.

Podsumowanie oszacowanej liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Liczebność populacji.

Rok	I	II
Liczebność populacji, PNH	■	■

3.1.3 Populacja, w której technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANO]

ekulizumab nie jest obecnie stosowany u chorych z PNH (brak danych dotyczących chorych leczonych ekulizumabem na własny koszt).

Ekulizumab nie jest obecnie stosowany w populacji chorych z aHUS (źródło: *Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza wpływu na budżet, październik 2015*).

Podsumowanie oszacowanej liczebności populacji, w której technologia jest obecnie stosowana przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 5. Liczebność populacji, w której technologia jest obecnie stosowana.

Rok	I
Liczebność populacji	0
PNH	0*
aHUS	0**

* brak danych dotyczących chorych leczonych ekulizumabem na własny koszt; ** źródło: *Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza wpływu na budżet, październik 2015*.

3.1.4 Populacja, w której technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Założono, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia ekulizumabem rozpoczną terapię w pierwszym roku po wprowadzeniu finansowania leku w ramach programu lekowego.

Podsumowanie oszacowanej liczebności populacji, w której technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6. Liczebność populacji, w której technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Rok	I	II
Liczebność populacji, PNH	■	■

3.1.4.1 Scenariusz minimalny

W **scenariuszu minimalnym** przyjęto najmniejszą liczebność populacji oszacowaną przez polskich ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 3.1.1).

Podsumowanie oszacowanej w scenariuszu minimalnym liczebności populacji, w której technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 7. Liczebność populacji w scenariuszu minimalnym.

Rok	I	II
Liczebność populacji, PNH	■	■

3.1.4.2 Scenariusz maksymalny

W **scenariuszu maksymalnym** przyjęto największą liczebność populacji oszacowaną przez polskich ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 3.1.1).

Podsumowanie oszacowanej w scenariuszu maksymalnym liczebności populacji, w której technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 8. Liczebność populacji w scenariuszu maksymalnym.

Rok	I	II
Liczebność populacji, PNH	■	■

3.1.5 Podsumowanie

Podsumowanie rocznych liczebności populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9. Liczebności populacji – podsumowanie oszacowań.

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
Liczebność populacji, w której technologia może być stosowana	■	■	
PNH	■	■	3.1.1
aHUS**	■	■	
Liczebność populacji docelowej			
PNH	■	■	3.1.2
Liczebność populacji, w której technologia jest obecnie stosowana		0	
PNH		0*	3.1.3
aHUS**		0	

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
Liczebność populacji, w której technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją			
PNH, analiza podstawowa	■	■	3.1.4
PNH, scenariusz minimalny	■	■	
PNH, scenariusz maksymalny	■	■	

* brak danych dotyczących chorych leczonych ekulizumabem na własny koszt; ** źródło: *Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Analiza wpływu na budżet, październik 2015.*

3.2 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji, mając na uwadze, że decyzja o objęciu refundacją podejmowana jest na okres 2 lat. Uznano, że przyjęty horyzont czasowy będzie wystarczający do osiągnięcia równowagi rynku. Założony horyzont czasowy jest zgodny z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych*.⁶

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, 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.²

3.3 Perspektywa

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych* analiza powinna uwzględniać głównie perspektywę płatnika za świadczenia zdrowotne.⁶ Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.²

Analizę przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

3.4 Scenariusze

3.4.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący zdefiniowano jako brak stosowania ekulizumabu przez chorych z PNH. Założono, że wszyscy chorzy są leczeni najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC).

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.

3.4.2 Scenariusz nowy

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH.

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.

3.5 Parametry

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem:

- **u chorych leczonych ekulizumabem:**
 - dawkowania ekulizumabu,
 - kosztów nabycia substancji czynnej,
 - kosztów kwalifikacji do programu,
 - kosztów szczepienia,
 - kosztów podania ekulizumabu;
- **u chorych leczonych ekulizumabem lub najlepszym leczeniem wspomagającym:**
 - liczebności populacji chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem/najlepszym leczeniem wspomagającym,
 - kosztów monitorowania leczenia,
 - bezpośrednich kosztów medycznych transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek.

W ramach **analizy podstawowej (porównującej scenariusz istniejący i nowy)** koszt najlepszego leczenia wspomagającego oszacowano w oparciu o model ekonomiczny (analizę kosztów-konsekwencji). Uwzględniono średni koszt stosowania najlepszego leczenia wspomagającego z dwóch pierwszych lat w ramieniu najlepszego leczenia wspomagającego w modelu (dokument elektroniczny; średnia wartość komórek AS13:AS14 w arkuszu 'markov_SOC' w modelu ekonomicznym). Koszt ten uwzględnia koszty transfuzji, leczenia zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym. U chorych leczonych ekulizumabem również uwzględniono koszt transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek na

podstawie wyników modelu ekonomicznego (dokument elektroniczny; średnia wartość komórek AS13:AS14 w arkuszu 'markov_ecu' w modelu ekonomicznym).

Dodatkowo przedstawiono wyniki bez uwzględnienia zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych ekulizumabem i najlepszym leczeniem wspomagającym (**scenariusz „alternatywny”**; patrz rozdz. 3.5.7.2).

3.5.1 Dawkowanie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.

- faza leczenia początkowego: dawka 600 mg ekulizumabu, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25-45 minut, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie;
- faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg ekulizumabu, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25-45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25-45 minut co 14 ± 2 dni.⁵

Założono podawanie ekulizumabu co 14 dni w ramach leczenia podtrzymującego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Dzieci i młodzież z PNH o masie ciała ≥ 40 kg są leczeni zgodnie z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych.⁵

U dzieci i młodzieży z PNH o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania ekulizumabu jest następujący:

Tab. 10. Schemat dawkowania ekulizumabu u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.⁵

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
Od 30 do ≤ 40 kg	600 mg co tydzień x 2	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do ≤ 30 kg	600 mg co tydzień x 2	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do ≤ 20 kg	600 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do ≤ 10 kg	300 mg co tydzień x 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie

Szacuje się, że chorzy w wieku < 18 lat stanowią około [] wszystkich chorych z PNH.^{7,8,9,10} Ze względu na fakt, że dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 40 kg stanowią mniej niż [] analizowanej populacji, w analizie założono, że wszyscy chorzy będą przyjmować ekulizumab zgodnie z dawkowaniem dla osób dorosłych.

Zastosowane podejście stanowi konserwatywne założenie analizy, gdyż brak uwzględnienia niższych dawek ekulizumabu stosowanych przez dzieci i młodzież o

masie ciała poniżej 40 kg powoduje przeszacowanie kosztów związanych z refundacją leku.

Biorąc pod uwagę opisane powyżej dawkowanie ekulizumabu, łączna liczba fiolek stosowanych przez chorych wynosi 80 w pierwszym roku oraz 78 w kolejnych latach, po uwzględnieniu:

- stosowania 2 fiolek w tygodniu w ciągu pierwszych 4 tygodni podczas fazy leczenia początkowego;
- stosowania 3 fiolek co 2 tygodnie podczas fazy leczenia podtrzymującego.

Założono, że chorzy rozpoczynający i przerywający leczenie w danym roku będą stosowali leczenie ekulizumabem średnio przez 6 miesięcy w roku (41 dawek w przypadku rozpoczęcia leczenia i 39 dawek w przypadku przerywania leczenia; korekta połowy cyklu).

Zaleca się stosowanie ekulizumabu przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych.⁵

Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem w kolejnych latach przyjęto zgodnie z danymi z rynku holenderskiego (dane nieopublikowane). Odsetki zostały zweryfikowane przez eksperta klinicznego ([REDACTED])

Tab. 11. Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem.

I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.2 Koszt jednostkowy substancji czynnej

W analizie cenę ex-factory 1 fiołki ekulizumabu (300 mg) przyjęto na poziomie [REDACTED] PLN. Po uwzględnieniu podatku VAT (8%) oraz marży hurtowej ([REDACTED]), cenę hurtową brutto 1 fiołki ekulizumabu (300 mg) przyjęto na poziomie [REDACTED] PLN.

Tab. 12. Cena ekulizumabu.

Opakowanie	Cena ex-factory, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN
1 fiołka (300 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.5.3 Koszt kwalifikacji do programu

Koszt kwalifikacji do programu lekowego oszacowano w oparciu o załącznik 1 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30

kwietnia 2015 r.¹¹ Zgodnie z Zarządzeniem wycena punktowa kwalifikacji i weryfikacji leczenia w chorobach ultrarzadkich wynosi 6,25 pkt. Wartość punktu przyjęto zgodnie z Informatorem o zawartych umowach.¹²

Koszt kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na **325,00 PLN** z perspektywy NFZ.

Tab. 13. Koszt kwalifikacji do programu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Odsetek chorych, %	Koszt kwalifikacji dla NFZ, PLN	Koszt kwalifikacji dla pacjenta, PLN
5.08.07.0000007	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrarzadkich	6,25	52	325	100%	325	0

3.5.4 Koszt szczepienia

Nie należy rozpoczynać leczenia ekulizumabem u pacjentów z PNH:

- z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*,
- którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis*.⁵

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie ekulizumabu zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwóinkami zapalenia opon mózgowych (*Neisseria meningitidis*). U pacjentów tych może występować ryzyko zakażenia przez nietypowe grupy serologiczne (zwłaszcza Y, W135 i X), chociaż może też wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek innej grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia, każdego pacjenta należy zaszczepić na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem ekulizumabu. Zdecydowanie zaleca się tetrawalentne szczepionki przeciwko serotypom A, C, Y i W135, w miarę możliwości szczepionki skoniugowane.⁵

Szczepionki przeciwko *Neisseria meningitidis* nie są refundowane w Polsce. Koszt szczepionek ponoszony jest wyłącznie przez pacjenta (koszt **0 PLN** z perspektywy NFZ).

Koszt szczepionek przeciwko *Neisseria meningitidis* oszacowano na podstawie indeksu leków (<http://indeks.mp.pl/leki/>). Uwzględniono jedynie serotypy rekomendowane w ChPL. Średni koszt szczepionki przeciwko *Neisseria meningitidis* przedstawiono w tabeli poniżej.

Założono podanie szczepionki w ramach wizyty u lekarza POZ, co nie jest związane z dodatkowymi kosztami.

Tab. 14. Koszt szczepionek przeciwko *Neisseria meningitidis*.

Nazwa handlowa	Koszt szczepionki dla NFZ, PLN	Koszt szczepionki dla pacjenta, PLN
Szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> C, sprzężona		
Meningitec	0	138,40
NeisVac-C	0	157,65
Szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> A + szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> C		
MENINGO A+C	0	135,26
Szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> A + szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> C + szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> W135 + szczepionka przeciw <i>Neisseria meningitidis</i> Y		
Menveo	0	205,11
Nimenrix	0	236,29
Średni koszt szczepionki	0	168,00

3.5.5 Koszt podania ekulizumabu

Koszt podania ekulizumabu oszacowano w oparciu o załącznik 1 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r.¹¹ Zgodnie z Zarządzeniem wycena punktowa przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wynosi 2 pkt, natomiast hospitalizacji związanej z wykonaniem programu (lub hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu) – 9 pkt. Wartość punktu przyjęto zgodnie z Informatorem o zawartych umowach.¹² Odsetki pacjentów otrzymujących ekulizumab w trybie ambulatoryjnym i w ramach hospitalizacji przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego [REDACTED]

Koszt podania ekulizumabu przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt podania ekulizumabu oszacowano na **195,00 PLN** z perspektywy NFZ.

Tab. 15. Koszt podania ekulizumabu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Odsetki chorych,* %	Koszt podania leku dla NFZ, PLN	Koszt podania leku dla pacjenta, PLN
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52	104	75%	78	0
5.08.07.0000001 /5.08.07.0000003	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu/ Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	9	52	468	25%	117	0
Średni koszt podania ekulizumabu						195	0

* odsetki chorych zgodnie z opinią eksperta klinicznego

3.5.6 Koszt monitorowania leczenia

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego należy obserwować, czy u pacjentów z PNH nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym kontrolować aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. U pacjentów z PNH leczonych ekulizumabem należy kontrolować wystąpienie hemolizy wewnątrznaczyniowej, mierząc aktywność LDH.⁵

Koszt monitorowania leczenia u chorych leczonych BSC przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego ([REDACTED]).

Zużycie zasobów zgodnie z opinią eksperta przedstawiono w tabeli poniżej. Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano w oparciu o załącznik 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.¹³ Zgodnie z Zarządzeniem wycena punktowa świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) wynosi 3,5 pkt, natomiast świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12) – 7,0 pkt. Wartość punktu przyjęto zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (ambulatoryjna opieka specjalistyczna – świadczenia w zakresie hematologii – średnia wartość punktu w 5 ośrodkach o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań z różnych województw).¹²

Koszt monitorowania leczenia BSC przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt monitorowania leczenia BSC oszacowano na **552,27 PLN** z perspektywy NFZ.

Tab. 16. Roczny koszt monitorowania leczenia BSC.

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Liczba w roku, n	Odsetek chorych, %	Koszt monitorowania dla NFZ, PLN	Koszt monitorowania dla pacjenta, PLN
W 11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,18	35,63	12,5*	100%	445,38	0
W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7	10,18	71,26	1,5**	100%	106,89	0
Cytometria przepływowa***	-	-	-	0	100%	-	-
Średni koszt monitorowania leczenia						552,27	0

* zakres: 10-15; ** zakres: 1-2; *** zgodnie z opinią eksperta klinicznego nie ma osobnej procedury rozliczenia cytometrii przepływowej.

Jako koszt monitorowania leczenia ekulizumabem przyjęto średni koszt monitorowania w innych programach lekowych dotyczących chorób ultraradkich. Koszt monitorowania leczenia w innych programach lekowych dotyczących chorób ultraradkich oszacowano w oparciu o załącznik 2 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r.¹¹ Zgodnie z Zarządzeniem średnia wycena punktowa monitorowania leczenia dla chorób ultraradkich wynosi 44,95 pkt. Wartość punktu przyjęto zgodnie z Informatorem o zawartych umowach.¹²

Koszt monitorowania leczenia ekulizumabem przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt monitorowania leczenia ekulizumabem oszacowano na **2 337,64 PLN** z perspektywy NFZ.

Tab. 17. Roczny koszt monitorowania leczenia ekulizumabem.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Średnia wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt monitorowania dla NFZ, PLN	Koszt monitorowania dla pacjenta, PLN
5.08.08.0000028	Hiperhomocysteinemia	62				
5.08.08.0000029	Choroba Pompego	36,5				
5.08.08.0000030	Choroba Gaucher'a	27				
5.08.08.0000031	Choroba Hurlera	24				
5.08.08.0000032	Mukopolisacharydoza typu II	46				
5.08.08.0000033	Mukopolisacharydoza typu IV	45				
5.08.08.0000067	Choroba Gaucher'a typu I	27				
5.08.08.0000069	Wczesnodziecięca postać cystynozy nefropatycznej	75	44,95	52	2 337,64*	0
5.08.08.0000075	Diagnostyka w programie leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych	26				
5.08.08.0000076	Diagnostyka w programie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) - dorośli	108				
5.08.08.0000077	Diagnostyka w programie leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego sildenafilem i epoprostenolem (TNP) - dzieci	18				

* u chorych leczonych średnio przez pół roku uwzględniono 1/2 kosztu monitorowania.

3.5.7 Koszty transfuzji i pozostałe koszty

3.5.7.1 Analiza podstawowa

W ramach **analizy podstawowej (porównującej scenariusz istniejący i nowy)** koszt najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) oszacowano w oparciu o model ekonomiczny (analizę kosztów-konsekwencji). Uwzględniono średni koszt stosowania BSC z dwóch pierwszych lat w ramieniu BSC w modelu (dokument elektroniczny; średnia wartość komórek AS13:AS14 w arkuszu 'markov_SOC' w modelu ekonomicznym). Koszt ten uwzględnia koszty transfuzji, leczenia zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym. U chorych leczonych ekulizumabem również uwzględniono koszt transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek na podstawie wyników modelu ekonomicznego (dokument elektroniczny; średnia wartość komórek AS13:AS14 w arkuszu 'markov_ecu' w modelu ekonomicznym).

Tab. 18. Roczny koszt transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek na podstawie modelu ekonomicznego.

Leczenie BSC, PLN	Leczenie ekulizumabem, PLN
6 332	1 320

3.5.7.2 Scenariusz alternatywny

Dodatkowo, jako **scenariusz „alternatywny”**, przedstawiono wyniki bez uwzględnienia zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych ekulizumabem i BSC (w ramach scenariusza istniejącego i nowego).

Koszt transfuzji oszacowano w oparciu o załącznik 3 do Zarządzenia Nr 81/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.¹⁴ Zgodnie z Zarządzeniem wycena punktowa za każdą dawkę terapeutyczną przetoczenia koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych z aferezy wynosi 21,37 pkt, natomiast wycena punktowa za każdą jednostkę przetoczenia napromienianego i filtrowanego koncentratu krwinek czerwonych – 5,56 pkt. Wartość punktu przyjęto zgodnie z Informatorem o zawartych umowach.¹² Odsetki poszczególnych rodzajów transfuzji przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego

Koszt transfuzji przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt transfuzji oszacowano na **466,19 PLN** z perspektywy NFZ.

Tab. 19. Koszt transfuzji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Udział w transfuzjach,*** %	Koszt transfuzji dla NFZ, PLN	Koszt transfuzji dla pacjenta, PLN
5.53.01.0000942	Przetoczenie koncentratu/ ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych z aferezy	21,37*	52	1 111,24	22%	239,34	0
5.53.01.0001373	Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	5,56**	52	289,12	78%	226,85	0
Średni koszt transfuzji						466,19	

* za każdą dawkę terapeutyczną; ** za każdą jednostkę; *** zgodnie z opinią eksperta klinicznego

Koszt podania przetoczeń oszacowano w oparciu o załącznik 2 do Zarządzenia Nr 81/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.¹⁴ Zgodnie z Zarządzeniem wycena punktowa hospitalizacji związanej z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin wynosi 5 pkt. Wartość punktu przyjęto zgodnie z Informatorem o zawartych umowach.¹²

Koszt podania przetoczeń przedstawiono w poniższej tabeli. Koszt jednego podania przetoczenia oszacowano na **260,00 PLN** z perspektywy NFZ. Założono, że u chorych leczonych ekulizumabem transfuzje będą wykonywane w ramach wizyty związanej z podaniem ekulizumabu (brak dodatkowych kosztów podania transfuzji). U chorych leczonych BSC uwzględniono jedną hospitalizację związaną z podaniem transfuzji rocznie.

Tab. 20. Koszt podania transfuzji.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu, PLN	Koszt jednostkowy dla NFZ, PLN	Koszt podania transfuzji dla NFZ, PLN	Koszt podania transfuzji dla pacjenta, PLN
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	52	260	260	0

Częstość transfuzji u chorych leczonych BSC przyjęto zgodnie z badaniem Hillmen 2013¹⁵ (analiza badań klinicznych dla ekulizumabu) jako 4,38 jednostek rocznie.

Dowody naukowe wykazały, że leczenie ekulizumabem redukuje zapotrzebowanie na transfuzje u chorych z PNH. W publikacji Hillmen 2013 przedstawiono 3-letnią obserwację chorych leczonych ekulizumabem w badaniach TRIUMPH i SHEPHERD. Na początku badania 164 z 195 chorych (84,1%) otrzymywało transfuzje – średnio 5,3 jednostek. Po 12 miesiącach 62 z 195 chorych (31,8%) otrzymywało transfuzje – średnio 4,6 jednostek, co stanowi redukcję zapotrzebowania na transfuzje o 67,2% po roku terapii. Po 36 miesiącach 7 z 195 chorych (3,6%) chorych otrzymywało transfuzje – średnio 2,4 jednostek.¹⁵ Redukcja zapotrzebowania na transfuzje wynosiła zatem 67,2% po pierwszym roku oraz 98,1% po 3 latach.

Powyższe odsetki wykorzystano do oszacowania liczby jednostek stosowanych u chorych leczonych ekulizumabem poprzez przeskalowanie raportowanego średniego zapotrzebowania na transfuzje u chorych leczonych BSC (4,38 jednostek rocznie). Dla pierwszego i drugiego roku analizy u chorych leczonych ekulizumabem założono zapotrzebowanie mniejsze o 67,2%, zgodnie z poniższą tabelą.

Tab. 21. Częstość transfuzji (liczba jednostek na rok).

Leczenie	I rok	II rok
BSC	4,38	4,38
Ekulizumab	1,44	1,44

3.6 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).
- Scenariusz istniejący zdefiniowano jako brak stosowania ekulizumabu przez chorych z PNH. Założono, że wszyscy chorzy są leczeni BSC.
- W scenariuszu nowym przyjęto wprowadzenie finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH.
- Liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii pięciu polskich ekspertów klinicznych.
- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej, dawkowania ekulizumabu, kosztów nabycia substancji czynnej, kosztów kwalifikacji do programu, kosztów szczepienia, kosztów podania ekulizumabu (u chorych leczonych ekulizumabem), kosztów monitorowania leczenia oraz kosztów transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek (u chorych leczonych ekulizumabem i BSC).
- W ramach analizy podstawowej (porównującej scenariusz istniejący i nowy) koszt transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek przyjęto zgodnie z wynikami modelu ekonomicznego. Dodatkowo, jako scenariusz „alternatywny”, przedstawiono wyniki bez uwzględnienia bezpośrednich kosztów medycznych zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych ekulizumabem i BSC.
- Założono, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia ekulizumabem rozpoczną leczenie w pierwszym roku trwania programu. Chorzy rozpoczynający leczenie ekulizumabem w danym roku będą przyjmować terapię średnio przez 6 miesięcy w roku (41 dawek; korekta połowy cyklu). Do czasu rozpoczęcia leczenia ekulizumabem chorzy będą leczeni BSC.
- Założono, że wszyscy chorzy leczeni ekulizumabem będą przyjmować lek zgodnie z dawkowaniem dla osób dorosłych. Założono podawanie ekulizumabu co 14 dni w ramach leczenia podtrzymującego, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
- Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem w kolejnych latach zostały zweryfikowane przez eksperta klinicznego.
- Założono, że chorzy przerywający leczenie ekulizumabem w danym roku będą przyjmowali terapię średnio przez 6 miesięcy w roku (39 dawek). Po zakończeniu terapii ekulizumabem chorzy będą leczeni BSC.

- W analizie cenę hurtową brutto 1 fiolki ekulizumabu (300 mg) przyjęto na poziomie ██████████
- Koszt kwalifikacji do programu lekowego oszacowano w oparciu o załącznik 1 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r.
- Szczepionki przeciwko *Neisseria meningitidis* nie są refundowane w Polsce. Koszt szczepionek ponoszony jest wyłącznie przez pacjenta (koszt 0 PLN z perspektywy NFZ). Założono podanie szczepionki w ramach wizyty u lekarza POZ, co nie jest związane z dodatkowymi kosztami.
- Koszt podania ekulizumabu oszacowano w oparciu o załącznik 1 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. Odsetki pacjentów otrzymujących ekulizumab w trybie ambulatoryjnym i w ramach hospitalizacji przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego.
- Koszt monitorowania leczenia ekulizumabem przyjęto jako średni koszt monitorowania w innych programach lekowych dotyczących chorób ultrarzadkich w oparciu o załącznik 2 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r.
- Koszt monitorowania leczenia u chorych leczonych BSC przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego (zużycie zasobów). Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano w oparciu o załącznik 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- Koszt transfuzji (bez uwzględnienia zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek) oszacowano w oparciu o załącznik 3 do Zarządzenia Nr 81/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. Odsetki poszczególnych rodzajów transfuzji przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego.
- Koszt podania przetoczeń oszacowano w oparciu o załącznik 2 do Zarządzenia Nr 81/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. Założono, że u chorych leczonych ekulizumabem transfuzje będą wykonywane w ramach wizyty związanej z podaniem ekulizumabu (brak dodatkowych kosztów podania transfuzji). U chorych leczonych BSC uwzględniono jedną hospitalizację związaną z podaniem transfuzji rocznie.
- Częstość transfuzji podczas leczenia ekulizumabem i BSC przyjęto zgodnie z badaniem klinicznym. Ze względu na brak danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznie docelowej populacji chorych (chorzy z PNH, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń), częstość transfuzji dla chorych leczonych ekulizumabem i BSC oszacowano na podstawie danych dotyczących populacji chorych, u których wykonywano przetoczenia.
- Niepewne parametry związane z liczbą chorych z PNH kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem w Polsce testowano w ramach scenariusza minimalnego i

maksymalnego (minimalna i maksymalna liczebność populacji docelowej oszacowana przez ekspertów klinicznych). Liczebności populacji oszacowane przez pięciu ekspertów klinicznych są spójne, co podnosi wiarygodność danych uwzględnionych w analizie.

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
Population size		
Analiza podstawowa	██████████	Opinia ekspertów klinicznych††
Scenariusz minimalny	██████████	Opinia ekspertów klinicznych††
Scenariusz maksymalny	██████████	Opinia ekspertów klinicznych††
Cena 1 fiolki eculizumabu		
Eculizumab 300 mg, PLN	██████████	Dane Wnioskodawcy
Zużycie eculizumabu, fiolki/rok		
Chorzy rozpoczynający leczenie (1/2 roku)	41	ChPL
Chorzy kontynuujący leczenie (1 rok)	78	ChPL
Chorzy przerywający leczenie (1/2 roku)	39	ChPL
Przerwanie leczenia eculizumabem		
Odsetek chorych/rok	████ w I roku, █████ w II roku	Założenie oparte na danych z rynku holenderskiego, odsetki zostały zweryfikowane przez polskiego eksperta klinicznego
Koszt kwalifikacji do programu lekowego		
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	325 PLN	Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r.; Informator o umowach
Koszt szczepienia		
Koszt szczepionki, PLN	0	Indeks leków (http://indeks.mp.pl/leki/); uwzględniono jedynie serotypy rekomendowane w ChPL
Koszt podania eculizumabu		

Parametr	Wartość	Źródło danych
Odsetki chorych otrzymujących lek w ramach wizyty ambulatoryjnej i hospitalizacji	75% wizyta ambulatoryjna związana z wykonaniem programu 25% hospitalizacja związana z wykonaniem programu	Opinia eksperta klinicznego*
Koszt podania 1 dawki eculizumabu, PLN	195	Załącznik 1 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r; Informator o umowach
Liczba podań eculizumabu/rok		
Chorzy rozpoczynający leczenie (1/2 roku)	15	ChPL
Chorzy kontynuujący leczenie (1 rok)	26	ChPL
Chorzy przerywający leczenie (1/2 roku)	13	ChPL
Koszt monitorowania leczenia eculizumabem		
Koszt monitorowania leczenia eculizumabem/rok, PLN	2 337,64	Średni koszt monitorowania w innych programach dotyczących chorób ultrazadkowych; Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r.; Informator o umowach
Koszt monitorowania leczenia BSC		
Liczba wizyt specjalistycznych/rok	12,5** W 11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu 1,5*** W 12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu 0 Cytometria przepływowa	Opinia eksperta klinicznego*
Koszt monitorowania leczenia BSC/rok, PLN	552,27	Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.; Informator o umowach
Koszty transfuzji i pozostałe koszty		
Koszt BSC na podstawie modelu ekonomicznego/rok, PLN	6 332	Średni koszt z dwóch pierwszych lat w ramieniu BSC w modelu (średnia wartość komórek AS13:AS14 w arkuszu 'markov_SOC' w modelu ekonomicznym);

Parametr	Wartość	Źródło danych
Koszt transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek podczas leczenie ekulizumabem/rok, PLN	1 320	Koszt z uwzględnieniem zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek Średni koszt z dwóch pierwszych lat w ramieniu ekulizumabu w modelu (średnia wartość komórek AS13:AS14 w arkuszu 'markov_ecu' w modelu ekonomicznym); Koszt z uwzględnieniem zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek
Koszt transfuzji, PLN	466,19 (1 111,24 Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych z aferezy 289,12 Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz)	Załącznik 3 do Zarządzenia Nr 81/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.; Informator o umowach
Odsetki poszczególnych rodzajów transfuzji	22% Przetoczenie koncentratu/ubogoleukocytarnego koncentratu krwinek czerwonych z aferezy 78% Przetoczenie napromienianego i filtrowanego KKCz	Opinia eksperta klinicznego*
Koszt podania przetoczeń/rok‡, PLN	260	Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 81/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.; Informator o umowach
Częstość transfuzji podczas leczenia BSC, jednostki/rok	4,38 w I roku, 4,38 w II roku	Na podstawie modelu ekonomicznego
Częstość transfuzji podczas leczenia ekulizumabem, jednostki/rok	1,44 w I roku, 1,44 w II roku	Hillmen 2013 ^{Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.}

† koszty z perspektywy NFZ; †† na podstawie opinii ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 3.1.1); *

** zakres: 10-15; *** zakres: 1-2; ‡ założono, że u chorych leczonych ekulizumabem transfuzje będą wykonywane w ramach wizyty związanej z podaniem ekulizumabu (brak dodatkowych kosztów podania transfuzji).

3.7 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika

Całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane ze stosowaniem scenariusza istniejącego w leczeniu docelowej populacji chorych z PNH (patrz rozdz. 3.1.2) przedstawiono w poniższej tabeli.

Ekulizumab (Soliris®, Alexion) nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych w Polsce.

Scenariusz istniejący zdefiniowano jako brak stosowania ekulizumabu przez chorych z PNH kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem. Założono, że wszyscy chorzy są leczeni najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Koszt BSC oszacowano w oparciu o model ekonomiczny. Uwzględniono średni koszt stosowania BSC z dwóch pierwszych lat w ramieniu BSC w modelu (dokument elektroniczny; średnia wartość komórek AS13:AS14 w arkuszu 'markov_SOC' w modelu ekonomicznym). Koszt ten uwzględnia koszty transfuzji, leczenia zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych BSC.

Uwzględniono także monitorowanie leczenia u chorych leczonych BSC. Zużycie zasobów przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego. Koszt wizyt specjalistycznych oszacowano w oparciu o załącznik 5a do Zarządzenia Nr 79/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.¹³ Wartość punktu przyjęto zgodnie z Informatorem o zawartych umowach (ambulatoryjna opieka specjalistyczna – świadczenia w zakresie hematologii – średnia wartość punktu w 5 ośrodkach o najwyższej sumarycznej kwocie zobowiązań z różnych województw).¹²

Założono, że najlepsze leczenie wspomagające jest obecnie stosowane u wszystkich chorych z PNH, kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem, a więc u ■ chorych (opinia polskich ekspertów klinicznych, patrz rozdz. 3.1.1).

Aktualne obciążenia budżetowe związane ze stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego (monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) u ■ chorych w ramach scenariusza istniejącego oszacowano na ■■■■■ ln PLN z perspektywy NFZ.

Tab. 23. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika.

Year	2015
Liczebność populacji	■
Scenariusz istniejący – leczenie BSC, PLN	■■■■■
Koszt ekulizumabu, PLN	0

4 Wyniki analizy

4.1 Analiza podstawowa

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowano na [REDACTED] chorych w pierwszym roku i [REDACTED] chorych w drugim roku.

Łączny koszt stosowania scenariusza nowego w analizie podstawowej (koszt substancji czynnej ekulizumabu, szczepienia, kwalifikacji do programu lekowego, podania ekulizumabu, monitorowania leczenia, transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek) oszacowano na [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku. Koszt substancji czynnej ekulizumabu wyniesie [REDACTED] PLN w pierwszym roku (koszt leczenia [REDACTED] chorych) oraz [REDACTED] PLN w drugim roku (koszt leczenia [REDACTED] chorych).

W ramach analizy podstawowej dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach programu lekowego w populacji chorych z PNH oszacowano na [REDACTED] w pierwszym roku oraz [REDACTED] w drugim roku.

Tab. 24. Wyniki analizy podstawowej.

Rok	I	II
Liczba chorych	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt stosowania scenariusza istniejącego, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt stosowania scenariusza nowego, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt ekulizumabu, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kwalifikacji do programu lekowego, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt szczepienia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania ekulizumabu, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania leczenia, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt transfuzji, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt BSC (dla chorych nieleczonych aktualnie ekulizumabem), PLN	[REDACTED]	[REDACTED]
Obciążenia budżetowe, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]

4.1.1 Scenariusz alternatywny

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowano na [REDACTED] chorych w pierwszym roku i [REDACTED] chorych w drugim roku.

Łączny koszt stosowania scenariusza nowego w ramach scenariusza alternatywnego (koszt substancji czynnej ekulizumabu, szczepienia, kwalifikacji do programu lekowego, podania ekulizumabu, monitorowania leczenia i transfuzji) oszacowano na ██████ PLN w pierwszym roku oraz ██████ PLN w drugim roku. Koszt substancji czynnej ekulizumabu wyniesie ██████ PLN w pierwszym roku (koszt leczenia █ chorych) oraz ██████ PLN w drugim roku (koszt leczenia █ chorych).

W ramach scenariusza alternatywnego dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach programu lekowego w populacji chorych z PNH oszacowano na ██████ PLN w pierwszym roku oraz ██████ PLN w drugim roku.

Tab. 25. Wyniki dla scenariusza alternatywnego.

Rok	I	II
Liczba chorych	█	█
Łączny koszt stosowania scenariusza istniejącego, PLN	██████	██████
Łączny koszt stosowania scenariusza nowego, PLN	██████	██████
Koszt ekulizumabu, PLN	██████	██████
Koszt kwalifikacji do programu lekowego, PLN	██████	██████
Koszt szczepienia, PLN	█	█
Koszt podania ekulizumabu, PLN	██████	██████
Koszt monitorowania leczenia, PLN	██████	██████
Koszt transfuzji, PLN	██████	██████
Koszt BSC (dla chorych nieleczonych aktualnie ekulizumabem), PLN	██████	██████
Obciążenia budżetowe, PLN	██████	██████

4.2 Analiza scenariuszy

Wyniki analizy podstawowej (patrz rozdz. 4.1) testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego.

4.2.1 Scenariusz minimalny

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowano na █ chorych w pierwszym roku i █ chorych w drugim roku.

Łączny koszt stosowania scenariusza nowego w scenariuszu minimalnym (koszt substancji czynnej ekulizumabu, szczepienia, kwalifikacji do programu lekowego, podania ekulizumabu, monitorowania leczenia, transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek) oszacowano na ██████ PLN w pierwszym roku oraz ██████ PLN w drugim roku. Koszt substancji czynnej ekulizumabu wyniesie ██████ PLN

w pierwszym roku (koszt leczenia ■ chorych) oraz ■ mln PLN w drugim roku (koszt leczenia ■ chorych).

W ramach scenariusza minimalnego dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach programu lekowego w populacji chorych z PNH oszacowano na ■ PLN w pierwszym roku oraz ■ PLN w drugim roku.

Tab. 26. Wyniki dla scenariusza minimalnego.

Rok	I	II
Liczba chorych	■	■
Łączny koszt stosowania scenariusza istniejącego, PLN	■	■
Łączny koszt stosowania scenariusza nowego, PLN	■	■
Koszt ekulizumabu, PLN	■	■
Koszt kwalifikacji do programu lekowego, PLN	■	■
Koszt szczepienia, PLN	■	■
Koszt podania ekulizumabu, PLN	■	■
Koszt monitorowania leczenia, PLN	■	■
Koszt transfuzji, PLN	■	■
Koszt BSC (dla chorych nieleczonych aktualnie ekulizumabem), PLN	■	■
Obciążenia budżetowe, PLN	■	■

4.2.1 Scenariusz maksymalny

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowano na ■ chorych w pierwszym roku i ■ chorych w drugim roku.

Łączny koszt stosowania scenariusza nowego w scenariuszu maksymalnym (koszt substancji czynnej ekulizumabu, szczepienia, kwalifikacji do programu lekowego, podania ekulizumabu, monitorowania leczenia, transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek) oszacowano na ■ PLN w pierwszym roku oraz ■ PLN w drugim roku. Koszt substancji czynnej ekulizumabu wyniesie ■ PLN w pierwszym roku (koszt leczenia ■ chorych) oraz ■ PLN w drugim roku (koszt leczenia ■ chorych).

W ramach scenariusza maksymalnego dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach programu lekowego w populacji chorych z PNH oszacowano na ■ PLN w pierwszym roku oraz ■ PLN w drugim roku.

Tab. 27. Wyniki dla scenariusza maksymalnego.

Rok	I	II
Liczba chorych	■	■
Łączny koszt stosowania scenariusza istniejącego, PLN	■	■
Łączny koszt stosowania scenariusza nowego, PLN	■	■
Koszt ekulizumabu, PLN	■	■
Koszt kwalifikacji do programu lekowego, PLN	■	■
Koszt szczepienia, PLN	■	■
Koszt podania ekulizumabu, PLN	■	■
Koszt monitorowania leczenia, PLN	■	■
Koszt transfuzji, PLN	■	■
Koszt BSC (dla chorych nieleczonych aktualnie ekulizumabem), PLN	■	■
Obciążenia budżetowe, PLN	■	■

5 Podsumowanie i wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie oszacowanych liczebności populacji oraz obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem eculizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH.

Tab. 28. Podsumowanie oszacowanych liczebności populacji oraz obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem eculizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH.

Rok	I	II
Liczba chorych, u których eculizumab może być stosowany:		
PNH*	■	■
aHUS***	■	■
Liczba chorych w populacji docelowej, wskazanej we wniosku:		
PNH*	■	■
Liczba chorych, u których eculizumab jest stosowany obecnie:		
PNH*		0**
aHUS***		0
Liczba chorych, u których eculizumab będzie stosowany, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją:		
PNH	■	■
Wyniki analizy podstawowej (perspektywa NFZ):		
Roczne wydatki NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, PLN	■	■
Roczne wydatki NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, PLN	■	■
- koszt eculizumabu, PLN	■	■
Dodatkowe wydatki NFZ, jakie będą ponoszone na leczenie chorych w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, PLN	■	■

* na podstawie opinii ekspertów klinicznych (patrz rozdz. 3.1.1); ** brak danych dotyczących chorych leczonych eculizumabem na własny koszt; *** źródło: *Eculizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego (aHUS). Analiza wpływu na budżet, październik 2015.*

Wyniki analizy podstawowej:

- Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowano na [] chorych w pierwszym roku i [] chorych w drugim roku.
- Całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem najlepszego leczenia wspomagającego w ramach scenariusza istniejącego (monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) oszacowano na [] PLN w pierwszym roku [] w drugim roku.
- Całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem scenariusza nowego (koszt ekulizumabu, szczepienie, kwalifikacja do programu, podanie leku, monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) oszacowano na [] PLN w pierwszym roku oraz [] PLN w drugim roku.
 - Koszt substancji czynnej ekulizumabu wyniesie [] PLN w pierwszym roku (koszt leczenia [] chorych) oraz [] PLN w drugim roku (koszt leczenia [] chorych).
- Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH oszacowano na [] w pierwszym roku oraz [] PLN w drugim roku.

Wyniki analizy wrażliwości:

- **Scenariusz „alternatywny”:** w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wyniki analizy bez uwzględnienia kosztów zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych ekulizumabem i najlepszym leczeniem wspomagającym. Całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem scenariusza nowego (koszt ekulizumabu, szczepienie, kwalifikacja do programu, podanie leku, monitorowanie leczenia, transfuzje) oszacowano na [] PLN w pierwszym roku oraz [] PLN w drugim roku.
 - W scenariuszu alternatywnym dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano na [] PLN w pierwszym roku oraz [] PLN w drugim roku.
- **Scenariusz minimalny:** całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem scenariusza nowego (koszt ekulizumabu, szczepienie, kwalifikacja do programu, podanie leku, monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) w scenariuszu minimalnym ([] chorych w pierwszym roku i [] chorych w drugim roku) oszacowano na [] mln PLN w pierwszym roku oraz [] PLN w drugim roku.

- W scenariuszu minimalnym dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano na ██████████ PLN w pierwszym roku oraz ██████████ PLN w drugim roku.
- **Scenariusz maksymalny:** całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem scenariusza nowego (koszt ekulizumabu, szczepienie, kwalifikacja do programu, podanie leku, monitorowanie leczenia, transfuzje, zakrzepica, schyłkowa niewydolność nerek) w scenariuszu maksymalnym (█████ chorych w pierwszym roku i █████ chorych w drugim roku) oszacowano na ██████████ PLN w pierwszym roku oraz ██████████ PLN w drugim roku.
 - W scenariuszu minimalnym dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia oszacowano na ██████████ PLN w pierwszym roku oraz ██████████ PLN w drugim roku.

Wnioski

- Ekulizumab stanowi pierwszą terapią lekową dostępną dla chorych z NNH i został uwzględniony w wytycznych opublikowanych przez *the International PNH Interest Group*,⁷ *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie* (Niemcy)²⁰ i *Australian Government*²¹ oraz rekomendowanej przez *All Wales Medicines Strategy Group*²² i *Haute Autorité de Santé*.²³
- Wprowadzenie finansowania ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z NNH związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi w zakresie od ██████████ w pierwszym roku oraz od ██████████ PLN w drugim roku.
- Wprowadzenie finansowania ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego może spowodować zmianę sposobu leczenia chorych oraz redukcję częstości wykonywania przeszczepu komórek macierzystych, co może być związane z oszczędnościami budżetowymi dla Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z poprawą jakości życia chorych.

6 Ograniczenia

Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak jednoznacznych danych dotyczących przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem w kolejnych latach w Polsce. W analizie liczbę chorych przyjęto zgodnie z opinią pięciu ekspertów klinicznych (średnia ■■■■ chorych w pierwszym roku i ■■■■ chorych w drugim roku analizy). Oszacowana liczebność populacji może być obciążona błędem, zatem została ona poddana analizie wrażliwości w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny: najmniejsza liczebność populacji oszacowana przez ekspertów klinicznych; scenariusz maksymalny: największa liczebność populacji oszacowana przez ekspertów klinicznych).

Ze względu rozszerzenie wskazania dla ekulizumabu oraz brak danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznie docelowej populacji chorych (chorzy z PNH, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń), częstość transfuzji dla chorych leczonych ekulizumabem i BSC oszacowano na podstawie danych dotyczących populacji chorych, u których wykonywano przetoczenia.

Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem w kolejnych latach zostały przyjęte zgodnie z danymi z rynku holenderskiego (dane nieopublikowane) i zweryfikowane przez eksperta klinicznego.

Założono, że wszyscy chorzy leczeni ekulizumabem będą przyjmować lek zgodnie z dawkowaniem dla osób dorosłych.

7 Dyskusja

W niniejszej analizie przeprowadzono ocenę obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu (Soliris®, Alexion) w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH.

W analizie liczbę chorych przyjęto zgodnie z opinią pięciu ekspertów klinicznych (średnia: ■■■■■ chorych w pierwszym roku i ■■■ chorych w drugim roku analizy). Oszacowana liczebność populacji może być obciążona błędem, zatem została ona poddana analizie wrażliwości w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny: najmniejsza liczebność populacji oszacowana przez ekspertów klinicznych; scenariusz maksymalny: największa liczebność populacji oszacowana przez ekspertów klinicznych). Należy podkreślić, że pomimo ograniczeń danych, stanowią one aktualnie jedyne wiarygodne źródło informacji o liczbie chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem w Polsce. Po zastosowaniu oszacowań z innych krajów do populacji 38,5 mln w Polsce oszacowana częstość występowania PNH może być znacznie większa, co może oznaczać, że wielu chorych w Polsce nie jest zdiagnozowanych. W polskim badaniu klinicznym od 1995 roku do czerwca 2011 roku zdiagnozowano 105 chorych z PNH.³ Z drugiej strony, liczba pacjentów obecnie kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem oszacowana przez polskich ekspertów klinicznych może być niższa ze względu na wykonywany w warunkach polskich przeszczep komórek macierzystych u niektórych chorych (brak danych dotyczących częstości wykonywania przeszczepu), co powoduje brak akumulacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem z poprzednich lat. Duży odsetek nowych pacjentów w kolejnych latach może wynikać z leczenia chorych na wcześniejszych etapach bez czekania na moment, w którym przeszczep komórek macierzystych jest niezbędnym.

Liczebności populacji oszacowane przez pięciu ekspertów klinicznych są bardzo spójne, co podnosi wiarygodność danych uwzględnionych w analizie.

Ze względu na brak danych dotyczących liczby chorych leczonych ekulizumabem na własny koszt, w analizie założono, że żaden chory z PNH nie stosuje obecnie ekulizumabu. Scenariusz istniejący został zatem zdefiniowany jako brak stosowania ekulizumabu przez chorych z PNH (stosowanie jedynie najlepszego leczenia wspomagającego).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem liczebności populacji docelowej, dawkowania ekulizumabu, kosztów nabycia substancji czynnej, kosztów kwalifikacji do programu, kosztów szczepienia, kosztów podania ekulizumabu (u chorych leczonych ekulizumabem), kosztów monitorowania leczenia oraz kosztów transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek (u chorych leczonych ekulizumabem i BSC). W ramach analizy podstawowej (obejmującej scenariusz istniejący i nowy) koszt obejmujący transfuzje, zakrzepicę i schyłkową niewydolność

nerek oszacowano w oparciu o model ekonomiczny. Dodatkowo, jako scenariusz alternatywny, przedstawiono wyniki bez uwzględnienia zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych ekulizumabem i BSC (w ramach scenariusza istniejącego i nowego).

W analizie założono, że chorzy rozpoczynający leczenie ekulizumabem w danym roku będą przyjmować terapię średnio przez 6 miesięcy w roku. Do czasu rozpoczęcia leczenia ekulizumabem chorzy będą leczeni BSC. Podobnie chorzy przerywający leczenie ekulizumabem w danym roku będą przyjmowali terapię średnio przez 6 miesięcy w roku. Po zakończeniu terapii ekulizumabem chorzy będą leczeni BSC.

Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem w kolejnych latach przyjęto zgodnie z danymi z rynku holenderskiego (dane nieopublikowane). Odsetki zostały zweryfikowane przez eksperta klinicznego, co podnosi wiarygodność uwzględnionych w analizie danych.

Założono, że wszyscy chorzy leczeni ekulizumabem będą przyjmować lek zgodnie z dawkowaniem dla osób dorosłych. Szacuje się, że chorzy w wieku <18 lat stanowią około [] wszystkich chorych z PNH, a zatem dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 40 kg stanowią nawet mniej niż [] analizowanej populacji. Przyjęcie stosowania leku zgodnie z dawkowaniem dla osób dorosłych u wszystkich chorych leczonych ekulizumabem stanowi konserwatywne założenie analizy ze względu na fakt, iż brak uwzględnienia niższych dawek ekulizumabu stosowanych przez dzieci i młodzież o masie ciała poniżej 40 kg powoduje przeszacowanie kosztów związanych z refundacją leku.

Wprowadzenie finansowania ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH związane jest z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi z perspektywy NFZ, niezależnie od prezentowanego wariantu analizy, jednakże może spowodować zmianę sposobu leczenia chorych oraz redukcję częstości wykonywania przeszczepu komórek macierzystych, co może być związane z oszczędnościami budżetowymi dla Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z poprawą jakości życia chorych.

PNH jest ultrarazadką, stopniowo wyniszczającą i zagrażającą życiu chorobą genetyczną objawiającą się między innymi ciężką i przewlekłą hemolizą krwinek czerwonych chorego.^{7,16} Przed dopuszczeniem do obrotu ekulizumabu u chorych otrzymujących najlepsze leczenie wspomagające śmiertelność z powodu wyniszczającej choroby wynosiła 35% w ciągu 5 lat od diagnozy, co spowodowane było głównie zdarzeniami naczyniowymi, przewlekłą chorobą nerek i nadciśnieniem płucnym.^{9,16,17} Zdarzenia związane z hemolizą, takie jak ból brzucha, ból w klatce piersiowej i duszność są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń naczyniowych i niewydolności narządowej, niską jakością życia oraz wczesną śmiertelnością.^{18,19}

Ekulizumab jest jedynym dopuszczonym do obrotu lekiem wykazującym bezpieczne i skuteczne leczenie PNH.

Wprowadzenie finansowania ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH w Polsce umożliwi dostęp do jedynej terapii lekowej uwzględnionej w wytycznych opublikowanych przez *the International PNH Interest Group*,⁷ *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie* (Niemcy)²⁰ i *Australian Government*²¹ oraz rekomendowanej przez *All Wales Medicines Strategy Group*²² i *Haute Autorité de Santé*.²³

Z powodu braku stosowanej obecnie technologii lekowej, która mogłaby stanowić komparator dla ekulizumabu, wyniki analizy wykazały znaczące dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach programu lekowego w populacji chorych z PNH.

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia w 2011 roku koszty leczenia przekroczyły 1 mln PLN na pacjenta u 65 chorych. Do terapii najbardziej kosztochłonnej zalicza się leczenie chorób rzadkich o podłożu genetycznym. O wysokim koszcie leczenia w tych przypadkach decydowała cena leku podawanego w ramach programów terapeutycznych.²⁴

Zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych, pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci.²⁵

8 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.¹ 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 ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego związane jest z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: *Marszałek D, Lenarczyk E, Wrona W, Niewada M. Ekulizumab (Soliris®) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, październik 2015.*)

9 Aneks

9.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

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?	3.1.1 3.1.2 3.1.3	Tak Tak Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	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
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?	4	Tak; scenariusz 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?	4	Tak; scenariusz 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?	4	Tak; różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.1	Tak
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7	3.1.5 i 3.6	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?		
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	2, 3.1, 3.4 i 3.5	Tak
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)?	3.2	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 3.5, 4	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?	3.1, 4.2	Tak
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,	-	Wnioskowane warunki nie obejmują instrumentów dzielenia ryzyka
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4	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

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział	Komentarz
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo, w tekście	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg PICO.	13
Tab. 2. Liczba chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem według polskich ekspertów klinicznych.	16
Tab. 3. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których technologia może być zastosowana.	18
Tab. 4. Liczebność populacji.	18
Tab. 5. Liczebność populacji, w której technologia jest obecnie stosowana.	19
Tab. 6. Liczebność populacji, w której technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	19
Tab. 7. Liczebność populacji w scenariuszu minimalnym.	20
Tab. 8. Liczebność populacji w scenariuszu maksymalnym.	20
Tab. 9. Liczebności populacji – podsumowanie oszacowań.	20
Tab. 10. Schemat dawkowania ekulizumabu u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg. ⁵	23
Tab. 11. Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem.	24
Tab. 12. Cena ekulizumabu.	24
Tab. 13. Koszt kwalifikacji do programu.	26
Tab. 14. Koszt szczepionek przeciwko <i>Neisseria meningitidis</i>	27
Tab. 15. Koszt podania ekulizumabu.	29
Tab. 16. Roczny koszt monitorowania leczenia BSC.	31
Tab. 17. Roczny koszt monitorowania leczenia ekulizumabem.	33
Tab. 18. Roczny koszt transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek na podstawie modelu ekonomicznego.	34
Tab. 19. Koszt transfuzji.	35
Tab. 20. Koszt podania transfuzji.	37
Tab. 21. Częstość transfuzji (liczba jednostek na rok).	38
Tab. 22. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.†	41
Tab. 23. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika.	44
Tab. 24. Wyniki analizy podstawowej.	45
Tab. 25. Wyniki dla scenariusza alternatywnego.	46
Tab. 26. Wyniki dla scenariusza minimalnego.	47
Tab. 27. Wyniki dla scenariusza maksymalnego.	48
Tab. 28. Podsumowanie oszacowanych liczebności populacji oraz obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem ekulizumabu w ramach dedykowanego programu lekowego w populacji chorych z PNH.	49

Piśmiennictwo

- ¹ Ustawa z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- ² 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.
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf [dostęp 25.08.2015 r.]
- ³ Żupańska B, Spsychalska J, Pyl H, Mendek-Czajkowska E, Brojner E. Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylofosfatydyloinozytolowej (GPI). *Acta Haematologica Polonica* 2012 Jan 1.
- ⁴ Hill A, P.J.Platts, A.Smith, S.J.Richards, M.J.Cullen, Q.A.Hill, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood* 2006 Dec;108(11):985.
- ⁵ Soliris®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf [dostęp 25.08.2015 r.]
- ⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 13.05.2015 r.]
- ⁷ Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005 Dec 1;106(12):3699-709.
- ⁸ Curran KJ, Kernan NA, Prockop SE, Scaradavou A, Small TN, Kobos R, Castro-Malaspina H, Araten D, DiMichele D, O'Reilly RJ, Boulad F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Sep;59(3):525-9.
- ⁹ Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, Decastro CM, Hall S, Kanamaru A, Sullivan KM, Mizoguchi H, Omine M, Kinoshita T, Rosse WF. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004 May;83(3):193-207.
- ¹⁰ Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1991 Oct 3;325(14):991-6.
- ¹¹ Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-212015dgl,6377.html> [dostęp 25.08.2015 r.]

- ¹² Informator o zawartych umowach NFZ. <http://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/> [dostęp 25.08.2015 r.]
- ¹³ Zarządzenie Nr 79/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-792014dsoz,6342.html> [dostęp 25.08.2015 r.]
- ¹⁴ Zarządzenie Nr 81/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-812014dsoz,6344.html> [dostęp 25.08.2015 r.]
- ¹⁵ Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology* 2013 Apr 25;162(1):62-73.
- ¹⁶ Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995 Nov 9;333(19):1253-8.
- ¹⁷ Socie G, Mary JY, de GA, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet* 1996 Aug 31;348(9027):573-7.
- ¹⁸ Kim JS, Jang JH, Lee JW, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Renal Impairment Is A Risk Factor For Early Mortality In Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. In: Posters of the 16th Congress of the European Hematology Association; June 9-12, 2011; London, United Kingdom. Abstract 0271.
- ¹⁹ Lee J, Jang J, Kim J, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 2013 Jun;97(6):749-57.
- ²⁰ Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Guideline. 2012.
- ²¹ Australian Government. Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. 2010 Dec. http://www.hematology.fi/sites/default/files/australian_ksdp_pnh_guidelines.pdf [25.08.2015]
- ²² All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Eculizumab (Soliris®) – Advice No: 0509 – April 2009. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/117> [25.08.2015].
- ²³ Recommendation of Transparency Committee. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf [25.08.2015]
- ²⁴ Narodowy Fundusz Zdrowia. Finansowanie szczególnie wysokich kosztów leczenia pacjentów w 2011 r. http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultstronaopisowa/349/9/1/koszty_leczenia_pacjentow_pow_100_tys.pdf [25.08.2015]

²⁵ Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141_cons-2009-07/reg_2000_141_cons-2009-07_pl.pdf [25.08.2015 r.]