

Produkt leczniczy Cerdelga  
(eliglustat) w długotrwałym  
leczeniu dorosłych pacjentów  
z chorobą Gauchera typu 1  
ze słabym, średnim lub szybkim  
metabolizmem z udziałem  
izoenzymu CYP2D6 - analiza  
wpływu na system ochrony  
zdrowia

Institut Arcana  
Ul. Plk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl



## SPIS TREŚCI

[REDACTED]	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. [REDACTED]	8
1.3. UZASADNIENIE UTWORZENIA ODRĘBNEJ GRUPY LIMITOWEJ DLA PRODUKTU LECZNICZEGO CERDELGA	8
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA	9
1.4.1. Perspektywa	9
1.4.2. Horyzont czasowy	10
1.4.3. Źródła danych	10
1.4.4. Populacja	10
1.4.5. Porównywane scenariusze	10
1.4.6. Forma przedstawienia wyników	11
1.4.7. Dyskontowanie	11
1.4.8. Współczynnik <i>compliance</i>	11
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI	11
1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	11
1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Cerdelga	16
1.5.2.1. Populacja, u której wnioskowana technologia zostanie zastosowana w przypadku uzyskania refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego	18
[REDACTED]	19
1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie	19
1.6. UDZIAŁY W RYNKU I ZUŻYCIE ZASOBÓW	20
1.6.1. Scenariusz istniejący	20
1.6.2. Scenariusz nowy	20
1.7. KOSZTY	21
[REDACTED]	21
[REDACTED]	22
1.7.3. Enzymatyczna terapia zastępcza – imigluceraza, welagluceraza alfa	23
1.7.4. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie	25
1.8. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	27
1.8.1. Analiza podstawowa	27
1.8.2. Analiza dodatkowa – całkowita populacja objęta leczeniem w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60	28
1.8.3. Analiza wrażliwości	30
1.8.3.1. Założenia analizy wrażliwości	30
1.8.3.2. Wyniki analizy wrażliwości	31
1.9. OGRANICZENIA I Dyskusja	33
1.10. ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	34
1.11. WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	36
[REDACTED]	37
3. PIŚMIENNICTWO	40
4. SPIS TABEL	42

5. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW ..... 44

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)
<b>B.23</b>	Program lekowy <b>B.23 LECZENIE CHOROBY GAUCHERA (ICD-10 E 75.2)</b>
<b>B.60</b>	Program lekowy <b>B.60 LECZENIE CHOROBY GAUCHERA TYPU I (ICD-10 E 75.2)</b>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EM</b>	Szybki metabolizm (ang. <i>extensive metaboliser</i> )
<b>ERT / ETZ</b>	Enzymatyczna terapia zastępcza (ang. <i>enzyme replacement therapy</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>GD1</b>	Choroba Gauchera typu 1 (ang. <i>Gaucher disease type 1</i> )
<b>GD2</b>	Choroba Gauchera typu 2 (ang. <i>Gaucher disease type 2</i> )
<b>GD3</b>	Choroba Gauchera typu 3 (ang. <i>Gaucher disease type 3</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IM</b>	Średni metabolizm (ang. <i>intermediate metaboliser</i> )
<b>kaps.</b>	Kapsułki
<b>mln</b>	Milion
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>opak.</b>	Opakowanie
<b>persp.</b>	Perspektywa
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PM</b>	Słaby metabolizm (ang. <i>poor metabolisers</i> )
<b>r.</b>	Rok
<b>RSS</b>	Instrument podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> )
<b>SRT</b>	Terapia redukcji substratowej (ang. <i>substrate reduction therapy</i> )
<b>URM</b>	Ultraszzybki metabolizm (ang. <i>ultra-rapid metaboliser</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat, ELI) stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. *Gaucher disease type 1*) ze słabym (PM, ang. *poor metabolisers*), średnim (IM, ang. *intermediate metaboliser*) lub szybkim (EM, ang. *extensive metaboliser*) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*.

### Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu Cerdelga w ramach programu lekowego przeprowadzono dla czteroletniego horyzontu czasowego. Oszacowano w niej koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Cerdelga;
- scenariusz nowy, zakładający umieszczenie produktu leczniczego Cerdelga w *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Przyjęto, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cerdelga spowoduje przejęcie przez niego części udziałów aktualnie refundowanych produktów, należących do enzymatycznej terapii zastępczej (produkty Cerezyme, VPRIV).

Kalkulacje wielkości populacji docelowej oparto na najbardziej aktualnych oraz wiarygodnych źródłach danych, jakimi są informacje gromadzone przez Narodowy Fundusz Zdrowia. [REDACTED]

W oszacowaniach kosztów uwzględniono wyłącznie koszty związane z wykonaniem programów lekowych leczenia choroby Gauchera typu 1: koszty leków (SRT, ETZ), koszt podania/wydania leków oraz koszty diagnostyki i weryfikacji skuteczności leczenia w ramach programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ).

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [3] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 roku [1] (zwanymi dalej Wytycznymi HTA).

### Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

W poniższej tabeli podsumowano wyniki wpływu na budżet płatnika publicznego wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cerdelga w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*.

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego: zbiorcze zestawienie zmian wydatków

Wariant	Wydatki (+)/oszczędności (-) inkrementalne [mln PLN]			
	I rok	II rok	III rok	IV rok
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■

## Wnioski końcowe

Choroba Gauchera będąca wynikiem zaburzeń działania enzymu beta-glukocerebrydazy, której niewystarczająca aktywność uniemożliwia właściwy rozkład glukocerebrydu w lizosomach skutkuje objawami hematologicznymi, kostnymi i trzewnymi oraz przewlekłym zmęczeniem. Wśród osób dotkniętych chorobą Gauchera typu 1, ból kostny i przemęczenie są najbardziej osłabiającymi objawami choroby częstokroć uniemożliwiającymi pracę, naukę, udział w życiu społecznym, a nawet aktywność fizyczną.

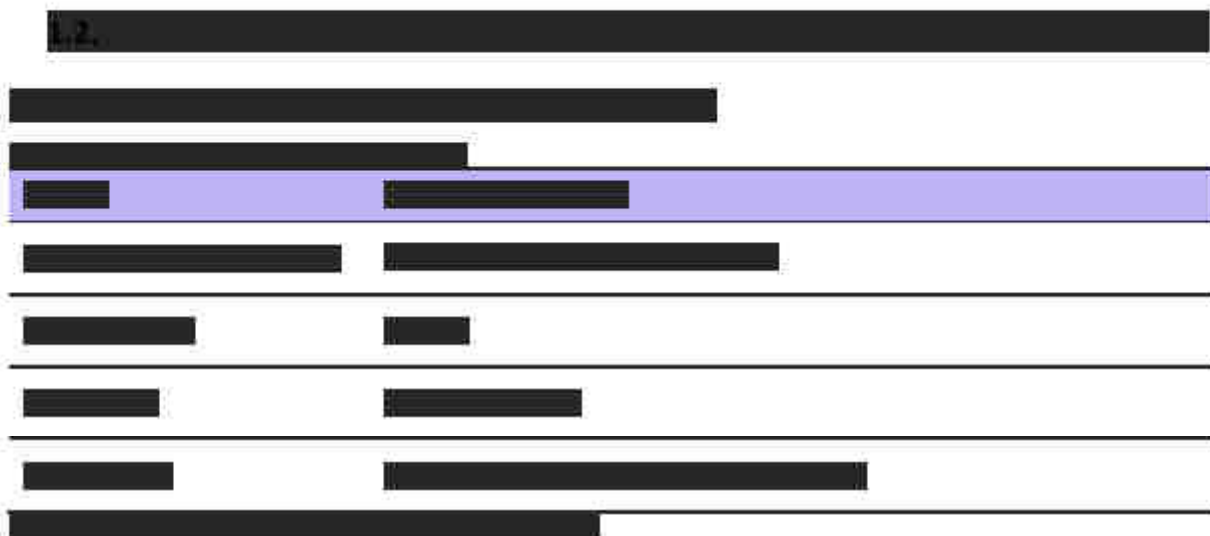
Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Cerdelga w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E 75.2)*, spełnia oczekiwania pacjentów, którzy w większości preferują doustną formę podania, stanowiąc zarazem mniej inwazyjną opcję terapeutyczną w porównaniu do aktualnie stosowanej enzymatycznej terapii zastępczej. Ponadto rzadsze wizyty w ośrodku pacjentów stosujących eliglustat obniżą poziom stresu, zaoszczędzą czas oraz zmniejszą obciążenie finansowe chorego i jego rodziny. Dodatkowo pozwolą także na podtrzymanie aktywności zawodowej i społecznej pozytywnie rzutując tym samym na poprawę stanu zdrowia emocjonalnego chorego.

## 1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat, EI) stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. *Gaucher disease type 1*) ze słabym (PM, ang. *poor metabolisers*), średnim (IM, ang. *intermediate metaboliser*) lub szybkim (EM, ang. *extensive metaboliser*) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu 1 u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Scnafi-Aventis Sp. z o.o.*



### 1.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Cerdelga

Zgodnie z zapisami art. 15 Ustawy o refundacji [39] do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania przy tych samych wskazaniach refundacyjnych oraz podobnej skuteczności. Dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Cerdelga będzie dostępny w ramach wykazu leków stosowanych w programach lekowych we wskazaniu długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 (lista B na wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Leki dostępne w ramach programu lekowego) w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej.

Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Cerdelga zasadne jest z uwagi na brak spełnienia zapisów art. 15 ust. 2 pkt. 1 Ustawy o refundacji [39], zgodnie z którymi do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek spełniający kryterium tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których leki są refundowane. U osób z chorobą Gauchera refundowane są dwa leki we wskazaniach odmiennych od wnioskowanego dla produktu Cerdelga, a mianowicie:



- produkt Cerezyme (imigluceraza, kod ATC: A16AB02, grupa limitowa: 1065.0, Imiglucerasum [23]) we wskazaniu leczenie dzieci i dorosłych z typem 1 i 3 choroby Gauchera [18],
- produkt VPRIV (welagluceraza alfa, kod ATC: A16AB10, grupa limitowa: 1123.0, Welagluceraza alfa [23]) we wskazaniu leczenie dzieci i dorosłych z typem 1 choroby Gauchera [19].

Wnosząc o nową, odrębną grupę limitową uwzględniono również praktykę decyzyjną Ministerstwa Zdrowia, mając na uwadze, że w przypadku produktu leczniczego VPRIV (welagluceraza alfa) pomimo tej samej postaci farmaceutycznej oraz tej samej drogi podania, przy porównywalnej skuteczności [2], co refundowany produkt Cerezyme (imigluceraza) utworzono odrębną grupę limitową, pomimo spełnienia przez lek zapisów art. 15 ust. 3 pkt.2 Ustawy o refundacji [39] dotyczących utworzenia wspólnej grupy limitowej. Ponadto pomimo Rekomendacji Prezesa AOTMIT [25] oraz Stanowiska Rady Przejrzystości [28] wskazujących na konieczność włączenia produktu VPRIV do istniejącej grupy limitowej dla Cerezyme Minister Zdrowia uwzględnił wnioskowane warunki refundacji dla VPRIV [2] i utworzył nową grupę limitową. Ponadto zarówno postać (tj. kapsułki doustne) jak i droga podania produktu Cerdelga jest odmienna od wskazanych leków (tj. Cerezyme i VPRIV w postaci roztworów do infuzji dożylniej).

## 1.4. Metodyka i założenia

W analizie wpływu na budżet oceniono konsekwencje finansowe dla płatnika publicznego wynikające z refundacji w ramach programu lekowego produktu leczniczego Cerdelga stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, 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 [26] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMIT z 2016 roku [1] (zwanymi dalej Wytycznymi HTA).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft® Office Excel® 2013*, który jako aplikacja elektroniczna został dołączony do wniosku refundacyjnego. W niniejszym dokumencie zaprezentowano wyniki obliczeń w postaci zaokrąglonych wartości, natomiast w arkuszu kalkulacyjnym nie stosowano zaokrągleń.

W dalszych podrozdziałach przedstawiono szczegółowy opis metodyki przeprowadzenia analizy wpływu na budżet.

### 1.4.1. Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Cerdelga przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w sytuacji, gdy nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome) nie jest wymagane uwzględnianie perspektywy wspólnej płatników (NFZ + świadczeniobiorca). Refundacja w ramach programów lekowych, wnioskowana dla produktu leczniczego Cerdelga, zakłada bezpłatny dostęp do produktów leczniczych dla chorych kwalifikujących się do poszczególnych programów lekowych. Z uwagi na powyższe, w ramach niniejszej analizy pominięto perspektywę wspólną płatników.

### 1.4.2. Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w okresie kilku lat następujących po wprowadzeniu nowej lub zaprzestaniu finansowania dotychczas refundowanej technologii. Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cerdelga przeprowadzono dla czteroletniego horyzontu czasowego. [REDACTED]

[REDACTED]. Z uwagi na powyższe przyjęty horyzont czasowy powinien pozwolić na ujęcie w analizie [REDACTED] co jest zgodne z Wytycznymi HTA [1].

### 1.4.3. Źródła danych

W analizie korzystano z danych, których zastosowanie wiązać się będzie z najmniejszym błędem oszacowań. Wykorzystano dane:

- Źródła danych populacyjnych: opublikowane polskie badania epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia choroby Gauchera w Polsce [15], opublikowany przegląd badań epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności choroby Gauchera na świecie (*Nalysnyk 2017* [21]), Sprawozdania z działalności NFZ [33,35,36,37,38,34], informacje dostarczone przez NFZ [22]
- Źródła danych kosztowych: Zarządzenie Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [40], Informator o umowach NFZ [16], dane Wnioskodawcy (producenta) leku, Obwieszczenie Ministra Zdrowia [23], publikowane przez NFZ komunikaty DGL o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków [12], Sprawozdanie z działalności NFZ [37]

### 1.4.4. Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u pacjentów dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*. Są to dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Cerdelga zdefiniowanym przez Charakterystykę Produktu Leczniczego [5].

Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.5.

### 1.4.5. Porównywane scenariusze

W wariancie podstawowym analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

[REDACTED]

- „scenariusza istniejącego”, zakładającego brak refundacji produktu leczniczego Cerdelga;
- „scenariusza nowego”, w którym produkt leczniczy Cerdelga uzyskuje refundację w ramach programu lekowego.

W analizie oszacowano bezwzględną zmianę wydatków płatnika publicznego wynikającą z wprowadzenia preparatu Cerdelga na listę leków refundowanych (Lista B. Leki dostępne w ramach programu lekowego). Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

#### 1.4.6. Forma przedstawienia wyników

W analizie, dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego, oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego wynikający z wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cerdelga we wskazaniu: długotrwałe leczenie dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Zgodnie z Wytycznymi HTA dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono również zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów leczonych poszczególnymi opcjami terapeutycznymi.

Wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz scenariusza minimalnego i maksymalnego. Założenia przyjęte dla scenariusza minimalnego i maksymalnego zaprezentowano w rozdziale 1.8.3.1.

#### 1.4.7. Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie, wobec czego dyskontowanie nie jest wymagane [1].

#### 1.4.8. Współczynnik *compliance*

Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby oraz miejsce podania enzymatycznej terapii zastępczej (szpital) w niniejszej analizie przyjęto współczynnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) równy 100%. [REDACTED]

W związku z brakiem danych dla ramienia eliglustatu w niniejszej analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%. Jest to założenie konserwatywne.

### 1.5. Oszacowanie populacji

#### 1.5.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Choroba Gauchera (ang. *Gaucher disease; GD*) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą spichrzeniową, dziedziczną autosomalnie recesywnie. Z powodu niewystarczającej aktywności enzymu

beta-glukocerebrozydazy, która uniemożliwia właściwy rozkład glukocerebrozydu (głównego składnika błony komórkowej) do glukozy i ceramidu, dochodzi do zaburzenia metabolizmu glikolipidów komórkowych [2, 11]. W konsekwencji glukocerebrozyd gromadzi się w lizosomach komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, w szczególności makrofagach, które przybierają charakterystyczny wygląd i są określane jako komórki Gauchera. GD jest najczęściej występującą chorobą lizosomalną zaliczaną do grupy sfingolipidoz [31].

Najczęściej występującą postacią choroby jest typ 1, znany również jako typ dorosły. Choroba Gauchera typu 1 charakteryzuje się przewlekłym zmęczeniem, niedokrwistością, powiększoną śledzioną lub/i wątrobą, występuje małopłytkowość, a także zmiany układu kostnego. Choroba układu ruchu może przejawiać się jako osteopenia, ostre bóle kości, osteoporoza, patologiczne złamania, martwica głowy kości udowej i barkowej [9]. Charakter objawów kostnych jest zazwyczaj postępujący i prowadzi do kalectwa. Czasami, zwłaszcza w okresie wzrostu, występują aseptyczne kostne kryzy bólowe proksymalnego odcinka piszczeli i dystalnego odcinka kości udowej [2]. U dzieci z GD typu 1 obserwuje się spowolnienie, a niekiedy nawet zahamowanie tempa wzrostu i opóźnienie dojrzewania [31].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Cerdega jest wskazana do długotrwałego leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

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

Niska wartość zachorowalności raportowana w publikacji *Tylki-Szymańska 2006* może wynikać z braku diagnozy lub rozpoznania choroby. Ponadto, z przyczyn historycznych związanych z II wojną światową i Holocaustem GD może mieć niższą częstotliwość w Polsce niż w innych krajach Europy Wschodniej. Po II wojnie światowej w Polsce żyło ponad 95% etnicznych Polaków. Dodatkowo, w wyniku II wojny światowej utracono około 50% terytorium wschodniego w Polsce, a na Zachodzie dodano około 35% terytorium, co również mogło się przyczynić do zmniejszenia częstotliwości występowania choroby Gauchera w Polsce [15]. Z uwagi na powyższe dane dotyczące chorobowości GD postanowiono zaczerpnąć z opublikowanych danych europejskich.

W celu oszacowania rozpowszechnienia choroby Gauchera w Polsce wykorzystano dane z pracy *Nalysnyk 2017* [21], obejmującej przegląd badań opublikowanych od stycznia 1990 r. do marca 2015 r. w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz CENTRAL. Przegląd literatury przeprowadzono w celu identyfikacji badań oceniających epidemiologię choroby Gauchera, obejmującą takie parametry jak: zapadalność, chorobowość, wiek i czas diagnozy oraz śmiertelność. Wskaźniki chorobowości wraz z kalkulacją liczby osób z GD z krajów europejskich na podstawie przeglądu *Nalysnyk 2017* [21] zamieszczono poniżej.

Tabela 4. Oszacowanie liczby chorych z GD w Polsce w oparciu o współczynnik chorobowości z przeglądu *Nalysnyk 2017* [21]

Kraj	Liczba mieszkańców	Chorobowość na GD (na 100 000 osób)	Populacja chorych z GD w danym kraju	Estymacja liczby chorych z GD w Polsce*
Hiszpania	47 737 941	0,33	158	127
Francja	66 259 012	0,74	490	384
Czechy	10 627 448	1,13	120	434
Holandia	16 877 351	1,16	196	446
Portugalia	10 813 834	1,35	146	519

\*Obliczono, jako iloczyn liczby osób w Polsce (dane GUS dla 2016 roku: 38 432 992) oraz podanego współczynnika chorobowości

Na mniejsze rozpowszechnienie choroby w Polsce miały wpływ czynniki historyczne, w wyniku których GD1 występuje rzadziej, niż w innych krajach Europy przy równoczesnym znacznie częstszym występowaniu typu 3 choroby.

Z uwagi na powyższe w celu kalkulacji rozpowszechnienia choroby Gauchera w Polsce wykorzystano odsetki chorobowości znajdujące się poniżej 1:100 000 osób (Hiszpania, Francja). Otrzymana w ten sposób liczba osób z chorobą Gauchera w Polsce znajduje się w przedziale 127-284 pacjentów. Z danych sprawozdawanych przez NFZ wynika jednak, że liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: E75.2 w Polsce jest dużo niższa i wyniosła w 2016 r. 80 osób [22] (najbardziej aktualne dane dla pełnego roku kalendarzowego – zobacz Tabela 5).

Tabela 5. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E75.2 korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej [22]

Rok	Dorośli	Dzieci	Łącznie
2012	35	10	45
2013	52	11	63
2014	63	13	76
2015	62	10	72
2016	69	11	80
2017*	68	7	75

\*Dane za I kwartał 2017 roku

Z uwagi na powyższe do dalszych kalkulacji wykorzystano dane NFZ, uznając je za najbardziej wiarygodne i najbardziej aktualne źródło informacji. Liczbę pacjentów w kolejnych latach horyzontu czasowego oszacowano przy użyciu regresji liniowej na podstawie danych z lat 2014-2016. Z uwagi na wprowadzenie refundacji produktu

VPRIV po roku 2013, nie wykorzystano danych z lat 2012-2013, gdyż mogło to wpłynąć na wzrost liczby pacjentów po tym okresie. Nie uwzględniono również danych z 2017 r., gdyż były to dane niepełne dotyczące wyłącznie pierwszego kwartału.

W celu oszacowania liczby pacjentów, u których produkt leczniczy Cerdelga może być zastosowany zgodnie z zapisami wskazania rejestracyjnego [5], należy z liczebności pacjentów z chorobą Gauchera w Polsce wyliczyć następujące kategorie pacjentów:

- chorych poniżej 18 roku życia,
- pacjentów z typem 2 i 3 choroby Gauchera, oraz
- osoby z ultraszybkim (URM) lub nieokreślonym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Kalkulacje odsetka dorosłych spośród wszystkich osób z chorobą Gauchera oparto o dane dostarczone przez NFZ [22] dotyczące liczby osób z rozpoznaniem ICD-10: E75.2 (Inne sfingolipidozy) korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej w Polsce w latach 2013-2017.

Typ 2 choroby Gauchera występuje u dzieci już w czasie porodu lub ujawnia się w okresie niemowlęcym i ze względu na szybki postęp neurodegeneracyjny przyczynia się do wczesnej śmierci [15]. Z uwagi na powyższe oraz fakt, iż kalkulacje przeprowadzono już po wyłączeniu populacji pediatrycznej w dalszych oszacowaniach uwzględniono jedynie dane dotyczące typu 3 choroby.

Informacje na temat liczby osób z ultraszybkim lub nieokreślonym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 zaczerpnięto z badania klinicznego ENCORE [6, 4].

W poniższej tabeli zestawiono oszacowanie liczebności populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, przy wykorzystaniu powyżej opisanych danych.



### 1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację produktu leczniczego Cerdelga

Należy mieć na względzie, że populacja oszacowana w rozdziale 1.5.1 może uwzględniać pacjentów nieobjętych leczeniem w ramach programów lekowych B.23 lub B.60 z uwagi na postać bezobjawową choroby Gauchera typu I lub brak zgody na leczenie enzymatyczną terapią zastępczą. Z uwagi na powyższe w kalkulacjach wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku o refundację posłużono się sprawozdawaną przez NFZ liczbą pacjentów leczonych w ramach programów lekowych B.23 i B.60, które wykluczają leczenie chorych z asymptomatyczną postacią choroby i pokazują rzeczywistą liczbę chorych włączonych do leczenia.

Populacja docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym określona jest zapisami proponowanego programu lekowego (zobacz Załącznik 1 – projekt programu lekowego, str. 37). Kryteria kwalifikacji do leczenia eliglustatem obejmują:

- brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu  $\beta$ -glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym,
- do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria przedłużenia leczenia,
- refundowane jest leczenie dorosłych pacjentów (w wieku  $\geq 18$  lat) z typem 1 choroby Gauchera ze słabym (PM), średnim (IM) lub szybkim (EM) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6,
- nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera.

Poniżej zestawiono kryteria kwalifikacji dla aktualnie refundowanych w ramach programów lekowych dwóch produktów enzymatycznej terapii zastępczej (imigliceraza i welagliceraza alfa).

Cerezyme (imigliceraza) – program lekowy B.23. Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E 75.2) [18]:

- brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu  $\beta$ -glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzony badaniem molekularnym.
- refundowane jest leczenie świadczeniobiorców z typem 1 choroby oraz z typem 3 choroby.
- nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera.

VPRIV (welagliceraza alfa) – program lekowy B.60 Leczenie choroby Gauchera typu I (ICD-10 E 75.2) [19]:

- do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy ze stwierdzonym brakiem lub znacznym niedoborem aktywności enzymu  $\beta$ -glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzonym badaniem molekularnym.
- refundowane jest leczenie świadczeniobiorców z typem 1 choroby.
- nie jest refundowane leczenie świadczeniobiorców z asymptomatyczną (bezobjawową) postacią choroby Gauchera.

Z uwagi na zgodność kryteriów kwalifikacji, takich jak potwierdzony badaniem molekularnym brak lub znaczny niedobór aktywności enzymu  $\beta$ -glukocerebrozydazy oraz leczenie wyłącznie postaci objawowej choroby pomiędzy projektem programu lekowego produktu Cerdelga a programami lekowymi B.23 i B.60, w dalszych kalkulacjach wielkości populacji docelowej postanowiono wykorzystać dane sprawozdawane przez Narodowy Fundusz Zdrowia odnoszące się do liczby pacjentów z chorobą Gauchera objętych leczeniem w ramach istniejących programów lekowych.

Poniżej zestawiono liczby osób, u których refundowane było leczenie imiglicerazą i welaglicerazą alfa w latach 2014-2017 w oparciu o okresowe sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia [36,33,37,38,34].

Tabela 7. Liczba pacjentów objętych leczeniem w ramach programu B.23 oraz B.60

Rok	Program B.23 (produkt Cerezyme)	Program B.60 (produkt VPRIV)	Referencje
2014	65	6	[36]
2015	65	8	[38]



Rok	Program B.23 (produkt Cerizymne)	Program B.60 (produkt VPRIV)	Referencje
2016	65	8	[37]
2017	65	9	[34]

Do dalszych kalkulacji wykorzystano liczbę pacjentów z ostatniego okresu, dla którego sprawozdawano dane, tj. dla okresu styczeń – grudzień 2017 roku. Z przyjętej liczby chorych należy wyliczyć pacjentów pediatrycznych (objętych leczeniem w programach B.23 i B.60) oraz z typem 3 choroby Gauchera (program B.23).

Tabela 8. Liczba pacjentów objętych leczeniem w ramach programu B.23 oraz B.60 z wyłączeniem dzieci i chorych z GD3

Parametr	Program B.23 (produkt Cerizymne)	Program B.60 (produkt VPRIV)	Referencje
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*dane dla pierwszego półrocza, jak i całego roku 2017; \*\*dane dla I kwartału 2017 roku

W poniższej tabeli zamieszczono kalkulacje wielkości populacji potencjalnie kwalifikującej się do terapii z udziałem produktu leczniczego Cerdelga, którzy aktualnie objęci są leczeniem w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60. Założono, że pacjenci leczeni aktualnie w ramach programów będą kontynuować terapię ETZ w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej [tj. chorych kwalifikującej się do leczenia eliglustatem] – analiza podstawowa

Parametr	Stan aktualny	I rok	II rok	III rok	IV rok	Referencje
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*liczba dorosłych pacjentów z GD1 leczonych aktualnie w programach lekowych leczenia choroby Gauchera; \*\*w kalkulacjach uwzględniono nowe przypadki GD1 u dorosłych z danego roku oraz nowe przypadki chorych z lat poprzednich (począwszy od II roku analizy), przy założeniu, że kontynuują oni leczenie w programach lekowych

Należy mieć na uwadze, że brak jest danych, które pozwoliłyby w wiarygodny sposób oszacować liczbę nowych dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy w kolejnych latach mogliby kwalifikować się do leczenia w ramach programów B.23 i B.60. Z danych sprawozdawanych przez NFZ w roku 2017 zanotowano jednego „noworozpoznanego” (tj. nowowłączonego do programu lekowego) pacjenta z chorobą Gauchera w Polsce (zobacz Tabela 7). Zakładając, że do populacji docelowej zakwalifikować się mogą pacjenci pediatryczni, którzy w ramach analizowanego horyzontu czasowego ukończą 18 rok życia, lub osoby z asymptomatyczną postacią GD1, u których wystąpią objawy wymagające terapii uznano uwzględnienie 1 nowego pacjenta kwalifikowanego co roku do leczenia ETZ/SRT za podejście konserwatywne.

[Redacted text]

Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (tj. chorych kwalifikującej się do leczenia eliglustatem) – analiza wrażliwości (Wariant 1)

Parametr	Stan aktualny	I rok	II rok	III rok	IV rok	Referencje
Oszacowanie liczebności populacji docelowej – Wariant 1						
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]	I	I	I	I	I	[Redacted]
[Redacted]	I	I	I	I	I	[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]
[Redacted]			■			[Redacted]
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]

**1.5.2.1. Populacja, u której wnioskowana technologia zostanie zastosowana w przypadku uzyskania refundacji w ramach wnioskowanego programu lekowego**

[Redacted text]

[Redacted text]

Parametr	Stan aktualny	I rok	II rok	III rok	IV rok	Referencje
[Redacted]	■	■	■	■	■	[Redacted]

[Redacted text]

Bazując na danych dla programów lekowych B.23

i B.6D (Tabela 7) można zaobserwować, że liczebność osób z chorobą Gauchera utrzymuje się na stabilnym poziomie i nie obserwuje się znaczącego wzrostu diagnozowanych nowych przypadków choroby w ostatnich kilku latach.

Ponadto należy zaznaczyć, iż program lekowy zakłada możliwość czasowego wyłączenia pacjentek z leczenia eliglustatem na okres ciąży i laktacji, czego (z uwagi na brak odpowiednich danych) nie uwzględniono w ramach niniejszej analizy. Uznano jednak, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6) - Tabela 6;
- docelowej, wskazanej we wniosku (tj. spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (zobacz Załącznik 1 – projekt programu lekowego; str. 37);
- w której wnioskowana technologia zostanie zastosowana w przypadku uzyskania refundacji w ramach programu lekowego,
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 13. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Populacja	Stan aktualny	I rok	II rok	III rok	IV rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 1.6. Udziały w rynku i zużycie zasobów

### 1.6.1. Scenariusz istniejący

Na podstawie liczebności pacjentów leczonych ETZ w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60 potencjalnie kwalifikujących się do leczenia produktem Cerdelga oszacowano procentowy udział w rynku poszczególnych strategii leczenia choroby Gauchera w Polsce. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w dołączonym do niniejszej analizy arkuszu kalkulacyjnym *BIA\_Cerdelga.xlsx*.

Tabela 14. Udziały w rynku – „scenariusz istniejący”

Parametr	Stan aktualny	I rok	II rok	III rok	IV rok
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
████	█	█	█	█	█
████	█	█	█	█	█

Poniżej przedstawiono zużycie zasobów w postaci liczby pacjentów stosujących poszczególne produkty lecznicze. Zużycie zasobów oszacowano przy uwzględnieniu udziałów w rynku poszczególnych produktów leczniczych w stanie aktualnym, scenariuszu istniejącym (Tabela 14) i nowym (Tabela 16) oraz wielkości populacji docelowej (Tabela 9).

Tabela 15. Zużycie zasobów – „scenariusz istniejący”

Parametr	Stan aktualny	I rok	II rok	III rok	IV rok
██████████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█
████	█	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█	█

\*oszacowania przeprowadzono na liczbach niezaokrąglonych, dlatego wartości całkowite dla poszczególnych produktów nie sumują się do wartości przedstawionej w ostatnim wierszu

### 1.6.2. Scenariusz nowy

Udziały produktu leczniczego Cerdelga określono na podstawie liczebności chorych, ██████████ ██████████. Udziały enzymatycznej terapii zastępczej ustalono proporcjonalnie do udziałów poszczególnych produktów w scenariuszu istniejącym. Szczegóły kalkulacji zamieszczono w arkuszu kalkulacyjnym *BIA\_Cerdelga.xlsx*.

Tabela 16. Udziały w rynku – „scenariusz nowy”

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok
██████████	█	█	█	█
██████████	█	█	█	█
████	█	█	█	█
████	█	█	█	█

Poniżej przedstawiono zużycie zasobów przedstawione w postaci liczby pacjentów stosujących poszczególne produkty lecznicze. Zużycie zasobów oszacowano przy uwzględnieniu udziałów w rynku poszczególnych produktów leczniczych w scenariuszu nowym (Tabela 16) oraz wielkości populacji docelowej (Tabela 13).



[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


### 1.7.3. Enzymatyczna terapia zastępcza – imigliceraza, welagliceraza alfa

Obecnie ze środków publicznych refundowane są dwa produkty enzymatycznej terapii zastępczej: imigliceraza oraz welagliceraza alfa, odpowiednio w ramach dwóch programów lekowych; B. 23. Leczenie choroby Gauchera (ICD-10 E75.2) oraz B.60. Leczenie choroby Gauchera typu I (ICD-10 E75.2). Produkt leczniczy Cerezyme (Imigliceraza) stosowany jest zarówno u dzieci jak i dorosłych pacjentów z typem 1 i 3 choroby Gauchera, natomiast preparat VPRIV (welagliceraza alfa) skierowany jest do dzieci i dorosłych osób z chorobą Gauchera typu 1.

Koszty imiglicerazy (produkt leczniczy Cerezyme, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 400 j.m.) oraz welaglicerazy alfa (produkt leczniczy VPRIV, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 400 j.m.) dostępnych w ramach programów lekowych leczenia choroby Gauchera (odpowiednio grupa limitowa 1065,0, Imiglicerasum i 1123,0, Welagliceraza alfa) zostały zaczerpnięte z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [23].

Tabela 23. Koszty jednostkowe produktów leczniczych: Cerezyme (imigliceraza) oraz VPRIV (welagliceraza alfa) – Obwieszczenie MZ

Produkt leczniczy	Liczba jednostek w opakowaniu	Cena hurtowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Koszt /j.m. [PLN] (persp. NFZ/wspólna)
Cerezyme	400 j.m.	7 230,38	7 230,38	bezpłatny	18,08
VPRIV	400 j.m.	6 758,64	6 758,64	bezpłatny	16,90

persp. – perspektywa; do dalszych kalkulacji zastosowano koszt za 1 j.m. zaokrąglony do dwóch miejsc po przecinku

Ponadto publikowane przez NFZ komunikaty o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków (zaktualizowany za rok 2017 [13]), dostarczają informacji o rzeczywistym koszcie produktów leczniczych, jaki ponosi system opieki zdrowotnej na leki, z uwzględnieniem obowiązujących umów podziału ryzyka.

Tabela 24. Koszty jednostkowe produktów leczniczych: Cerezyme (imigliceraza) oraz VPRIV (welagliceraza alfa) – komunikat DGL [13]

Produkt leczniczy	Liczba jednostek w opak.	Wielkość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Koszt /j.m. [PLN] (persp. NFZ/wspólna)
Cerezyme	400 j.m.	50 293 911,36	6 956,00	18,08
VPRIV	400 j.m.	4 700 390,64	834,00	14,09

persp. – perspektywa; do dalszych kalkulacji zastosowano koszt za 1 j.m. zaokrąglony do dwóch miejsc po przecinku

Zalecana dawka leku enzymatycznej terapii zastępczej zależy od ciężkości objawów choroby i wynosi 15-60 j.m./kg m.c. podawanych co 14 ± 3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych. Ustalenie dawki leku odbywa się indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne [23].

W celu kalkulacji zużycia leku na jednego chorego z GD wykorzystano dane o liczbie pacjentów objętych leczeniem w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60 w Polsce [34]. Uwzględnienie w kalkulacjach danych dotyczących dawkowania nie tylko dla dorosłych, ale również dzieci może prowadzić do zaniżenia średniej dawki produktów ETZ w porównaniu z rzeczywistą średnią dawką w populacji pacjentów w wieku, co najmniej 18 lat. Należy zaznaczyć, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie udostępnia danych o dawkowaniu leków w programach lekowych w podziale na dzieci i dorosłych [34], a z danych dostarczonych przez NFZ wynika, że dorośli stanowią większość (91% [22]) wśród chorych objętych terapią w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60. Założenie takie jest założeniem wysoce konserwatywnym, działającym na niekorzyść ocenianej interwencji. Równocześnie w celu urealnienia średniego zużycia ETZ na pacjenta wykorzystano najnowsze dane NFZ za 2017 rok [13] dotyczące liczby pacjentów, u których wykonywano badania diagnostyczne (tj. monitorowanie terapii zgodnie z opisem programów lekowych [23]) wraz z liczbą faktycznie rozliczonych jednostek za diagnostykę w programie. Zaproponowane podejście jest powszechnie akceptowalną praktyką w przypadku programów lekowych w ramach, których świadczeniodawcy zobowiązani są do gromadzenia w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowego ich przedstawiania na żądanie kontrolerów NFZ. Uwzględnienie korekty dotyczącej rzeczywistego poziomu udziału chorych w programach lekowych pozwala na wiarygodne oszacowanie w modelu ekonomicznym średniej pojedynczej dawki ETZ (j.m./kg m.c.), u pacjenta stosującego lek przez cały rok przy założonym 100% poziomie *compliance* (patrz rozdział 1.4.8).

Tabela 25. Średnie roczne zużycie imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa na pacjenta stosującego ETZ przez cały rok – polska praktyka kliniczna w 2017 roku (dane NFZ)

Substancja czynna	Liczba zrefundowanych opakowań leków	Liczba jednostek rozliczeniowych [j.m.]	Liczba osób otrzymujących dane leczenie	Liczba pacjentów monitorowana w programie*	Zużycie substancji na osobę [j.m.]**	Referencje
Imigluceraza	6 956,00	2 782 400	65	61 (49,95)	55 708	Liczba zrefundowanych opakowań z roku 2017 r. [13]
Welagluceraza alfa	834,00	333 600	9	8 (6,99)	47 706	Liczba pacjentów w programach: B.23 i B.60 [34]

\* W nawiasie przedstawiono rzeczywistą liczbę rozliczonych jednostek za diagnostykę w programie (tm. poziom wykonania badań diagnostycznych/monitorujących leczenie u pacjentów w programach B.23 oraz B.60 zgodnie z opisem programów zawartym w Obwieszczeniu MZ [23])

\*\* Matematycznie, uwzględnienie korekty dotyczącej rzeczywistego poziomu udziału chorych w programach B.23 oraz B.60 sprowadza się do prostego ilorazu łącznej liczby jednostek rozliczonych [j.m.] odpowiednio IMI oraz VEL (tj. kolumna 3 w powyższej tabeli) oraz łącznej liczby rozliczonych jednostek za diagnostykę w programach B.23 oraz B.60 (tj. kolumna 5 – wartości przedstawione w nawiasach)

Parametrem wejściowym w modelu jest dawka leków enzymatycznej terapii zastępczej podawana podczas jednego wlewu choremu. Dlatego bazując na danych dotyczących uśrednionego zużycia leków ETZ w Polsce (Tabela 25), średniej wyjściowej wagi dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (69,7 kg [4,6,14]) oraz średniej liczby podań/rok ETZ (26,09 = 365,25/14), oszacowano średnią jednostkową dawkę imiglucerazy i osobno, ze względu na różnice w dawkowaniu poszczególnych substancji, welaglucerazy alfa.



Tabela 26. Średnia jednostkowa dawka imigluceraza oraz welaglucerazy alfa – polska praktyka kliniczna

Substancja czynna	Zużycie substancji na osobę [j.m.]	Waga [kg]	Liczba podań/rok	Średnia jednostkowa dawka [j.m./kg m.c.]
Imigluceraza	55 708	69,7	26,09	30,6352
Welagluceraza alfa	47 706			26,2346

do dalszych kalkulacji zastosowano dawki zaokrąglone do czterech miejsc po przecinku

Poniżej zamieszczono zarówno koszty pojedynczego podania enzymatycznej terapii zastępczej, jak również roczne koszty stosowania ETZ przy uwzględnieniu aktualnych cen zaczerpniętych z Obwieszczenia MZ oraz rzeczywistych kosztów w oparciu o dane publikowane w komunikatach DGL. Dodatkowo przedstawiono koszty z uwzględnieniem zużycia leków w oparciu o dawkowanie z modelu testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 27. Koszt jednostkowej dawki oraz koszt roczny stosowania imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa – polska praktyka kliniczna (w przypadku pacjentów leczonych pełny rok)

Parametr	Imigluceraza	Welagluceraza alfa	
		Bez RSS	Z RSS
Średnia jednostkowa dawka [j.m./kg m.c.]	30,6352	26,2346	
Waga [kg]	69,7		
Średnia jednostkowa dawka/pacjent [j.m.] <sup>1</sup>	2 135,27	1 828,55	
Liczba podań/rok <sup>1</sup>	26,09		

<sup>1</sup>wartość niezaokrąglona w modelu BIA

Tabela 28. Koszt jednostkowej dawki oraz koszt roczny stosowania imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa – dawkowanie zaczerpnięte z modelu korporacyjnego; analiza wrażliwości (Wariant 2)

Parametr	Imigluceraza	Welagluceraza alfa	
		Bez RSS	Z RSS
Średnia jednostkowa dawka [j.m./kg m.c.]	42,4		
Waga [kg]	69,7		
Średnia jednostkowa dawka/pacjent [j.m.] <sup>1</sup>	2 955,28		
Liczba podań/rok <sup>1</sup>	26,09		

<sup>1</sup>wartość niezaokrąglona w modelu BIA

#### 1.7.4. Zestawienie kosztów uwzględnionych w analizie

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie, związane z wykonaniem programu lekowego:

- koszt produktu leczniczego Cerdelga;

- koszt enzymatycznej terapii zastępczej (produkt Cerezyme, produkt VPRIV);
- koszt podania/wydania leków w ramach programów lekowych;
- koszty diagnostyki oraz weryfikacji skuteczności leczenia w ramach programu lekowego.

Z uwagi na czas potrzebny do kwalifikacji chorych do programu lekowego (ocena *Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrarzadkich*) założono, że w pierwszym roku po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Cerdelga pacjenci kwalifikowani będą stopniowo w ciągu całego roku. Z uwagi na powyższe kalkulacje wydatków płatnika publicznego w pierwszym roku horyzontu czasowego przeprowadzono naliczając populacji kwalifikującej do leczenia z zastosowaniem ocenianej technologii połowę kosztów poniesionych na produkt Cerdelga oraz połowę kosztów enzymatycznej terapii zastępczej.

Dodatkowo zgodnie z danymi NFZ [34] (patrz Tabela 25), prawdopodobnie u części pacjentów przyjmujących ETZ występuje czasowe odstawienie leczenia, stąd z uwagi na przyjęty 100% poziom *compliance* (patrz rozdział 1.4.8), w celu urealnienia kosztów diagnostyki i monitorowania pacjenta oraz kosztów leków (ETZ/SRT) wraz z kosztami podania, [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku terapii eliglustatem zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne (tj. na niekorzyść interwencji) i nie uwzględnianiu w dalszych kalkulacjach korekty rzeczywistego poziomu udziału chorych dla nowego programu lekowego. Brak korekty oznacza, że każdy z pacjentów w nowym programie będzie przez cały czas kontynuował terapię bez żadnych przerw wynikających z uwarunkowań pacjenta i/lub konieczności dodatkowego leczenia (np. chorób współwystępujących), stąd uwzględniony w modelu BIA koszt leczenia produktem Cerdelga® należy traktować, jako maksymalny. W ramach Wariantu 3 analizy wrażliwości (patrz rozdział 1.8.3.1) [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe kalkulacje w załączonym kalkulatorze *BIA\_Cerdelga.xlsx* stanowiącym integralną część niniejszej analizy BIA.

Szczegóły założeń przyjętych przy oszacowaniu ww. kategorii kosztów znajdują się w analizie ekonomicznej produktu leczniczego Cerdelga [14]. W poniższej tabeli zestawiono koszty roczne rozważanych kategorii kosztów uwzględnionych w ramach analizy wpływu na budżet.

Tabela 29. Zestawienie kosztów rocznych

Parametr	Koszt roczny / pacjenta [PLN]	
	Bez RSS	Z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydanie produktu leczniczego Cerdelga w ramach programu lekowego		435,47
Podanie enzymatycznej terapii zastępczej w ramach programu lekowego		12 698,18
Diagnostyka oraz weryfikacja skuteczności leczenia w ramach programu lekowego produktu Cerdelga		2 136,16
Diagnostyka oraz weryfikacja skuteczności leczenia w ramach programu lekowego ETZ		2 136,16
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]













z leczeniem chorych z GD typu 1 z rozpatrywanej populacji docelowej wynoszą około 35,8 mln PLN (patrz Tabela 30; Wyniki analizy z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla I roku w scenariusz istniejącym).



### 1.8.2. Analiza dodatkowa – całkowita populacja objęta leczeniem w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60

W celu zobrazowania całościowych wydatków płatnika publicznego na leczenie choroby Gauchera w Polsce przeprowadzono dodatkowe oszacowania BIA z uwzględnieniem całkowitej populacji objętej leczeniem w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60, obejmującej poza populacją docelową, dzieci z typem 1 i 3 choroby Gauchera, osoby dorosłe z typem 3 GD, dzieci oraz chorych z GD1 z ultraszybkiem lub nieokreślonym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Poniżej przedstawiono zestawienie liczby pacjentów z uwzględnieniem całościowej populacji chorych leczonych w programach lekowych B.23 oraz B.60.

Tabela 31. Zestawienie liczby pacjentów z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do programów lekowych B.23 oraz B.60 – scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy

Parametr	Stan aktualny	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy			
		I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
									
Cerezyme	65	66	67	68	69	56	54	53	52
VPRIV	9	9	9	9	9	7	7	7	6
łącznie*	74	75	76	77	78	75	76	77	78

\*oszacowania przeprowadzono na liczbach niezaokrąglonych, dlatego wartości całkowite dla poszczególnych produktów nie sumują się do wartości przedstawionej w ostatnim wierszu

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania całkowitych wydatków poniesionych przez płatnika publicznego na leczenie pacjentów z populacji całkowitej spełniającej kryteria kwalifikacji do programów B.23 oraz B.60 oraz wydatków inkrementalnych w sytuacji wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Cerdelga w ciągu czterech lat horyzontu czasowego.

Tabela 32. Wpływ refundacji produktu Cerdelga® na budżet NFZ – wyniki analizy dodatkowej

Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Łączne koszty [PLN]	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]

Uwzględnienie w ramach analizy dodatkowej całkowitej populacji objętej leczeniem w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60 (tj. obejmującej poza populacją docelową: dzieci z typem 1 i 3 choroby Gauchera, osoby dorosłe z typem 3 GD oraz chorych z GD1 z ultraszybkim lub nieokreślonym metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6)



### 1.8.3. Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny spadek (scenariusz minimalny) lub wzrost (scenariusz maksymalny) wydatków inkrementalnych z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia.

#### 1.8.3.1. Założenia analizy wrażliwości

Biorąc pod uwagę perspektywę płatnika publicznego rozważano zmianę następujących parametrów:

[REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniono dawkę imiglicerazy i welaglicerazy alfa na poziomie [REDACTED] w oparciu [REDACTED]

**Wariant 3:** Korekta dla ELI na poziomie średniej ze zbliżonych wartości dla IMI i VEL (77,3%; patrz rozdział 1.7.4)

Dodatkowo zgodnie z uwagami zawartymi w Piśmie AOTMiT OT.4331.23.2018.TG.11 w ramach niniejszej analizy wrażliwości przedstawiono hipotetyczne warianty przy założeniu utworzenia w ramach scenariusza nowego wspólnych grup limitowych dla produktu Cerdelga<sup>®</sup> i ETZ:

**Wariant 4:** Wspólna grupa limitowa dla Cerezyme i Cerdelga<sup>®</sup>

**Wariant 5:** Wspólna grupa limitowa dla VPRIV i Cerdelga<sup>®</sup>

**Wariant 6:** Wspólna grupa limitowa dla Cerezyme, VPRIV i Cerdelga<sup>®</sup>

Szczegóły dotyczące parametrów rozważonych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

Parametr	Scenariusz podstawowy	Analiza wrażliwości	Źródło danych	Uzasadnienie
<b>Wariant 1 (maksymalny):</b> alternatywna wartość URM i nieokreślonego metabolizmu	5,7% URM / 4% odsetek pacjentów z metabolizmem słabym	[REDACTED]	[REDACTED]	Alternatywna wartość określona w oparciu o badania na części polskich pacjentów leczonych w ramach istniejących programów lekowych leczenia GD
<b>Wariant 2 (minimalny):</b> Dawka ETZ zgodna z modelem korporacyjnym	Imigliceraza: 30,6352 j.m. Welagliceraza alfa: 26,2346 j.m.	[REDACTED]	[REDACTED]	Średnie dawkowanie IMI z badań klinicznych
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]


1.8.3.2. Wyniki analizy wrażliwości

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki poszczególnych wariantów rozważanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości- perspektywa NFZ z/bez uwzględnienia RSS

Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Łączne koszty [PLN]	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]
<b>Wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)</b>						





Rok	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [PLN]	
	Łączne koszty [PLN]	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]	Łączne koszty [PLN]	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]	Łączne wydatki (+) / oszczędności (-)	w tym koszty refundacji produktu Cerdelga® [PLN]

Największy wzrost ( ) wydatków inkrementalnych płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej (tzw. scenariusz maksymalny) (Wariant 1). Największy spadek ( ) wydatków inkrementalnych płatnika publicznego w porównaniu z wynikami analizy podstawowej (tzw. scenariusz minimalny) następuje w Wariacie 2, w którym to uwzględniono dawkowanie ( )

### 1.9. Ograniczenia i dyskusja

Do głównych ograniczeń analizy wpływu na budżet zaliczyć należy nieuwzględnienie możliwości czasowego wyłączenia pacjentek z leczenia eliglustatem na okres ciąży i laktacji. Nie dysponowano danymi, które pozwoliłyby na oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia ciąży u pacjentek z GD1. Uznano ponadto, iż utrzymanie ( )

Ponadto ograniczenie stanowi przyjęcie dawkowania enzymatycznej terapii zastępczej w oparciu o dane dla wszystkich pacjentów leczonych w ramach programów lekowych oszacowane w oparciu o dane sprawozdawane przez NFZ, dotyczące wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków [12] oraz liczby pacjentów stosujących leczenie ETZ [36]. Z uwagi na objęcie leczeniem, w ramach programów B.23 oraz B.60, również pacjentów pediatrycznych, kalkulacja wielkości dawki produktów z grupy ETZ, która uzależniona jest od masy ciała chorych, prowadzić może do zanizenia kosztów leczenia produktem Cerezyme oraz produktem VPRIV.

( ) . Należy mieć na względzie, że o zmianie enzymatycznej terapii zastępczej na leczenie doustne SRT decyduje aktualny stan

zdrowia (stopień zaawansowania choroby, efektywność i czas leczenia enzymatycznego), aktualne wyniki badań hematologicznych, biochemicznych w tym poziomie biomarkerów (chitortiozydazy i glukosfingozyny) oraz wola pacjenta. Z uwagi na mnogość przedstawionych powyżej kryteriów nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych w zakresie kwalifikacji pacjenta do terapii z udziałem ocenianej technologii.

Do istotnych zalet przyjętego oszacowania wielkości populacji docelowej należy zaliczyć bazowanie na danych sprawozdawanych lub udostępnionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia, które uznawane są jako najbardziej wiarygodne źródło danych.

### **1.10. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych**

Choroba Gauchera będąca wynikiem zaburzeń działania enzymu beta-glukocerebrozydazy, której niewystarczająca aktywność uniemożliwia właściwy rozkład glukocerebrozydu w lizosomach skutkuje objawami hematologicznymi, kostnymi i trzewnymi oraz przewlekłym zmęczeniem [41]. Z uwagi na dążenie do poprawy jakości życia pacjentów, niezmiernie ważne jest postawienie poprawnej diagnozy choroby odpowiednio wcześniej [17].

Wśród osób dotkniętych chorobą Gauchera typu 1, ból kostny i przemęczenie są najbardziej osłabiającymi objawami choroby częstokroć uniemożliwiającymi pracę, naukę, udział w życiu społecznym, a nawet aktywność fizyczną [41, 30, 24]. Stosowanie enzymatycznej terapii systemowej wpływa w znacznym stopniu na poprawę samopoczucia pacjentów, a możliwość podawania leczenia w domu zmniejszyłaby poziom stresu związanego z podróżą do ośrodka ambulatoryjnego. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna w postaci braku powszechnego dostępu do terapii redukcji substratowej, tj. eliglustatu, ma niewątpliwie wpływ na przebieg całego leczenia. Wybór właściwej, dobrze tolerowanej formy terapii prowadzi, bowiem do wzrostu efektywności leczenia, a tym samym skutkuje poprawą jakości życia pacjentów. Zarówno pacjenci jak i ich opiekunowie potwierdzają, iż choroba ma istotny wpływ na ich aktywność fizyczną, społeczną i zdrowie emocjonalne będące konsekwencją progresji choroby oraz obciążenia finansowego związanego z terapią [10]. Jednakże osoby zdiagnozowane we wczesnym wieku i stosujące leczenie pozostają osobami wolnymi od czynnej formy choroby w układzie kostnym, co wpływa na dobrą jakość życia tych osób w późniejszym okresie dorosłości [7].

Produkt leczniczy Cerdelga dostępny w formie doustnej, spełnia zatem oczekiwania pacjentów, którzy w większości preferują taki sposób aplikacji leku, stanowiąc zarazem mniej inwazyjną opcję terapeutyczną w porównaniu do aktualnie stosowanej enzymatycznej terapii zastępczej [41, 30]. Ponadto rzadsze wizyty w ośrodku pacjentów stosujących eliglustat, obniżą poziom stresu, zaoszczędzą czas oraz zmniejszą obciążenie finansowe chorego i jego rodziny. Dodatkowo pozwolą także na podtrzymanie aktywności zawodowej i społecznej pozytywnie rzutując tym samym na poprawę stanu zdrowia emocjonalnego chorego.

Stosowanie dotychczasowej formy terapii w postaci wlewów dożylnych (imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa) wymaga minimum 26 pobyków w szpitalu w skali roku, co w przypadku osób aktywnych zawodowo często oznacza konieczność wykorzystania urlopu bądź zwolnienia lekarskiego, generując tym samym straty zarówno z perspektywy pacjenta, pracodawcy jak i społeczeństwa. W przypadku terapii z wykorzystaniem produktu Cerdelga pacjent praktycznie nie odczuwa dyskomfortu związanego z prowadzonym leczeniem, a jego kontakty z ośrodkiem prowadzącym ograniczone są do niezbędnego minimum (wizyty diagnostyczne związane z monitorowaniem leczenia).

Ze względu na małą liczbę pacjentów z chorobą Gauchera choroba ta jest uważana za rzadko występującą, a produkt leczniczy Cerdelga w dniu 4 grudnia 2007 r. został uznany przez Komitet ds. leków sierocych (ang. Committee for Orphan Medicinal Products; COMP) za lek sierocy.

Wprowadzenie refundacji produktu Cerdelga w ramach nowej grupy limitowej w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych nie będzie powodować konsekwencji dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

Wprowadzenie rozważanej technologii nie będzie wymagało przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki (poza badaniem związanym z oznaczeniem aktywności cytochromu CYP2D6, którego koszty nie są ponoszone przez płatnika publicznego) i nie wpłynie na związane z tym koszty. Jakość wyników uzyskiwanych przy zastosowaniu leczenia z wykorzystaniem preparatu Cerdelga nie będzie zależeć od doświadczenia wykonawców oraz ośrodka go stosującego.

Ocenę aspektów społecznych, etycznych i prawnych wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do produktu leczniczego Cerdelga podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	brak wpływu
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane lub dyskryminowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	najprawdopodobniej nie
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	finansowanie zapewni równy dostęp do świadczeń
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób / korzyść mała, ale powszechna	duża korzyść dla wąskiej grupy osób
Technologia jako odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia albo dostęp do leczenia jest ograniczony	nie dotyczy
Powodowanie problemów społecznych	nie powoduje problemów społecznych
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	brak
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	brak
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji
Wywoływanie ponadprzeciętnego lęku	nie wywołuje lęku
Powodowanie dylematów moralnych	proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	nie stwarza takich problemów
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	finansowanie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	refundacja nie stwarza potrzeby dokonania zmian w prawie/przepisach
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	refundacja nie oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka
Konieczność szczególnego informowania pacjenta/opiekuna	brak
Potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych	brak potrzeby

Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w odniesieniu do rozważanej technologii

Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie brak potrzeby

### 1.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji produktu leczniczego Cerdelga przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla czteroletniego horyzontu czasowego.

W analizie wpływu na budżet porównano dwa scenariusze sytuacyjne: „istniejący” tj. brak refundacji produktu Cerdelga i „nowy” po wprowadzeniu refundacji preparatu Cerdelga we wnioskowanym programie lekowym, w ramach nowej grupy limitowej.

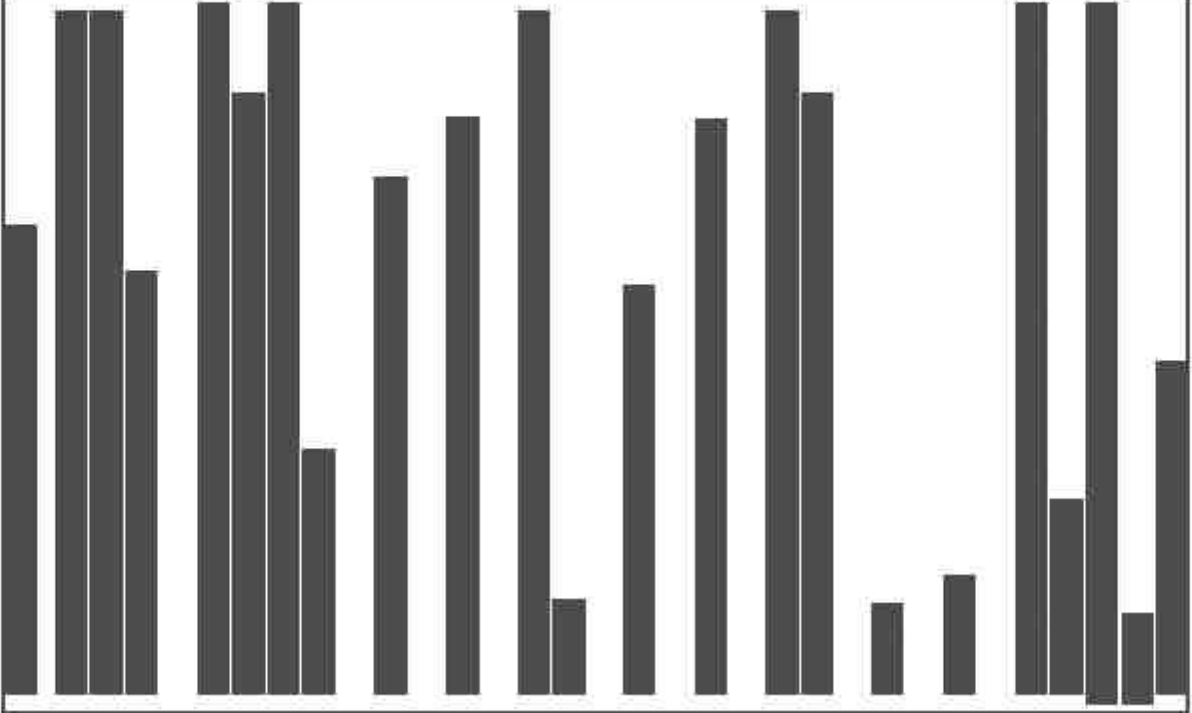
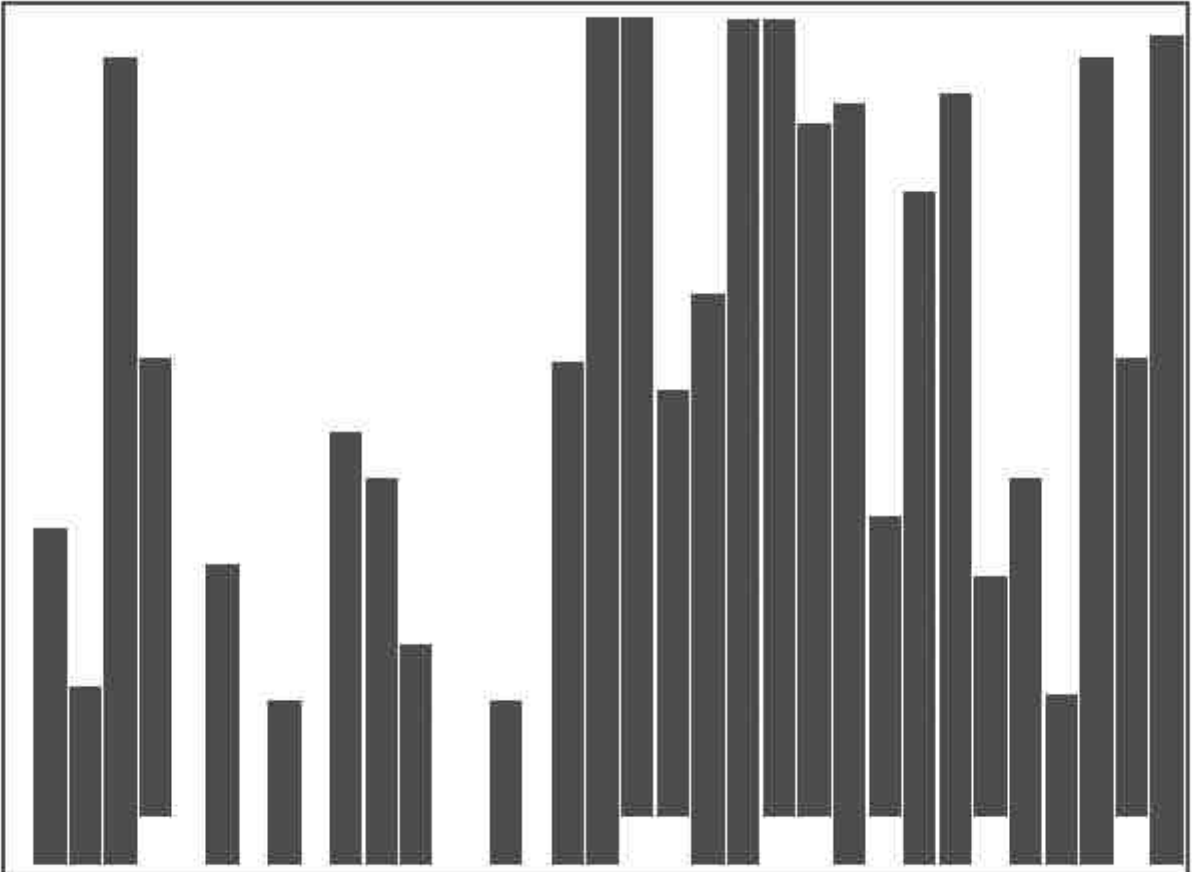
[Redacted content]

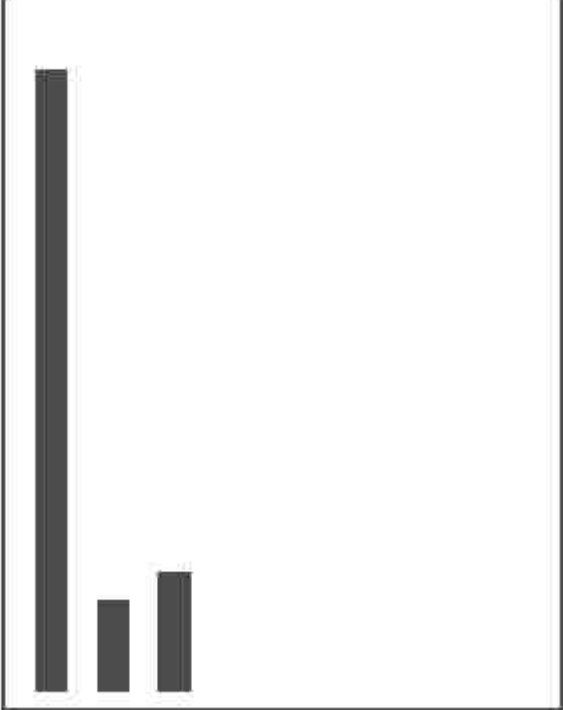
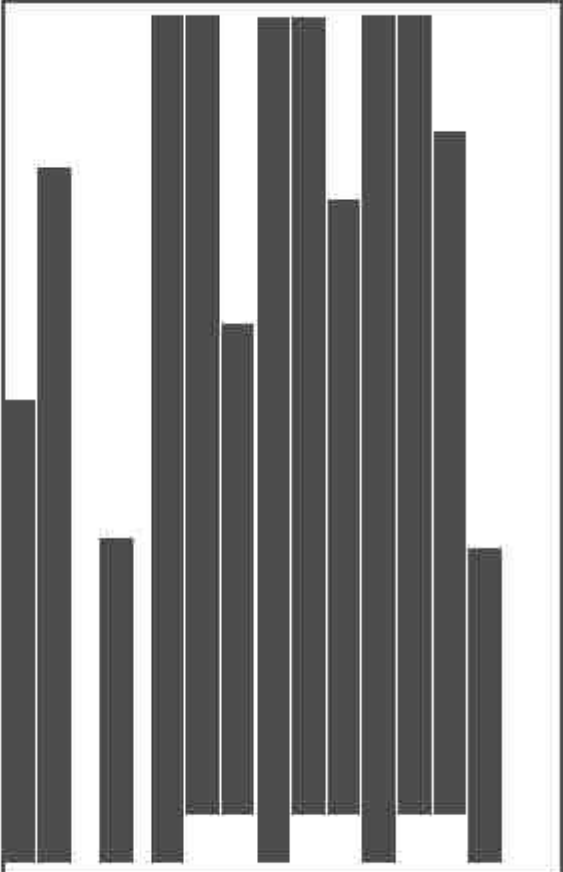
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### Wnioski końcowe

Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Cerdelga w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu 1 u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E 75.2)* spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. Należy mieć jednak na względzie, że produkt leczniczy Cerdelga dostępny w formie doustnej, spełnia oczekiwania pacjentów, którzy w większości preferują taki sposób aplikacji leku, stanowiąc zarazem mniej inwazyjną opcję terapeutyczną w porównaniu do aktualnie stosowanej enzymatycznej terapii zastępczej [41, 30]. Ponadto rzadsze wizyty w ośrodku pacjentów stosujących eliglustat obniżą poziom stresu, zaoszczędzą czas oraz zmniejszą obciążenie finansowe chorego i jego rodziny. Dodatkowo pozwolą także na podtrzymanie aktywności zawodowej i społecznej pozytywnie rzutując tym samym na poprawę stanu zdrowia emocjonalnego chorego.







### 3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT); Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
  2. AOIMIT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji), sierpień 2013: Wniosek o objęcie refundacją leku VPRIV (welagluceraza alfa) we wskazaniu: Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa. Analiza weryfikacyjna. Agencji Oceny Technologii Medycznych we wskazaniu Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem welagluceraza alfa, nr AOTM-RK-4351-9.
  3. ATC/DDD Index 2018. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
  4. Burrow TA, Balwani M. ENCORE: A randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in gaucher disease type 1 patients on enzyme replacement therapy who have reached therapeutic goals. *Blood* 2013 122(21).
  5. Charakterystyka produktu leczniczego Cerdelga. Materiały udostępnione przez Wnioskodawcę.
  6. Cox, T. M., Drelichman, G., et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2015 385(9985): 2355-2362.
  7. Deegan P. B., Pavlova E., et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1): 52-60.
  8. European Medicines Agency, Assessment report for VPRIV. Procedure Nr EMEA/H/C/001249. Sierpień 2013 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001249/WC500096489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001249/WC500096489.pdf)
  9. Giuffrida G., Cingari M.R., Parrinello N., et al. Bone turnover markers in patients with type 1 Gaucher disease. *Hematol Rep.* 2012;4(4):e21
  10. Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ 2nd, The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res.* 1998;7(6):521-34
  11. Hughes D.A. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate 2013; <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
  12. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centralii/> [data dostępu 16-08-2018]
  13. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za rok 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centralii/komunikat-dgi,7171.html>
- 
- 
- 
- 
16. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2018; <http://www.nfz.gov.pl/>
  17. Jędrzejek M., Wiśnińska K., Świder G.; Choroba Gauchera - problem diagnozy oraz ocena skuteczności leczenia enzymatycznego. Prezentacja 4 przypadków. *PrzypadkiMedyczne.pl* 2012, Nr 27, str. 105-112
  18. LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A (ICD-10 E 75.2). Załącznik B.23 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13)
  19. LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A TYPU I (ICD-10 E 75.2). Załącznik B.60 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018. 13)
  20. Lista dorosłych chorych z chorobą Gauchera, pacjentów IP-CZD i szpitala w Tychach (badanie CYP). (materiały niopublikowane)
  21. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J.C., Hamed A., Weirreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. Marzec 2017;22(2):65-73
  22. Narodowy Fundusz Zdrowia. Odpowiedź na pismo INAR. DLG.036.57.2017. Warszawa 09.08.2017.
  23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 01 września 2018 r.
  24. Pastores GM, Weirreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tytki-Szymańska A., Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Semin Hematol.* 2004; 41(4 Suppl 5):4-14



25. Rekomendacja nr 120/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Vpriv (wielogliceraza alfa) 400 jednostek, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 20 ml, kod EAN: 5909990816774, w ramach programu lekowego Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem wielogliceraza alfa (ICD-10: E 75) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/169/REK/RP\\_120\\_2013\\_vpriv.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/169/REK/RP_120_2013_vpriv.pdf)
26. 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.
27. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. Dz.U. 2016 poz. 1456. <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2015/1456/1>
28. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 190/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku VPRIV, kod EAN 5909990816774 we wskazaniu Leczenie choroby Gauchera typu I preparatem wielogliceraza alfa (ICD-10: E 75). [http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/169/SRP/J\\_26\\_446\\_130909\\_stanowisko\\_190\\_VPRIV.pdf](http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/169/SRP/J_26_446_130909_stanowisko_190_VPRIV.pdf)
29. Sumskiene E., Machaczka M., Jak rozpoznawać i leczyć chorobę Gauchera: zarys patofizjologii, objawów klinicznych, metod diagnostycznych i leczenia, Acta Haematol Pol 2017, 47, str. 165-173
30. Sumskiene E., Machaczka M., Jak rozpoznawać i leczyć chorobę Gauchera: zarys patofizjologii, objawów klinicznych, metod diagnostycznych i leczenia, Acta Haematol Pol 2017, 47, str. 165-173
31. Tylki-Szymańska A., Choroba Gauchera. Acta Haematol Pol 2010, 41, Nr 2, str. 167-172
32. Tylki-Szymańska A., Keddache M., Grabowski G.A. Characterization of neuronopathic Gaucher disease among ethnic Poles. Genet Med, Styczeń 2006;8(1):8-15
33. Uchwała Nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-182017iii,6424.htm>
34. Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
35. Uchwała Nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.htm>
36. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42015ii,6343.html>
37. Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.html>
38. Uchwała Nr 7/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-72016iii,6383.html>
39. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
40. Zarządzenie Nr 125/2017/DGI Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
41. Zion YC, Pappadopoulos E, Wajnrajch M, Rosenbaum H. Rethinking fatigue in Gaucher disease. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2016;11:53

## 4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego: zbiorcze zestawienie zmian wydatków .....	6
.....	8
.....	12
Tabela 4. Oszacowanie liczby chorych z GD w Polsce w oparciu o współczynnik chorobowości z przeglądu Nalysnyk 2017 [21] .....	13
Tabela 5. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E75.2 korzystających ze świadczeń opieki zdrowotnej [22] .....	13
.....	15
Tabela 7. Liczba pacjentów objętych leczeniem w ramach programu B.23 oraz B.60 .....	16
Tabela 8. Liczba pacjentów objętych leczeniem w ramach programu B.23 oraz B.60 z wyłączeniem dzieci i chorych z GD3 .....	17
Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (tj. chorych kwalifikującej się do leczenia eliglustatem) – analiza podstawowa .....	17
Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji docelowej (tj. chorych kwalifikującej się do leczenia eliglustatem) – analiza wrażliwości (Wariant 1) .....	18
.....	18
.....	19
Tabela 13. Zestawienie oszacowań liczebności populacji .....	19
Tabela 14. Udziały w rynku – „scenariusz istniejący” .....	20
Tabela 15. Zużycie zasobów – „scenariusz istniejący” .....	20
Tabela 16. Udziały w rynku – „scenariusz nowy” .....	20
.....	21
.....	21
.....	22
.....	22
.....	23
.....	23
Tabela 23. Koszty jednostkowe produktów leczniczych: Cerezyme (imigluceraza) oraz VPRIV (welagluceraza alfa) – Obwieszczenie MZ .....	23
Tabela 24. Koszty jednostkowe produktów leczniczych: Cerezyme (imigluceraza) oraz VPRIV (welagluceraza alfa) – komunikat DGL [13] .....	23
Tabela 25. Średnie roczne zużycie imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa na pacjenta stosującego ETZ przez cały rok – polska praktyka kliniczna w 2017 roku (dane NFZ) .....	24
Tabela 26. Średnia jednostkowa dawka imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa – polska praktyka kliniczna .....	25
Tabela 27. Koszt jednostkowej dawki oraz koszt roczny stosowania imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa – polska praktyka kliniczna (w przypadku pacjentów leczonych pełny rok) .....	25
Tabela 28. Koszt jednostkowej dawki oraz koszt roczny stosowania imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa – dawkowanie zaczerpnięte z modelu korporacyjnego; analiza wrażliwości (Wariant 2) .....	25
Tabela 29. Zestawienie kosztów rocznych .....	26
Tabela 30. Wpływ refundacji produktu Cerdelga® na budżet NFZ – wyniki analizy podstawowej .....	27

Tabela 31. Zestawienie liczby pacjentów z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji do programów lekowych B.23 oraz B.60 – scenariusz istniejący oraz scenariusz nowy .....	28
Tabela 32. Wpływ refundacji produktu Cerdelga® na budżet NFZ – wyniki analizy dodatkowej .....	29
Tabela 33. Założenia przyjęte w analizie wrażliwości .....	30
.....	31
Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości– perspektywa NFZ z/bez uwzględnienia RSS .....	31
Tabela 36. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych .....	35
.....	36

## 5. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW

	28
	29