

Analiza wpływu na budżet płatnika

Replagal[®] (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów
z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Shire Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 kwietnia 2018 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	7
ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET PŁATNIKA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Metodyka	12
2.1 Porównywane scenariusze.....	13
2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	14
2.3 Perspektywa analizy.....	17
2.4 Horyzont czasowy	17
3 Populacja docelowa.....	18
3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej.....	18
3.2 Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej.....	25
3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	32
3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	33
3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów	33
3.5.1 Scenariusz istniejący	33
3.5.2 Scenariusz nowy.....	34
4 Analiza kosztów	34
4.1 Koszty jednostkowe	38
4.1.1 Koszt agalzydazy alfa.....	38
4.1.2 Koszt podania agalzydazy alfa	39
4.1.3 Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa.....	40

4.1.4	Koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego (BSC)	42
4.1.5	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	42
4.1.6	Koszt leczenia agalzydazą beta w ramach programu charytatywnego	45
4.1.7	Koszt jednostkowy powikłań	45
5	Podsumowanie danych wejściowych modelu	48
6	Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia	50
7	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	51
7.1	Wariant podstawowy	51
7.1.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	51
7.1.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	55
7.2	Analiza wrażliwości	60
7.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	63
7.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.....	66
8	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	71
9	Aspekty etyczne i społeczne	71
10	Dyskusja i ograniczenia	73
11	Wnioski końcowe	76
	ANALIZA RACJONALIZACYJNA	77
1	Cel	78
2	Metodyka	78
3	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA	78
4	Proponowane rozwiązania	79
4.1	Objęcie refundacją odpowiedników preparatu rytuksymab <i>i.v.</i> (MabThera).....	79
5	Bilans wydatków płatnika	83

6	Wnioski końcowe	84
	Załączniki.....	85
	Zestawienie kosztów oszacowanych w ramach analizy ekonomicznej	85
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	86
	Spis Tabel	87
	Spis Wykresów	88
	Piśmiennictwo.....	88

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AKL	Analiza kliniczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AW	Analiza wrażliwości
AWA	Analiza weryfikacyjna
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DDD	Definiowana dawka dobową (z ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PCh	Program charytatywny
PL	Program lekowy
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Analiza wpływu na budżet płatnika

Cel

Celem analizy wpływu na budżet płatnika jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Replagal (agalzydaza alfa), stosowanego w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego.

Metodyka

Analiza wpływu na budżet płatnika stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa) we wskazaniu jak we wnioskowanym programie lekowym. Analiza została wykonana na zlecenie firmy Shire Polska Sp. z o.o..

Enzymatyczną Terapię Zastępczą agalzydazą alfa należy stosować w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut.

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na brak współfinansowania ze strony świadczeniobiorców za oceniane technologie medyczne, nie przeprowadzono oddzielnie analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń, przy czym

przedstawione wyniki należy traktować jako wspólne dla obu ww. perspektyw.

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- w scenariuszu istniejącym, który obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Replagal (agalzydaza alfa) nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w leczeniu choroby Fabry'ego w ramach programu lekowego (MZ 26/02/2018);
- w scenariuszu nowym, w którym zakłada się, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o finansowaniu z budżetu płatnika publicznego leczenia choroby Fabry'ego za pomocą produktu Replagal w ramach programu lekowego.

Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Horyzont czasowy objął pierwsze cztery lata kalendarzowe od prognozowanej daty wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Replagal tj. 4 okresy 12-miesięczne w okresie od 01.2019 do 12.2022. Horyzont odpowiada również okresowi trwania dwóch pierwszych decyzji refundacyjnych (każda po 2 lata).

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane historyczne dotyczące liczby zdiagnozowanych przypadków choroby Fabry'ego w Polsce z 2013 roku oraz dane literaturowe

[REDACTED]

Obecnie produkt leczniczy Replagal nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskowane jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakładające umieszczenie produktu Replagal w wykazie leków refundowanych dostępnych w programie lekowym, w ramach odrębnej grupy limitowej. [REDACTED]

[REDACTED]

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o polskie analizy kosztów, zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków realizacji świadczeń opieki zdrowotnej oraz w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

W scenariuszu nowym, założono, że w pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego agalzydaza alfa będzie stopniowo i równomiernie w skali roku zastępować inne technologie opcjonalne. W praktyce sprowadza się to do sytuacji, że czas trwania leczenia agalzydazą alfa w ramach programu lekowego w skali roku jest zróżnicowany od nawet kilku dni do pełnego roku, w zależności od momentu rozpoczęcia tej terapii, wobec czego w analizie przyjęto, że w pierwszym roku horyzontu czasowego średnia długość terapii agalzydazą alfa wynosić będzie 6 miesięcy.

Na analizę wpływu na budżet składają się analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy alternatywnych wartościach oraz założeniach dla kluczowych parametrów modelu (modyfikowano: koszty jednostkowe, liczebność populacji

docelowej, masę ciała chorych oraz prognozowane udziały leków).

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę następstw etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Replagal ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

Prognozowana liczebność populacji docelowej wynosi 66 chorych w 2019 roku, 69 chorych w 2020 roku, 72 chorych w 2021 roku oraz 74 chorych w 2022 roku.

Analiza podstawowa z RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza podstawowa bez RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości wykazała, że wnioski z analizy podstawowej są stabilne:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

Aktualnie nie jest w Polsce refundowana terapia pozwalająca zahamować tempo postępu choroby Fabry'ego. Wprowadzenie refundacji agalzy-

dazy alfa zapewniłoby dostęp pacjentom do pierwszej skutecznej oraz bezpiecznej terapii.

Zastosowanie terapii agalzydazą alfa (produkt leczniczy Replagal) w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego, pozwala osiągnąć wymierne korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań (AKL Replagal 2018).

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Replagal spowoduje [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu RSS. Prognozowane zwiększenie wydatków budżetowych jest związane przede wszystkim z wyższym kosztem leku w stosunku do alternatywnych schematów leczenia.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Analiza racjonalizacyjna

Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia decyzji o finansowaniu z budżetu płatnika publicznego leku Replagal (agalzydaza alfa) w leczeniu choroby Fabry'ego.

Metodyka

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] jest to kwota, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją leku Replagal nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanego preparatu referencyjnego (oryginalnego), zawierającego substancję czynną rytuksymab (MabThera). Wybór leku jest uzasadniony upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatu oryginalnego (MabThera) i przewidywanym pojawieniem się obecnością na rynku polskim.

Wyniki

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości 62,0 mln zł rocznie.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Replagal dostępnego w ramach programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą kolejno [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] w analizie podstawowej uwzględniającej proponowany RSS.

Uwolnione środki publiczne przewyższają oszacowane w analizie wpływu na budżet, dodatkowe wydatki płatnika publicznego na refundację agalzydazy [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]

Wnioski końcowe

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Replagal.

ANALIZA
WPŁYWU
NA BUDŻET PŁATNIKA



1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa), stosowanego w leczeniu pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) niniejsza analiza jest załącznikiem wchodzącym w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa 1 x 3,5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, kod EAN 5909990999514) i została wykonana na zlecenie firmy Shire Polska Sp. z o.o.

2 Metodyka

Wykonana analiza obejmuje następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej dla agalzydazy alfa w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj. brak refundacji agalzydazy alfa w leczeniu choroby Fabry'ego) oraz nowym (stan po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego (PL));
- określenie przepływu pacjentów w programie, z uwzględnieniem tempa włączania chorych do terapii oraz rozkładu czasu trwania leczenia;
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Replagal.

Liczebności chorych oraz wydatki płatnika przedstawiano w dokumencie w wartościach zaokrąglonych (do liczb całkowitych), natomiast w celu zwiększenia precyzji oszacowań, obliczenia w arkuszu kalkulacyjnym wykonano bez zaokrągleń.

W toku przygotowania analizy wpływu na budżet płatnika w pierwszej kolejności korzystano z danych źródłowych odnoszących się do populacji polskiej, w przypadku braku takich danych poszukiwano opublikowanych badań zawierających analogiczne dane dla populacji zagranicznych lub korzystano z danych dostarczonych przez wnioskodawcę.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących wytycznych przeprowadzania analiz HTA:

- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMIT 2016*).

Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu (Rozdział 7.2). Model wpływu na budżet w wersji elektronicznej przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2016.

2.1 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównywano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym i nowym.

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym produkt leczniczy Replagal (agalzydaza alfa) nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w leczeniu choroby Fabry'ego (*MZ 26/02/2018*).

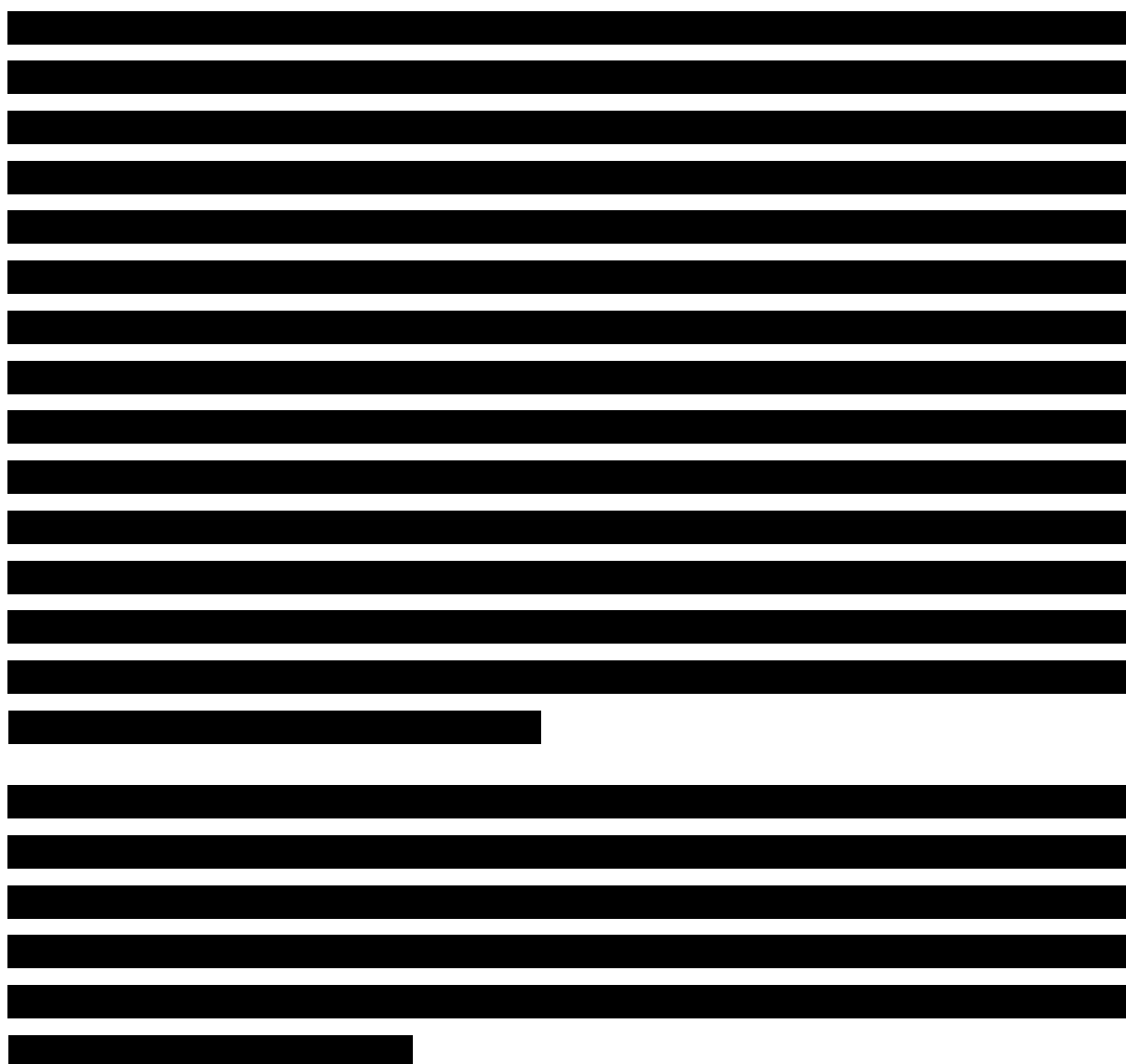
Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu z budżetu płatnika publicznego leczenia choroby Fabry'ego za pomocą produktu Replagal w ramach proponowanego programu lekowego.

2.2 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

Produkt leczniczy Replagal nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii (MZ 26/02/2018).

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, zakłada się umieszczenie produktu Replagal w wykazie leków refundowanych, dostępnych w „Programie leczenia choroby Fabry’ego agalzydazą alfa” (*Replagal PL*).

Kalkulacja cen urzędowych



[Redacted content]

Tabela 1. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Replagal w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Podstawa limitu	Limit finansowania
Replagal (1 fiolka × 3,5 mg agalzydazy alfa)	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted content]

Podsumowanie warunków refundacji

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Replagal (1 fiolka × 3,5 mg agalzydazy alfa) w leczeniu choroby Fabry’ego podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa).

Warunek refundacji	Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Nazwa handlowa produktu leczniczego	Replagal
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka (szkło)
Zawartość substancji czynnej	Każda fiolka zawiera 3,5 mg agalzydazy alfa
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Wskazanie kliniczne*	Zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego „Program leczenia choroby Fabry’ego agalzydazą alfa”
Cena zbytu netto ⁰	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ¹	[REDACTED]
Cena hurtowa ²	[REDACTED]
Grupa limitowa ³	[REDACTED]
DDD	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]
Poziom odpłatności ⁵	[REDACTED]
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) ⁵	[REDACTED]
Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne	[REDACTED]
Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]

Warunek refundacji	Wnioskowane warunki objęcia refundacją
[Redacted]	[Redacted]

Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

2.3 Perspektywa analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Ze względu na brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców za oceniane technologie medyczne, nie przeprowadzono oddzielnie analizy z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (PPP+P), przy czym przedstawione wyniki należy traktować jako wspólne dla obu ww. perspektyw. Zastosowane podejście jest zgodne z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w których wskazano, że „jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono znikome w zestawieniu z kosztem ponoszonym przez płatnika publicznego, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego”.

2.4 Horyzont czasowy

W analizie prognozowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Replagal w horyzoncie pierwszych czterech lat od zakładanego uruchomienia programu lekowego z zastosowaniem agalzydazy alfa. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2019 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje okres od początku stycznia 2019 r. do końca grudnia 2022 r.

Zgodnie z Rozporządzeniem *MZ 02/04/2012* o minimalnych wymaganiach, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować przewidywany przedział czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii. Na podstawie prognozowanego wzrostu udziałów terapii agalzydazą alfa oraz prognozy wydat-

ków inkrementalnych w latach 3 i 4 można uznać, że w horyzoncie 4-letnim zostanie osiągnięty stan równowagi na rynku. Zgodnie Art. 11. Ust 3. Ustawy refundacyjnej z dnia 12 maja 2011 roku (*Ustawa 2011*), przyjęty horyzont BIA odpowiada okresowi dwóch pierwszych decyzji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii.

3 Populacja docelowa

3.1 Epidemiologia i charakterystyka populacji docelowej

Choroba Fabry'ego jest ultraradką lizosomalną chorobą spichrzeniową z grupy mukopolisacharydoz. Chorzy cierpiący na chorobę Fabry'ego rodzą się z nieprawidłową budową genu odpowiedzialnego za produkcję alfa-galaktozydazy (alfa-GAL). Enzym ten jest odpowiedzialny za rozkład substancji lipidowych w organizmie człowieka, jego niedobór powoduje, że w tkankach układu nerwowego i krwionośnego gromadzą się nierozłożone substancje tłuszczowe – globotriaosylceramid (GL-3 lub Gb3), co powoduje uszkodzenie m.in. serca, nerek i mózgu (*Raport 2017, Fabry 2018*).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria diagnostyczne definiujące chorobę Fabry'ego (*Biegstraaten 2015*).

Tabela 3. Definicja choroby Fabry'ego (*Biegstraaten 2015*).

Mężczyźni	Kobiety
Mutacja w genie GLA + niedobór aktywności alfa-galaktozydazy A ≤ 5% średniej wartości referencyjnej w leukocytach +	Mutacja w genie GLA + prawidłowa lub niedobór aktywności alfa-galaktozydazy w leukocytach +
A lub B lub C	
<p>A. ≥ 1 charakterystyczny objaw choroby Fabry'ego (ból neuropatyczny, rogówka wirowata, angiokeratoma)</p> <p>B. Podwyższone stężenie osoczone lyso-Gb3 (u mężczyzn w zakresie definiującym chorobę Fabry'ego)</p> <p>C. Członek rodziny z chorobą Fabry'ego z taką samą mutacją w genie GLA</p>	

Choroba Fabry'ego należy do chorób rzadkich, co znacznie ogranicza dostępność danych epidemiologicznych. Nie zostały zidentyfikowane wiarygodne polskie dane epidemiologiczne dotyczące choroby Fabry'ego. Z tego względu poszukiwano alternatywnych źródeł, głównie europejskich, dotyczących jej rozpowszechnienia. W poniższej tabeli zebrano odnalezione dane epidemiologiczne.

Tabela 4. Epidemiologia choroby Fabry'ego.

Źródło	Wskaźnik częstości	Metodyka badania
Orphanet 2017	0,22:100 000	<u>Metodyka</u> : częstość występowania choroby Fabry'ego w przeliczeniu na urodzenia (z ang. <i>birth prevalence</i>)
Burlina 2017	1:8 882	<u>Metodyka</u> : badanie przesiewowe wśród noworodków (z ang. <i>newborn screening</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby</u> : badanie aktywności alfa-GAL w suchej kropli krwi (z ang. <i>dried blood spot</i>) <u>Kraj</u> : północno-wschodnie Włochy <u>Okres</u> : 09.2015-01.2017 r. Liczba przebadanych osób: 44 411 Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 5 (brak danych o płci)
Mechtler 2012	1:3 859	<u>Metodyka</u> : badanie przesiewowe wśród noworodków (z ang. <i>newborn screening</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby</u> : badanie aktywności alfa-GAL w suchej kropli krwi (z ang. <i>dried blood spot</i>), następnie analiza genetyczna <u>Kraj</u> : Austria <u>Okres</u> : 01.2010-07.2010 r. Liczba przebadanych osób: 34 736 Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 9 (M: 6, K: 3)
Colon 2017	1:14 600	<u>Metodyka</u> : badanie przesiewowe wśród noworodków (z ang. <i>newborn screening</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby</u> : badanie aktywności alfa-GAL, następnie analiza genetyczna <u>Kraj</u> : północno-zachodnia Hiszpania <u>Okres</u> : 2008 r. <u>Liczba przebadanych osób</u> : 14 600 (M: 7 575, K: 7 025) Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 1 (M: 1)
Poorthuis 1999	0,21:100 000*	<u>Metodyka</u> : określenie częstości występowania choroby Fabry'ego (z ang. <i>birth prevalence</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby</u> : analiza danych z centrów zajmujących się diagnostyką lizosomalnych chorób spichrzeniowych (LSD) <u>Kraj</u> : Holandia <u>Okres obserwacji</u> : od 1970 do 1996 r. <u>Liczba przebadanych osób</u> : 12 634 905 żywych urodzeń (M: 6 495 078) Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 27 (M=27)
Wittmann 2012	1:13 341	<u>Metodyka</u> : badanie przesiewowe wśród noworodków (z ang. <i>newborn screening</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby</u> : badanie aktywności alfa-GAL we krwi, następnie analiza genetyczna <u>Kraj</u> : Węgry <u>Okres</u> : okres obserwacji od 1970 do 1996 r. Liczba przebadanych osób: 40 024 <u>Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego</u> : 34 przypadki z zaburzeniami aktywności enzymu alfa-GAL, z czego 3 potwierdzone ze znaną mutacją (K: 3)
Inoue 2013	1:3 024	<u>Metodyka</u> : badanie przesiewowe wśród noworodków (z ang. <i>newborn mass screening</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie</u> : badanie aktywności alfa-GAL w suchej kropli krwi (z

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Źródło	Wskaźnik częstości	Metodyka badania
		ang. <i>dried blood spot</i>) oraz w białych krwinkach (WBC), następnie analiza genetyczna <u>Kraj:</u> Japonia <u>Okres:</u> 04.2007-04.2010 r. <u>Liczba przebadanych osób:</u> 21 170 (K: 10 343, M:10 827) Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 7 (M:5, K: 2)
<i>Lin 2009</i>	45:110 027	<u>Metodyka:</u> badanie przesiewowe wśród noworodków (z ang. <i>newborn screening</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby:</u> badanie aktywności alfa-GAL w suchej kropli krwi (z ang. <i>dried blood spot</i>), następnie analiza genetyczna <u>Kraj:</u> Tajwan Chiny <u>Okres:</u> 01.2008-01.2009 r. <u>Liczba przebadanych osób:</u> 110 027 (M: 57 451, K: 52 576) Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 45 (M:42, K: 3)
<i>Meikle 1999</i>	1:117 000^	<u>Metodyka:</u> analiza retrospektywna <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby:</u> analiza rozpoznań LSD ze wszystkich ośrodków zajmujących się LSD w Australii <u>Kraj:</u> Australia <u>Okres:</u> 01.1980-12.1996 r. Liczba przebadanych osób: - Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 36 <u>Uwagi:</u> definicja zapadalności: iloraz liczby diagnoz po porodzie i liczby żywych urodzeń w analizowanym okresie; definicja chorobowości: iloraz sumy liczby diagnoz po porodzie i przed porodem i liczby żywych urodzeń w analizowanym okresie
<i>Applegarth 2000</i>	3:1 035 816	<u>Metodyka:</u> badanie retrospektywne <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby:</u> analiza rozpoznań LSD ze wszystkich ośrodków zajmujących się diagnozą LSD w rejonie Brytyjskiej Kolumbii w Kanadzie <u>Kraj:</u> Kanada, rejon Brytyjska Kolumbia <u>Okres:</u> dzieci urodzone w latach 1972-1996 r. <u>Liczba przebadanych osób:</u> 1 035 816 urodzeń w latach 1972-1996 r. Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 3 (brak informacji o płci)
<i>Biegstraaten 2015</i>	1:40 000-170 000	Europejskie wytyczne dotyczące terapii ERD w leczeniu choroby Fabry'ego, na podstawie publikacji <i>Poorthuis 1999</i> oraz <i>Meikle 1999</i>
<i>Pinto 2004</i>	0,12:100 000	<u>Metodyka:</u> określenie częstości występowania choroby Fabry'ego (z ang. <i>overall birth prevalance</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby:</u> analiza danych z centrów zajmujących się diagnostyką lizosomalnych chorób spichrzeniowych (LSD) <u>Kraj:</u> Północna Portugalia <u>Okres obserwacji:</u> od 1982 do 2001 r. Liczba przebadanych osób: - <u>Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego:</u> wyłącznie w północnej Portugalii: 1, w całej Portugalii: 4 <u>Uwagi:</u> definicja chorobowości: iloraz sumy liczby diagnoz po porodzie i przed porodem i liczby żywych urodzeń w analizowanym okresie
<i>Gal 2017</i>	1:30 000-80	<u>Metodyka:</u> opracowanie dotyczące choroby Fabry'ego.

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Źródło	Wskaźnik częstości	Metodyka badania
	000	Przedstawiono częstość występowania klasycznego fenotypu choroby Fabry'ego (z ang. <i>incidence at birth ('birth prevalence') or population prevalence</i>)
MacDermot 2001a	K w populacji K: 1:339 000	<u>Metodyka:</u> częstość występowania nosicielstwa choroby Fabry'ego u kobiet (częstość chorych kobiet w populacji kobiet) <u>Kraj:</u> Wielka Brytania
MacDermot 2001b	M w populacji M: 1: 366 000	<u>Metodyka:</u> częstość występowania choroby Fabry'ego u mężczyzn (częstość chorych mężczyzn w populacji mężczyzn) <u>Kraj:</u> Wielka Brytania
Poupětová 2010	M w populacji ogólnej: 0,52:100 000 K w populacji ogólnej: 0,77:100 000	<u>Metodyka:</u> badanie retrospektywne, określenie częstości występowania choroby Fabry'ego (z ang. <i>birth prevalence</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby:</u> analiza danych z centrów zajmujących się diagnostyką lizosomalnych chorób spichrzeniowych (LSD), diagnoza oparta na badaniach krwi i badaniach genetycznych <u>Kraj:</u> Czechy <u>Okres:</u> 1975-2008 r. <u>Liczba przebadanych osób:</u> 8 518 601 (liczba żywych urodzeń w analizowanym okresie) Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 127 (M: 49, K: 78)
Spada 2006	M w populacji M: 1 3 100	<u>Metodyka:</u> badanie przesiewowe wśród noworodków płci męskiej (z ang. <i>newborn screening</i>) <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby:</u> badanie aktywności alfa-GAL w suchej kropli krwi (z ang. <i>dried blood spot</i>), analiza genetyczna <u>Kraj:</u> Włochy <u>Okres:</u> 07.2003-06.2005 r. Liczba przebadanych osób: 37 104 Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego: 12 (M: 12)
Hult 2014	M w populacji ogólnej: 1,11:100 000	<u>Metodyka:</u> badanie retrospektywne, określenie częstości występowania choroby Fabry'ego (z ang. <i>birth prevalence</i>) u chłopców <u>Badanie potwierdzające rozpoznanie choroby:</u> analiza danych z centrów zajmujących się diagnostyką lizosomalnych chorób spichrzeniowych (LSD), diagnoza oparta na badaniach krwi i badaniach genetycznych <u>Kraj:</u> Szwecja <u>Okres:</u> 1980-2009 r. <u>Liczba przebadanych osób:</u> 2 080 791 (liczba żywych urodzeń w analizowanym okresie) <u>Liczba rozpoznań choroby Fabry'ego:</u> 23 (M:23, kobiety zostały wykluczone z badania)

K – kobiety, M – mężczyźni; LSD – lizosomalne choroby spichrzeniowe;

* 0,42:100 000 – częstość występowania chorych chłopców na chorobę Fabry'ego w przeliczeniu na populację noworodków płci męskiej;

^ zapadalność = chorobowość/

Zidentyfikowane wartości wskaźników epidemiologicznych są mocno zróżnicowane, co wynikać może z różnorodnych metod przeprowadzania badań epidemiologicznych mających na celu ocenę częstości występowania choroby Fabry'ego oraz odmiennych okresów. Podsumowując, średnia częstość występowania choroby Fabry'ego wynosi od 1:40 000 do 1:170 000 przypadków (*Biegstraaten 2015*).

Choroba Fabry'ego może występować w postaci klasycznej lub atypowej – jako wariant nerkowy lub sercowy (Pera 2017). Atypowy wariant choroby pojawia się u mężczyzn z częstością 1:1 000 do 1:3 000, a u kobiet 1:6 000 do 1:40 000 (Bokhari 2017). Około 3% pacjentów z niedoborem enzymu alfa-galaktozydazy A cierpi na wariant atakujący wyłącznie serce (Yuasa 2017).

Do tej pory w Polsce nie przeprowadzone zostało żadne badanie epidemiologiczne mające na celu określenie częstości choroby Fabry'ego wśród Polaków. Jedyne dane dotyczące liczebności populacji chorych na chorobę Fabry'ego pochodzą z oszacowań eksperckich wykonanych na potrzeby analizy weryfikacyjnej dla leku Fabrazyme z 2013 roku oraz od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego (Fabry 2018, AWA Fabrazyme 2013).

Tabela 5. Liczba chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce.

Źródło	Liczba chorych na chorobę Fabry'ego	Uwagi
AWA Fabrazyme 2013 – ekspert 1	50	Liczba członków stowarzyszenia chorych na chorobę Fabry'ego; 2-3 nowych pacjentów rocznie
AWA Fabrazyme 2013 – ekspert 2	40	-
AWA Fabrazyme 2013 – ekspert 3	70	-
AWA Fabrazyme 2013 – ekspert 4	40	-
AWA Fabrazyme 2013 – ekspert 5	70	Na podstawie oszacowań własnych eksperta oraz statystyk prowadzonych przez Stowarzyszenie; Rozkład płci: 31 mężczyzn i 39 kobiet Ekspert szacuje, że liczba nowozdiagnozowanych przypadków chorych kobiet wyniesie 2-3, a mężczyzn 1-2 rocznie
Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich (w dniu 22.04.2014)*	47	Statystyki Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego

* PZdsCHRz 2014.

Według odnalezionych danych w Polsce zdiagnozowanych jest od 40 do 70 osób na chorobę Fabry'ego. Znaczne różnice w liczbie rzeczywiście zdiagnozowanych pacjentów na chorobę Fabry'ego oraz liczbie chorych oszacowanej na podstawie wskaźników epidemiologicznych (225-960 chorych) prawdopodobnie wynikają przede wszystkim z trudności w prawidłowej diagnozie tego schorzenia, które często jest mylone przez lekarzy z dolegliwościami reumatycznymi lub kardiologicznymi. Jak wynika z badania ankietowego, przeprowadzonego wśród polskich pacjentów, 73% spośród nich przyznało, że postawienie właściwej diagnozy zajęło lekarzom więcej niż 5 lat (Raport 2017). Warto zauważyć, że średni wiek pacjentów z chorobą Fabry'ego, zarejestrowanych w międzynarodowym rejestrze

(z ang. *Fabry Registry*) w momencie diagnozy wynosił 26,4 lat u mężczyzn, a u kobiet był równy 33,9 lat (*Fabry Registry 2013*), podczas gdy w większości prac epidemiologicznych przeprowadzono badania przesiewowe wśród noworodków w określonej jednostce czasu.

Pierwsze objawy tego schorzenia mogą pojawić się już we wczesnym dzieciństwie, jednakże w większości przypadków są one mylnie interpretowane, w związku z czym ocenia się, że od wystąpienia choroby do jej prawidłowego zdiagnozowania mija nawet około 15 lat (*Fabry 2018*). Objawy choroby Fabry'ego pojawiają się w okresie młodzieńczym i dotyczą:

- **zaburzeń neurologicznych** – upośledzenie wydzielania potu, nieprawidłowa tolerancja wysokiej temperatury, hipertermia, a także dolegliwości bólowe, które mogą słabnąć w życiu dorosłym (*Orphanet 2010*):
 - a) **akroparestezje** – przewlekły ból o charakterze palącym i mrowiącym;
 - b) **przełomy Fabry'ego** – charakteryzujące się palącym bólem, zlokalizowanym dystalnie i promieniującym do kończyn oraz innych części ciała.

Zaburzenia neurologiczne mogą dotyczyć nawet 80% pacjentów z chorobą Fabry'ego. Ból neuropatyczny zwykle pojawia się w wieku 9-14 lat u chłopców oraz 16-20 lat u dziewcząt (*Mehta 2010*).

- **rozszianych zmian skórnych** – naczylniki rogowaciejące (ang. *angiokeratoma*), przede wszystkim na udach, pośladkach i podbrzuszu;
- **objawów ocznych** – zaćma podtorebkowa, zmętnienie rogówki, zmiany w naczyniach spojówki gałkowej, keratopatia wirowata w rogówce;
- **postępującego upośledzenia słuchu** – mogą występować szумы uszne jako wczesny objaw postępującej utraty słuchu (*Orphanet 2010*).

W wieku dorosłym dołączają się:

- **objawy ze strony serca** – przerost lewej komory, niedomykalność mitralna, zaburzenia rytmu i przewodzenia, skrócenie odcinka PR, przedwczesna choroba wieńcowa, dławica piersiowa i zawał serca;
- **objawy uszkodzenia nerek** – progresywna akumulacja glikosfingolipidów powoduje obrzęk i proliferację komórek śródbłonna nerek, co początkowo objawia się pod postacią białkomoczu;

- **objawy gastroenterologiczne** – najczęściej występują epizody biegunki z nudnościami i wymiotami;
- **uszkodzenia naczyń mózgowych** – objawy uszkodzeń mogą się różnić, począwszy od bólów i zawrotów głowy po przemijające niedokrwienia mózgu i udary;
- **objawy ze strony układu oddechowego** – odnotowano przypadki duszności, przewlekłego kaszlu i świstów oddechowych w związku z obstrukcją dróg oddechowych;
- **zaburzenia mineralizacji kości** – zaobserwowano przypadki osteopenii i osteoporozy w populacji chorych na chorobę Fabry'ego;
- **depresja, obniżona jakość życia** – depresja często pojawia się wśród pacjentów z chorobą Fabry'ego.

W 2017 roku przeprowadzono za pomocą ankiety internetowej badanie, mające na celu pogłębienie wiedzy na temat choroby Fabry'ego w Polsce. W badaniu wzięło udział 36 pacjentów w wieku od 18. do 65. roku życia, 64% stanowili mężczyźni. W poniższej tabeli przedstawiono dolegliwości, które wskazali badani (*Raport 2017*).

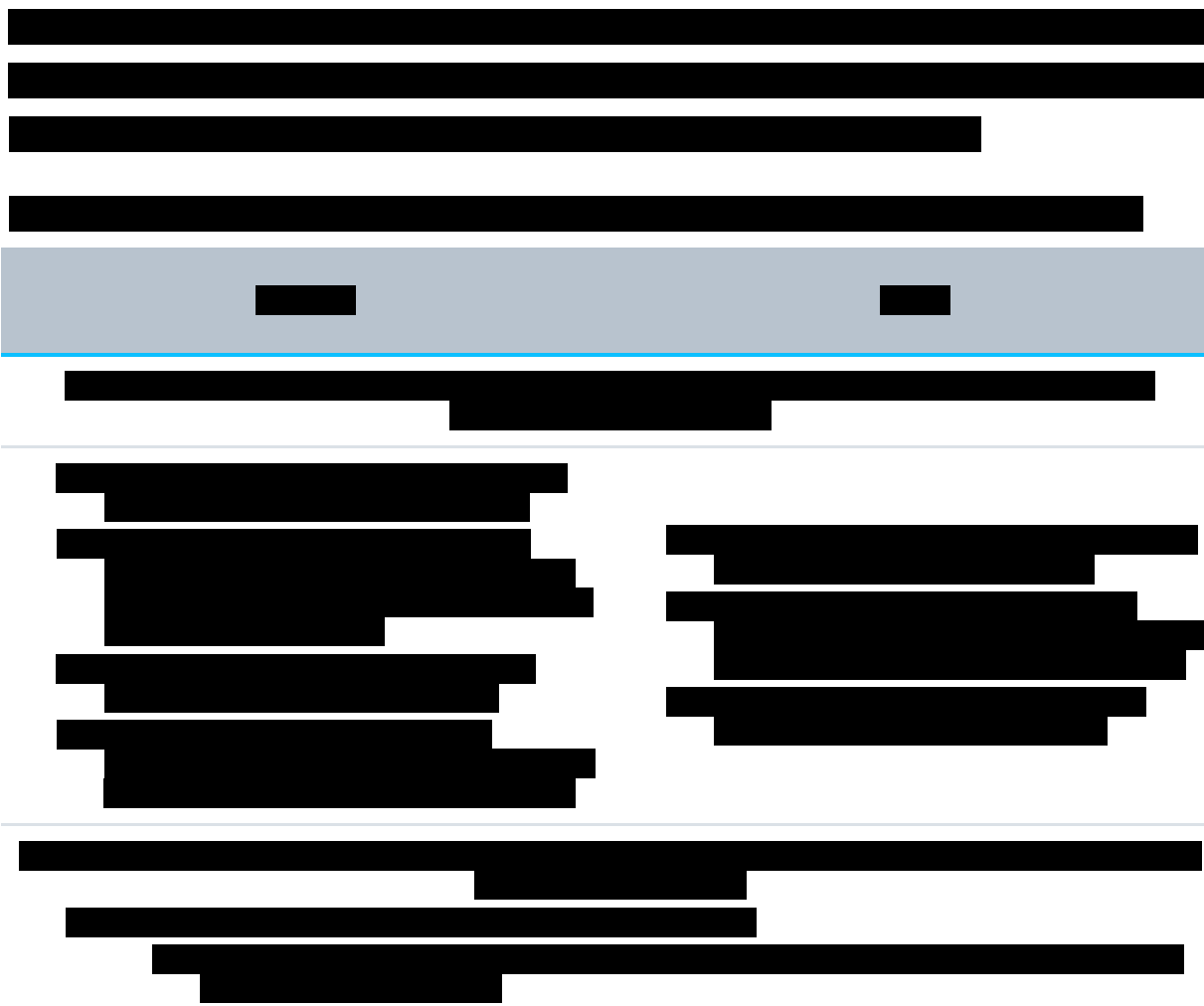
Tabela 6. Dolegliwości wskazane przez chorych na chorobę Fabry'ego wg definicji z *Raport 2017*.

Dolegliwości	Częstość występowania
Zaburzenia potliwości i ból	91%
Zmiany w rogówce	66%
Zawroty głowy	83%
Chroniczny ból dłoni i stóp	80%
Ból brzucha, mdłości i biegunki, które są efektem zmian w układzie nerwowym	66%
Wysypka skórna	63%
Dolegliwości lewej komory serca	63%
Arytmia	60%
Niewydolność serca	40%

Dolegliwości	Częstość występowania
Białkomocz	40%
Niewydolność zastawek sercowych	34%
Notoryczne omdlenia	26%
Niewydolność nerek	23%
Zawał serca	11%

W przebiegu choroby Fabry’ego uszkodzeniu ulegają przede wszystkim układ krwionośny, nerwowy oraz nerki. W wyniku stopniowego odkładania substancji lipidowych (globotriaosyloceramid – GL-3 lub Gb3) następuje zwężenie naczyń krwionośnych i uszkodzenie głównych narządów w organizmie.

3.2 Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji docelowej





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[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]

Liczebność populacji docelowej wynosi 66 chorych w 2019 roku, 69 chorych w 2020 roku, 72 chorych w 2021 roku oraz 74 chorych w 2022 roku.

3.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego, lek Replagal wskazany jest w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (*ChPL Replagal*). Liczebność populacji chorych na chorobę Fabry'ego oszacowano na podstawie danych pochodzących od ekspertów klinicznych. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych w 2013 roku liczba chorych w Polsce została określona na 40-70 osób, natomiast liczba nowych rocznych rozpoznań wynosi 2-3 kobiet oraz 1-2 mężczyzn (*AWA Fabrazyme 2013*). Na podstawie powyższych danych od ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem pacjentów z rozpoznaniem choroby Fabry'ego oszacowano, że w 2018 roku liczba chorych na chorobę Fabry'ego wynosić będzie od 55 do 95 osób. Jednocześnie jest to populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których lek Replagal może być zastosowany zgodnie ze wskazaniem z *ChPL Replagal*.

3.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

W chwili obecnej w Polsce leczenie otrzymują wyłącznie pacjenci ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego zakwalifikowani do tzw. programu charytatywnego (PCh). [REDACTED]

[REDACTED]. Z leczenia charytatywnego korzystają chorzy, którzy w przeszłości brali udział w badaniu klinicznym (*Michalik 2017*).

3.5 Struktura udziałów w liczbie leczonych pacjentów

Mając na celu ustalenie struktury leczenia pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego w Polsce w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym, oszacowano częstość stosowania poszczególnych metod leczenia choroby Fabry'ego w w obu scenariuszach.

Liczbę pacjentów kwalifikujących się do zastosowania agalzydazy alfa w leczeniu choroby Fabry'ego ustalono na podstawie epidemiologicznego oszacowania liczebności populacji docelowej, przedstawionego szczegółowo w Rozdziale 3.2.

3.5.1 Scenariusz istniejący

Aktualnie w Polsce zarówno produkt leczniczy Replagal (agalzydaza alfa) jak i produkt leczniczy Fabrazyme (agalzydaza beta) nie są finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego lub katalogu chemioterapii (*MZ 26/02/2018*). [REDACTED]

Na podstawie tych danych oraz oszacowania liczebności populacji docelowej oszacowano udziały poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu chorych na chorobę Fabry'ego w scenariuszu aktualnym.

W poniższej tabeli przedstawiono udziały terapii stosowanych w leczeniu choroby Fabry'ego w Polsce w scenariuszu aktualnym.

Tabela 7. Udziały terapii stosowanych w leczeniu choroby Fabry'ego w Polsce w scenariuszu aktualnym.

Schemat leczenia	Liczba pacjentów w 2018 roku*	Udziały przyjęte w scenariuszu aktualnym (I-IV rok)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego analizy w scenariuszu aktualnym w analizie podstawowej.

Tabela 8. Struktura liczby chorych otrzymujących poszczególne terapie w leczeniu choroby Fabry'ego w Polsce w scenariuszu aktualnym – analiza podstawowa.*

[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]

3.5.2 Scenariusz nowy

Zgodnie z założeniami scenariusza nowego, produkt leczniczy Replagal od 1 stycznia 2019 roku będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu leczenia choroby Fabry'ego [REDACTED]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

4 Analiza kosztów

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego; PPP). Jednakże ze względu na fakt, że wszystkie zidentyfikowane w analizie koszty ponoszone są przez płatnika publicznego – przedstawione oszacowania kosztów oraz wyniki analizy wpływu na budżet płatnika są wspólne zarówno dla perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP = PPP+P).

W modelu wyróżniono następujące składowe koszty leczenia choroby Fabry'ego:

- koszty agalzydazy alfa;
- koszty podania agalzydazy alfa;
- koszty monitorowania i leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa;
- koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia agalzydazą beta w ramach programu charytatywnego;
- koszty leczenia powikłań.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W niniejszej analizie koszty oszacowano zgodnie z modelowaniem przebiegu choroby jednego uśrednionego chorego, które to modelowanie wykorzystano w ramach analizy ekonomicznej oceniającej kosztową efektywność agalzydazy alfa we wnioskowanym wskazaniu (*AE Replagal 2018*). Modelowanie pozwoliło na precyzyjne oszacowanie kosztów rozłożone w czasie, a nie jako koszt opakowania jednostkowego produktu leczniczego Replagal przemnożony przez średnią masę ciała chorego i średnią oczekiwaną całkowitą liczbę cykli leczenia; takie przemnożenie byłoby zbyt dużym uproszczeniem i zawyżałoby koszty generowane w skali roku (np. pacjentom rozpoczynającym leczenie w grudniu zostałby naliczony całkowity koszt agalzydazy alfa, generowany w rzeczywistości przez kilkanaście czy nawet kilkadziesiąt miesięcy leczenia).

W wykorzystywanym modelu przebieg życia identycznego uśrednionego pacjenta modelowano równolegle uwzględniając zastosowanie porównywanych technologii.

W zależności od zastosowanej technologii medycznej, tj. w sytuacji różnego wpływu zastosowanych technologii medycznych na ryzyko powikłań, modelowane przeżycia cechują się różnym przebiegiem.

W scenariuszu nowym, założono, że w pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego agalzydaza alfa będzie stopniowo i równomiernie w skali roku zastępować inne technologie opcjonalne. W praktyce sprowadza się to do sytuacji, że czas trwania leczenia agalzydazą alfa w ramach programu lekowego w skali roku jest zróżnicowany od nawet kilku dni do pełnego roku, w zależności od momentu rozpoczęcia tej terapii, wobec czego w analizie przyjęto, że w pierwszym roku horyzontu czasowego średnia długość terapii agalzydazą alfa wynosić będzie 6 miesięcy.

W scenariuszu aktualnym ze względu na brak wpływu na wyniki inkrementalne analizy dla uproszczenia analizy również przyjęto średni czas terapii równy 6 miesięcy w pierwszym roku horyzontu czasowego.

Szczegółowe zestawienie kosztów wymodelowanych w ramach analizy ekonomicznej wykorzystanych w ramach analizy wpływu na budżet płatnika przedstawiono w załączniku.

4.1 Koszty jednostkowe

4.1.1 Koszt agalzydazy alfa

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

4.1.2 Koszt podania agalzydazy alfa

Produkt leczniczy Replagal dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór należy podawać we wlewie przez okres 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem. W modelu przyjęto, że infuzja odbywać się będzie w ramach wizyty ambulatoryjnej „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (NFZ 2018/25/DGL/1).

Tabela 9. Jednostkowy koszt podania agalzydazy alfa.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia	Referencja
5.08.07.0000007	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł	NFZ 2018/25/DGL/1

Jednostkowy koszt podania agalzydazy alfa przyjęto na poziomie 108,16 zł.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym podanie agalzydazy alfa miałyby się odbywać w ramach jednodniowej hospitalizacji („hospitalizacja w trybie jednodniowy związana z wykonaniem programu” – 486,72 zł).

4.1.3 Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje lekarz, a następnie do refundacji - Zespół Koordynacyjny do spraw Chorób Ultrazadkich, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. [REDACTED]

[REDACTED] Wobec powyższego przyjęto, że przy kwalifikacji do programu lekowego oraz przy każdorazowej ocenie skuteczności rozliczana zostaje procedura „kwalifikacja do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacja jego skuteczności” (NFZ 2018/25/DGL/1). Tabela 10 przedstawia jednostkowy koszt kwalifikacji do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacji jego skuteczności.

Tabela 10. Jednostkowy koszt kwalifikacji do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacji jego skuteczności.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Jednostkowy koszt świadczenia	Referencja
5.08.07.0000007	kwalifikacja do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00 zł	NFZ 2018/25/DGL/1

Koszt monitorowania przebiegu leczenia w ramach programów lekowych rozliczany jest w ramach rocznych ryczałtów diagnostycznych (MZ 26/02/2018). Aktualnie finansowanych ze środków publicznych jest 10 programów lekowych dedykowanych chorobom rzadkim (NFZ 2018/25/DGL/5). Ryczałty roczne za diagnostykę różnią się znacząco pomiędzy poszczególnymi programami: od 1 297,92 zł do 4 542,72 zł. Różnice w ryczałcie wynikają z różnic w rodzaju i częstotliwości badań oraz wizyt ambulatoryjnych składających się na monitorowanie przebiegu leczenia (NFZ 2018/25/DGL/2, MZ 26/02/2018). Należy również zauważyć, że – zarówno w programie lekowym wnioskowanym (Replagal PL), jak i w aktualnie finansowanych programach lekowych w chorobach rzadkich (AE Replagal 2018) – przeprowadzenie części badań – zwłaszcza obrazowych – uwarunkowanych jest wskazaniami klinicznymi.

powyższego przyjęto w modelu, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym leczenia choroby Fabry'ego wyniesie 1 297,92 zł.

Tabela 11. Ryczałty roczne za diagnostykę w programach lekowych dotyczących chorób leczenia chorób ultrazadkich.

Numer załącznika Z Obwieszczenia MZ (MZ 26/02/2018)	Rozpoznanie kliniczne icd-10 (NFZ 2018/25/DGL/5)	Nazwa programu (NFZ 2018/25/DGL/5)	Substancje czynne (NFZ 2018/25/DGL/5)	Ryczałt roczny (NFZ 2018/25/DGL/2)
B.21.	E 72.1	Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii	BETAINA BEZWODNA	3 352,96 zł
B.22.	E 74.0	Leczenie choroby Pompego	ALGLUKOZYDAZA ALFA	1 973,92 zł
B.23.	E 75.2	Leczenie choroby Gaucher'a	IMIGLUCERAZA	1 460,16 zł
B.24.	E 76.0	Leczenie choroby Hurler	LARONIDAZA	1 297,92 zł
B.25.	E 76.1	Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera)	IDURSULFAZA	2 487,68 zł
B.26.	E 76.2	Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux – Lamy)	GALSULFAZA	2 433,60 zł
B.60.	E 75.2	Leczenie choroby Gaucher'a typu I	WELAGLUCERAZA ALFA	1 460,16 zł
B.61.	E 72.0	Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej	CYSTEAMINA	4 056,00 zł
B.76.	E 70.2	Leczenie tyrozinemii typu 1 (HT-1)	NITYZYNON	4 542,72 zł
B.86	E 85, R 50.9, D 89.8, D 89.9	Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych	ANAKINRA	1 375,80 zł

Zgodnie z zasadami rozliczania ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, rozliczenie dokonywane jest:

- w całości nie częściej niż raz w roku kalendarzowym, w trakcie leczenia świadczeniobiorcy w ramach programu albo
- w częściach wykonanych - do wysokości nie wyższej niż wysokość kwoty określonej w katalogu ryczałtów,

– proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie, po upływie danego okresu leczenia (NFZ 2017/125/DGL).

4.1.4 Koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego (BSC)

W ramach przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego nie odnaleziono polskich wytycznych ani standardów leczenia choroby Fabry’ego (APD Replagal 2018). Nie odnaleziono również polskich danych przedstawiających koszty leczenia choroby Fabry’ego (zobacz wyniki przeglądu w rozdziale 11.2 w AE Replagal 2018).

W analizach ekonomicznych Rombach 2013 oraz NICE 2016 przedstawiono informacje o zużytych zasobach zgromadzonych w ramach holenderskiego rejestru pacjentów z chorobą Fabry’ego. W związku z brakiem polskich wytycznych i zaleceń dotyczących leczenia choroby Fabry’ego niemożliwe jest stwierdzenie czy dane z holenderskiego rejestru pacjentów odpowiadają polskiej praktyce klinicznej w przypadku braku terapii. Wobec powyższego w niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że schemat oraz koszt monitorowania przebiegu choroby będzie kształtował się na poziomie kosztu monitorowania w programie lekowym dla agalzydazy alfa.

4.1.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Schemat leczenia (dawkowanie leków oraz liczba wizyt ambulatoryjnych) przyjęto w oparciu o dane o zużyciu zasobów z analizy NICE 2016.

Tabela 12 przedstawia koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 12. Koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych

Lek	Dawka	Wielkość opakowania	Koszt za opakowanie	Koszt / 1 mg	Źródło danych
Paracetamol	500 mg (tabletki)	20	4,60 zł	0,0005 zł	Medycyna Praktyczna, dostęp online*
Pseudoefedryna	60 mg (tabletki)	12	21,17 zł	0,0294 zł	Medycyna Praktyczna, dostęp online**
Amoksylicyna	1 000mg (kapsułki)	20	17,73 zł ^	0,0009 zł	MZ 26/02/2018
Omeprazol	20 mg (tabletki)	28	8,87 zł ^^	0,0158 zł	MZ 26/02/2018

* <https://bazalekow.mp.pl/lek/57940,Laboratoria-PolfaLodz-Paracetamol-tabletki>, data dostępu: 2018.02.15;

** <https://bazalekow.mp.pl/lek/51412,Sudafed-tabletki-powlekane>, data dostępu: 2018.02.15;

^ Na poziomie limitu finansowania produktu leczniczego Amotaks, 20 tabl. 1000 mg;

^^ Na poziomie limitu finansowania produktu leczniczego Emanera, 28 kaps. 20 mg.

W obliczeniach cen jednostkowych leków refundowanych uwzględniono wartości limitów refundacji dla wybranych preparatów zawierających daną substancję czynną. W analizie nie rozróżniano kosztów zdarzeń niepożądanych z perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej, jednak ze względu na znikomy udział kosztów AEs w całkowitym koszcie leczenia choroby Fabry'ego, przyjęte uproszczenie nie stanowi ograniczenia analizy.

Tabela 13 przedstawia oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta w skali 12 miesięcy. Dla uproszczenia przyjęto, że wizyty ambulatoryjne odbywają się w ramach świadczeń związanych z programem lekowym (np. wizyty mogłyby mieć również miejsce w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej). Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przypadających na jednego pacjenta w skali roku oszacowano na 46,20 zł.

Tabela 13. Oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta w skali 12 miesięcy)

Zdarzenie niepożądane	Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia	Schemat leczenia lek / dawki / liczba wizyt ambulatoryjnych	Liczba dawek leku przyjętych w ramach leczenia	Przyjęta liczba mg	Koszt za 1 mg substancji	Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem	Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej	Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego
Ból głowy	18,80%	Paracetamol 500 mg / 8 tabletek przez 1 dzień	8	4 000 mg	0,0005 zł	0	nie dotyczy	1,84 zł
Grypa	14,90%	Pseudoefedryna 60 mg / cztery razy dziennie przez 5 dni / 1 wizyta	20	1 200 mg	0,0294 zł	1	108,16 zł	143,44 zł
Duszność	7,40%	Brak farmakoterapii / 1 wizyta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	1	108,16 zł	108,16 zł
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3,70%	Paracetamol 500 mg / 8 tabletek dziennie przez 3 dni / 1 wizyta	24	12 000 mg	0,0005 zł	1	108,16 zł	113,68 zł
Zakażenie dróg moczowych	3,70%	Amoksylicyna 500 mg / 3 g dwa razy dziennie / 1 wizyta	6	6 000 mg	0,0009 zł	1	108,16 zł	113,49 zł
Nieżyt żołądka	7,40%	Omeprazol 20 mg / raz dziennie przez 3 dni / 1 wizyta	3	60 mg	0,0158 zł	1	108,16 zł	109,11 zł
Źródło:	NICE 2016	NICE 2016	NICE 2016	NICE 2016	zobacz Tabela 12	NICE 2016	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (NFZ 2018/25/DGL/1)	łącznie koszt przypadający na jednego pacjenta: 46,20 zł / rok

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

4.1.6 Koszt leczenia agalzydazą beta w ramach programu charytatywnego



4.1.7 Koszt jednostkowy powikłań

W modelu uwzględnione zostały następujące komplikacje mogące wystąpić w przebiegu choroby Fabry'ego: uszkodzenie substancji białej, hipertrofia lewej komory, przewlekła choroba nerek (stadia 1-4), przewlekła choroba nerek (stadium 5), migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji, wszczepienie rozrusznika serca, zawał serca, przezskórna interwencja wieńcowa, wszczepienie defibrylatora serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe, udar.

Model uwzględnia koszty jednorazowe odpowiadające pierwszym 6 miesiącom leczenia danego powikłania. Jako koszty w dalszym przebiegu powikłań uwzględniono koszty leczenia powikłań sercowych, koszty dializoterapii (przewlekła niewydolność nerek w stadium 5) oraz koszty leczenia po wystąpieniu udaru.

W celu odnalezienia polskich danych dotyczących kosztów powikłań uwzględnionych w niniejszej analizie przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT. Przeszukano stronę internetową Biuletynu Informacji Publicznej (<http://bipold.aotm.gov.pl/>; data dostępu 16.02.2018 r.), w zakresie zleceń Ministra Zdrowia z roku 2017. Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną zawierającą przegląd powikłań – *Jardiance 2017* (analiza uwzględnia m.in. powikłania sercowe, nerkowe oraz udaru). Przegląd przeprowadzony w analizie *Jardiance 2017* nie objął wszystkich powikłań uwzględnionych w niniejszej analizie, wobec powyższego koszt leczenia powikłań nie uwzględnionych w analizie *Jardiance 2017* oszacowano w oparciu o dane NFZ opublikowane w formie statystyk JGP (przyjmując średnią wartość hospitalizacji w wybranych grup JGP).

Tabela 14 przedstawia, przyjęte w niniejszej analizie ekonomicznej, oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 14. Oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych.

Stan modelu (bez powikłań wielorakich)	Symptomy / powikłania związane z chorobą Fabry'ego	Udział powikłania w danym stanie modelu (w oparciu o NICE 2016)	Koszt jednorazowy (pierwsze 6 miesięcy leczenia powikłania)	Koszt w dalszym przebiegu komplikacji	Źródło danych dotyczących kosztów/ komentarz
<i>CEFD</i> (kliniczne objawy choroby Fabry'ego ang. <i>Clinically evident Fabry disease</i>)	uszkodzenie substancji białej	50,90%	1 785,06 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP A87A Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=WAMBerzR34%3d
	hipertrofia lewej komory	48,70%	2 953,54 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=ufL3pwH6elw%3d
	przewlekła choroba nerek (stadia 1-4)	0,30%	2 139,07 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	Grupa JGP L83 - Przewlekła niewydolność nerek https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=SAfPCcm3oc%3d
<i>ESRD</i> (schroniona niewydolność nerek ang. <i>End-stage renal disease</i>)	przewlekła choroba nerek (stadium 5)	100,00%	77 741,85 zł / rok	75 035,73 zł / rok	Jardiance 2017
<i>CC</i> (komplikacje sercowe, ang. <i>Cardiac complications</i>)	migotanie przedsionków	18,40%	971,46 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E62 Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=Tx8N4V5Xqz4%3d
	zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji	1,20%	971,46 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E62 Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=Tx8N4V5Xqz4%3d
	wszczepienie rozrusznika serca	32,00%	6 393,36 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E31 Wszczepienie/ wymiana rozrusznika jednojąmowego https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=j7RxfqKzp_s%3d

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Stan modelu (bez powikłań wielorakich)	Symptomy / powikłania związane z chorobą Fabry'ego	Udział powikłania w danym stanie modelu (w oparciu o NICE 2016)	Koszt jednorazowy (pierwsze 6 miesięcy leczenia powikłania)	Koszt w dalszym przebiegu komplikacji	Źródło danych dotyczących kosztów/ komentarz
	zawał serca	27,90%	11 861,55 zł /epizod	2 959,49 zł / rok	Jardiance 2017
	przezskórna interwencja wieńcowa	0,10%	11 062,46 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E23 ANGIOPLASTYKA WIEŃCOWA Z IMPLANTACJĄ JEDNEGO STENTU DES https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=LrTwY1Kegag%3d
	wszczepienie defibrylatora serca	0,60%	25 110,94 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E34 Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=WpBQf_hF-Ok%3d
	pomostowanie aortalno-wieńcowe	1,40%	23 356,29 zł /epizod	nie uwzględnione w modelu	grupa JGP E06 Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=NMpik-Kk7Vg%3d
Udar	udar	100,00%	17 357,52 zł /epizod	5 256,43 zł /rok	Jardiance 2017

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

5 Podsumowanie danych wejściowych modelu

W poniższej tabeli przedstawiono główne założenia przyjęte w wariantcie podstawowym analizy.

Tabela 15. Założenia analizy w wariantcie podstawowym.

Parametr	Analiza podstawowa
Perspektywa analizy (Rozdział 2.3)	Perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy (Rozdział 2.4)	W analizie prognozowano wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Replagal w horyzoncie pierwszych czterech lat od zakładanego uruchomienia programu lekowego z zastosowaniem agalzydazy alfa: 1 styczeń 2019 rok – 31 grudzień 2022 rok.
Liczebność populacji docelowej (Rozdział 3.2)	<p>I rok: 66 chorych II rok: 69 chorych III rok: 72 chorych IV rok: 74 chorych</p> <p>Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono w oparciu o dane historyczne dotyczące liczby zdiagnozowanych przypadków choroby Fabry’ego w Polsce z 2013 roku oraz dane literaturowe [redacted]</p>
Koszty (Rozdział 0)	<p>W modelu wyróżniono następujące składowe koszty leczenia choroby Fabry’ego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • koszty agalzydazy alfa; • koszty podania agalzydazy alfa; • koszty monitorowania i leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa; • koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego; • koszt leczenia agalzydazą beta w ramach programu charytatywnego; • koszty leczenia zdarzeń niepożądanych; • koszty leczenia powikłań. <p>W niniejszej analizie koszty oszacowano zgodnie z modelowaniem przebiegu choroby jednego uśrednionego chorego, które to modelowanie wykorzystano w ramach analizy ekonomicznej oceniającej kosztową efektywność agalzydazy alfa we wnioskowanym wskazaniu (AE Replagal 2018).</p> <p>W scenariuszu nowym, założono, że w pierwszym roku przyjętego horyzontu czasowego agalzydaza alfa będzie stopniowo i równomiernie w skali roku zastępować inne technologie opcjonalne. W praktyce sprowadza się to do sytuacji, że czas trwania leczenia agalzydazą alfa w ramach programu lekowego w skali roku jest zróżnicowany od nawet kilku dni do pełnego roku, w zależności od momentu rozpoczęcia tej terapii, wobec czego w analizie przyjęto, że w pierwszym roku horyzontu czasowego średnia długość terapii agalzydazą alfa wynosić będzie 6 miesięcy.</p> <p>W scenariuszu aktualnym ze względu brak wpływu na wyniki inkrementalne analizy dla uproszczenia analizy również przyjęto średni czas terapii równy 6 miesięcy w pierw-</p>

Parametr	Analiza podstawowa	
	szym roku horyzontu czasowego.	
Struktura udziałów terapii w scenariuszu istniejącym (Rozdział 3.5)		
Struktura liczby chorych otrzymujących poszczególne terapie w scenariuszu istniejącym (Rozdział 3.5)		
Struktura udziałów terapii w scenariuszu nowym (Rozdział 3.5)		
Struktura liczby chorych otrzymujących poszczególne terapie w scenariuszu nowym (Rozdział 3.5)		

6 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano w oparciu o liczebność chorych w scenariuszu istniejącym w 2018 roku. W oszacowaniu aktualnych wydatków wykorzystano średni roczny koszt leczenia pacjenta oszacowany na podstawie wymodelowanych rocznych kosztów dla lat I-V horyzontu analizy oraz liczby pacjentów, którzy potencjalnie mogliby rozpocząć leczenie aktualnie (tj. w 2018 roku).

. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztu	Wydatki
Koszt leku agalzydaza alfa	0 zł
Koszty pozostałych leków	0 zł
Koszt diagnostyki i monitorowania	49 432 zł
Koszt leczenia powikłań	117 589 zł
Razem	167 021

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2018 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą 167 tys. zł. W chwili obecnej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie refunduje produktu Replagal zatem koszty płatnika publicznego z tego tytułu są równe 0 zł. Lek Replagal dostępny jest w Polsce w ramach leczenia charytatywnego, jednakże wówczas terapia jest finansowana przez producenta leku.

7 Wyniki analizy wpływu na budżet

W ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku ustalonej ceny urzędowej leku Replagal oraz braku jego refundacji we wskazaniu obejmującym leczenie choroby Fabry’ego (scenariusz istniejący);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku ustaleniu urzędowej ceny zbytu leku Replagal i jego finansowaniu ze środków publicznych (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Replagal;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Replagal.

7.1 Wariant podstawowy

7.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

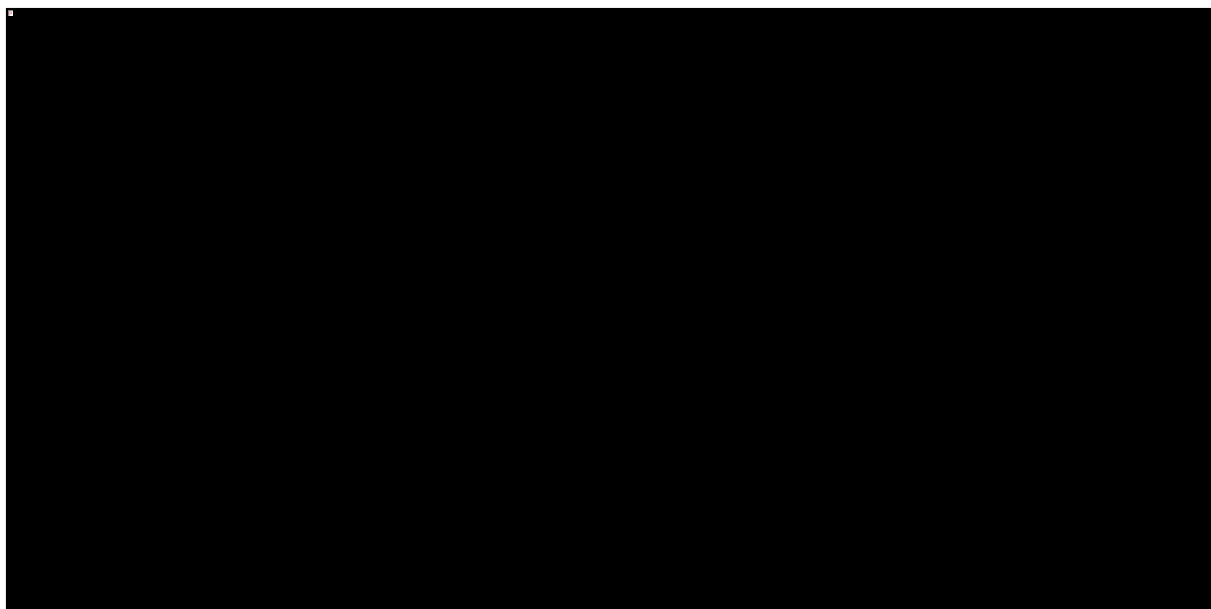
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 1			
Razem, w tym	████████	████	████████
<u>Replagal w PL</u>	████████	█	████████

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Replagal w PCh	■	■	■
Fabrazyme w PCh	■	■	■
BSC	■	■	■
Rok 2			
Razem, w tym	■	■	■
<u>Replagal w PL</u>	■	■	■
Replagal w PCh	■	■	■
Fabrazyme w PCh	■	■	■
BSC	■	■	■
Rok 3			
Razem, w tym	■	■	■
<u>Replagal w PL</u>	■	■	■
Replagal w PCh	■	■	■
Fabrazyme w PCh	■	■	■
BSC	■	■	■
Rok 4			
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]			
[redacted]			

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 1			
RAZEM, w tym:	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Replagal w PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Pozostałe leki (Fabrazyme w PCh, Replagal w PCh)	█	█	█
Podanie leków	████	█	████
Diagnostyka / monitorowanie	████	████	████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████	█	████
Leczenie powikłań	████	████	████
Rok 2			
RAZEM, w tym:	████	████	████
<u>Replagal w PL</u>	████	█	████
Pozostałe leki (Fabrazyme w PCh, Replagal w PCh)	█	█	█
Podanie leków	████	█	████
Diagnostyka / monitorowanie	████	████	████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████	█	████
Leczenie powikłań	████	████	████
Rok 3			
RAZEM, w tym:	████	████	████
<u>Replagal w PL</u>	████	█	████
Pozostałe leki (Fabrazyme w PCh, Replagal w PCh)	█	█	█
Podanie leków	████	█	████
Diagnostyka / monitorowanie	████	████	████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████	█	████

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Leczenie powikłań	████	████	████
Rok 4			
RAZEM, w tym:	████████	██████	████████
<u>Replagal w PL</u>	████████	█	████████
Pozostałe leki (Fabrazyme w PCh, Replagal w PCh)	█	█	█
Podanie leków	████	█	████
Diagnostyka / monitorowanie	████	████	████
Leczenie zdarzeń niepożądanych	████	█	████
Leczenie powikłań	████	████	████
██			
██			
██			

7.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

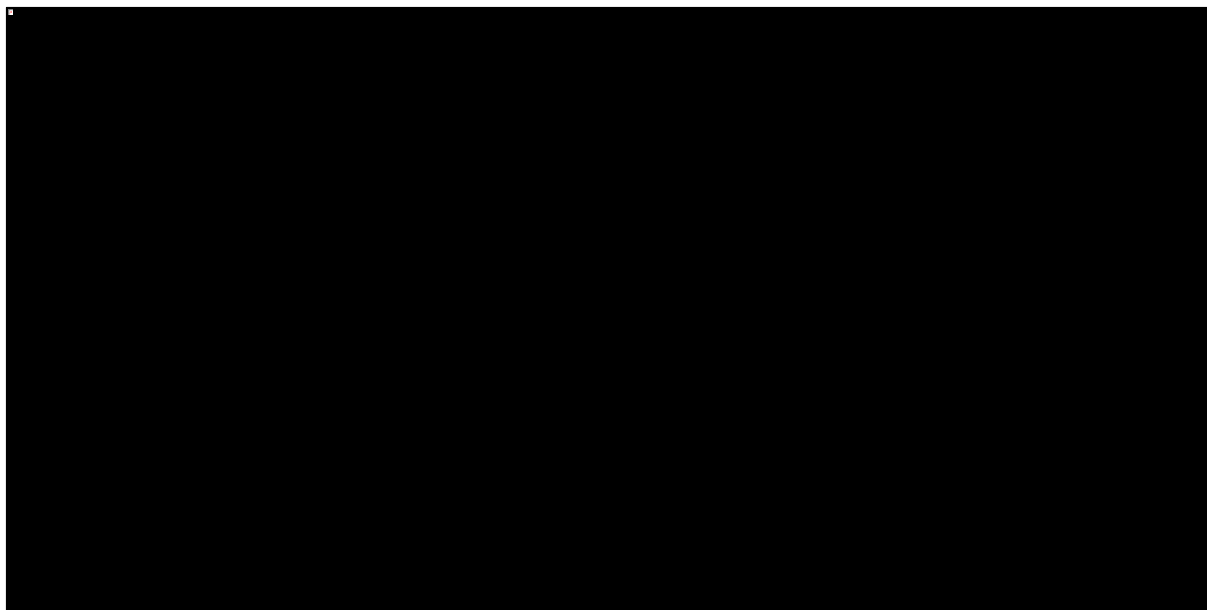
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Rok 1			
Razem, w tym	████████	██████	████████
<u>Replagal w PL</u>	████████	█	████████
Replagal w PCh	██	████	████

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Fabrazyme w PCh	■	■	■
BSC	■	■	■
Rok 2			
Razem, w tym	■	■	■
<u>Replagal w PL</u>	■	■	■
Replagal w PCh	■	■	■
Fabrazyme w PCh	■	■	■
BSC	■	■	■
Rok 3			
Razem, w tym	■	■	■
<u>Replagal w PL</u>	■	■	■
Replagal w PCh	■	■	■
Fabrazyme w PCh	■	■	■
BSC	■	■	■
Rok 4			
Razem, w tym	■	■	■
<u>Replagal w PL</u>	■	■	■
Replagal w PCh	■	■	■
Fabrazyme w PCh	■	■	■
BSC	■	■	■



Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.



Szczegółową strukturę wydatków płatnika wg wyróżnionych kategorii kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Rok 1		
RAZEM, w tym:	████████	████	████████
<u>Replagal w PL</u>	████████	█	████████
Pozostałe leki (Fabrazyme w PCh, Replagal w PCh)	█	█	█
Podanie leków	████	█	████
Diagnostyka / monitorowanie	████	████	████

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Składowa kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Leczenie powikłań	■	■	■
Rok 2			
RAZEM, w tym:	■	■	■
<u>Replagal w PL</u>	■	■	■
Pozostałe leki (Fabrazyme w PCh, Replagal w PCh)	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Leczenie powikłań	■	■	■
Rok 3			
RAZEM, w tym:	■	■	■
<u>Replagal w PL</u>	■	■	■
Pozostałe leki (Fabrazyme w PCh, Replagal w PCh)	■	■	■
Podanie leków	■	■	■
Diagnostyka / monitorowanie	■	■	■
Leczenie zdarzeń niepożądanych	■	■	■
Leczenie powikłań	■	■	■
Rok 4			
RAZEM, w tym:	■	■	■

Zmienny parametr	Wariant podstawowy	Wariant AW	Szczegóły założeń przyjętych w AW
Liczebność populacji docelowej	I rok: 66 chorych II rok: 69 chorych III rok: 72 chorych IV rok: 74 chorych	I rok: 62 chorych II rok: 64 chorych III rok: 66 chorych IV rok: 68 chorych I rok: 70 chorych II rok: 74 chorych III rok: 77 chorych IV rok: 81 chorych	Rocznie w Polsce będzie diagnozowane łącznie 3 nowe przypadki zachorowań na chorobę Fabry'ego – założenie zgodne z opinią eksperta klinicznego z <i>AWA Fabrazyme 2013</i> Rocznie w Polsce będzie diagnozowane łącznie 5 nowych przypadków zachorowań na chorobę Fabry'ego – założenie zgodne z opinią eksperta klinicznego z <i>AWA Fabrazyme 2013</i>
Masa ciała	74,1 kg	Średnia z analizy podstawowej \pm SD (11,60) z publikacji <i>Schiffmann 2001</i>	Analiza wrażliwości: na podstawie zakresu zmienności z badania <i>Schiffmann 2001</i> , włączonego do analizy klinicznej.
Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa	1 297,92 zł / rok	1 297,92 zł \times 0,5 / rok	 W analizie wrażliwości: wartość testowano w celu zweryfikowania wpływu zmiany kosztu na wyniki analizy.

Zmienny parametr	Wariant podstawowy	Wariant AW	Szczegóły założeń przyjętych w AW
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
			[REDACTED]
Koszt podania agalzydazy alfa	108,16 zł NFZ 2018/25/DGL/1	486,72 zł NFZ 2018/25/DGL/1	W modelu przyjęto, że infuzja odbywać się będzie w ramach wizyty ambulatoryjnej „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. W ramach AW testowano wariant, w którym podanie agalzydazy alfa miaoby się odbywać w ramach jednodniowej hospitalizacji

Podsumowując w ramach analizy wrażliwości testowano następujące warianty:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- III. Minimalna liczebność populacji docelowej;
- IV. Maksymalna liczebność populacji docelowej;
- V. Masa ciała chorych zwiększona o SD (+11,60 kg) z publikacji *Schiffmann 2001*;
- VI. Masa ciała chorych zmniejszona o SD (-11,60 kg) z publikacji *Schiffmann 2001*;
- VII. Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa zmniejszony o 50%;
- VIII. Cena leku Replagal zwiększona o 5%;
- IX. Cena leku Replagal zmniejszona o 5%;
- X. Podanie agalzydazy alfa w ramach hospitalizacji jednodniowej.

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wrażliwości.

7.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości BIA, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 22. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, z RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wariant podstawowy				
I rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
II rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
III rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
Wariant dodatkowy				
I rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
II rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
III rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
Wariant dodatkowy				
I rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
II rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
III rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
III. Minimalna liczebność populacji docelowej				
I rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
II rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
III rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV. Maksymalna liczebność populacji docelowej				
I rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
II rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
III rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
V. Masa ciała chorych zwiększona o SD (11,60) z publikacji Schiffmann 2001				
I rok	Łącznie	██████	██████	██████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
II rok	Replagal w PL	██████	█	██████
	Łącznie	██████	██████	██████
III rok	Replagal w PL	██████	█	██████
	Łącznie	██████	██████	██████
IV rok	Replagal w PL	██████	█	██████
	Łącznie	██████	██████	██████
VI. Masa ciała chorych zmniejszona o SD (11,60) z publikacji Schiffmann 2001				
I rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
II rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
III rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
VII. Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa zmniejszony o 50%				
I rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
II rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
III rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
VIII. Podanie agalzydazy alfa w ramach hospitalizacji jednodniowej				
I rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
II rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
III rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████

7.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości BIA, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 23. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, bez RSS.

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
Wariant podstawowy				
I rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
II rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
III rok	Łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	Łącznie	████████	██████	████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Replagal w PL			
I rok	łącznie			
	Replagal w PL			
II rok	łącznie			
	Replagal w PL			
III rok	łącznie			
	Replagal w PL			
IV rok	łącznie			
	Replagal w PL			
I rok	łącznie			
	Replagal w PL			
II rok	łącznie			
	Replagal w PL			
III rok	łącznie			
	Replagal w PL			
IV rok	łącznie			
	Replagal w PL			
III. Minimalna liczebność populacji docelowej				
I rok	łącznie			
	Replagal w PL			
II rok	łącznie			
	Replagal w PL			
III rok	łącznie			

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV. Maksymalna liczebność populacji docelowej				
I rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
II rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
III rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
V. Masa ciała chorych zwiększona o SD (11,60) z publikacji Schiffmann 2001				
I rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
II rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
III rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
VI. Masa ciała chorych zmniejszona o SD (11,60) z publikacji Schiffmann 2001				
I rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
II rok	łącznie	████████	██████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
III rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
VII. Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa zmniejszony o 50%				
I rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
II rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
III rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
VIII. Cena leku Replagal zwiększona o 5%				
I rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
II rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
III rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IV rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
IX. Cena leku Replagal zmniejszona o 5%				
I rok	Łącznie	██████	██████	██████
	Replagal w PL	██████	█	██████
II rok	Łącznie	██████	██████	██████

Rok	Kategoria kosztów	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz istniejący [zł]	Różnica wydatków [zł]
	Replagal w PL	████████	█	████████
III rok	Łącznie	████████	████████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	Łącznie	████████	████████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
X. Podanie agalzydazy alfa w ramach hospitalizacji jednodniowej				
I rok	Łącznie	████████	████████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
II rok	Łącznie	████████	████████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
III rok	Łącznie	████████	████████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████
IV rok	Łącznie	████████	████████	████████
	Replagal w PL	████████	█	████████



Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

8 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania agalzydazy alfa (Replagal) w ramach programu lekowego leczenia chorych na chorobę Fabry'ego nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady stosowania leczenia choroby Fabry'ego zdefiniowane w opisie programu (*Replagal PL*).

9 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie produktu leczniczego Replagal ze środków publicznych nie wymaga dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Replagal ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Należy zauważyć, że w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego niezaspokojoną potrzebą jest wcześniejsze wdrożenie leczenia i udoskonalenie diagnostyki w celu lepszej kontroli progresji choroby i uniknięcia nieodwracalnych uszkodzeń narządów (*Orphanet 2015*). Obecnie uznaje się, że terapia ERT przynosi korzyści dla pacjentów, dlatego jednym z najważniejszych elementów leczenia chorych z chorobą Fabry'ego jest zapewnienie dostępu pacjentom do tych terapii (*Michalik 2017*).

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 24).

Tabela 24. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Replagal.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie

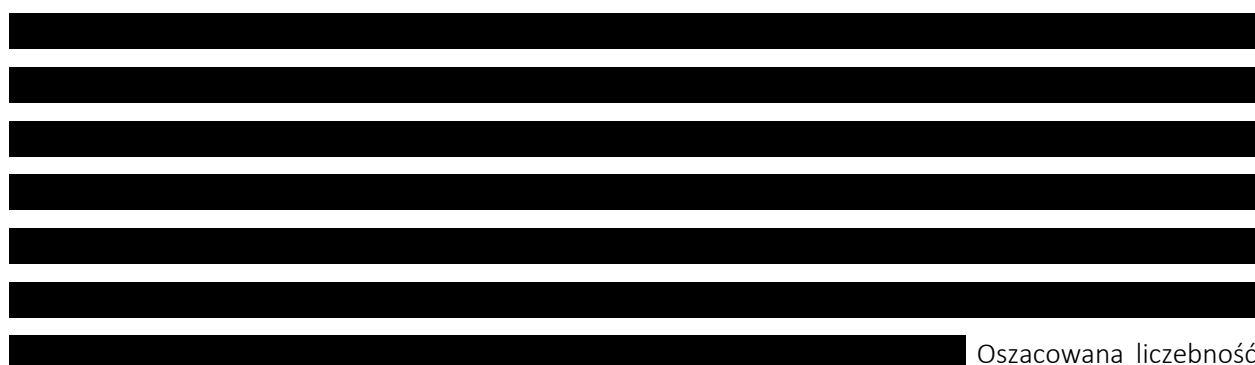
Kryterium	Ocena
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego. Aktualnie tylko niewielka część chorych otrzymują terapię ERT w ramach tzw. programów charytatywnych.
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Tak W przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego niezaspokojoną potrzebą jest wcześniejsze wdrożenie leczenia i udoskonalenie diagnostyki w celu lepszej kontroli progresji choroby i uniknięcia nieodwracalnych uszkodzeń narządów.
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

10 Dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Replagal (agalzydaza alfa) stosowanego w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego.

Choroba Fabry'ego (inaczej choroba Anderson-Fabry'ego) to druga pod względem częstości występowania wrodzona choroba spichrzeniowa (*Brymora 2008*). Dziedziczne, związane z chromosomem X schorzenie, u podłoża którego znajduje się niedobór α -galaktozydazy A (enzymu lizosomalnego) prowadzący do gromadzenia się glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych (*Kokot 2017*). Choroba widnieje na listach chorób rzadkich, czyli schorzeń, które dotyczą niewielką liczbę osób w porównaniu do całej populacji i spełniają pewne kryteria odnośnie swojej rzadkości. W Europie choroba uznawana jest za rzadką jeśli występuje u 1 osoby na 2000 (*Orphanet 2016*).

W chwili obecnej w Polsce nie jest finansowane z budżetu płatnika publicznego leczenie choroby Fabry'ego za pomocą agalzydazy alfa. U pacjentów cierpiących na to schorzenie niezaspokojoną potrzebę stanowi wcześniejsze wdrożenie leczenia oraz udoskonalenie diagnostyki w celu lepszej kontroli progresji choroby i uniknięcie nieodwracalnych uszkodzeń narządów (*Orphanet 2015*). Z tego powodu tak ważne jest zapewnianie pacjentom dostępu do terapii agalzydazą alfa, która przynosi korzyści chorym (*Michalik 2017*). Finansowanie produktu leczniczego Replagal ze środków publicznych umożliwi dostęp chorym na chorobę Fabry'ego do skutecznego leczenia co z całą pewnością wpłynie pozytywnie na ich stan zdrowia oraz jakość życia.



Oszacowana liczebność populacji docelowej wynosi 66 chorych w 2019 roku, 69 chorych w 2020 roku, 72 chorych w 2021 roku oraz 74 chorych w 2022 roku.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

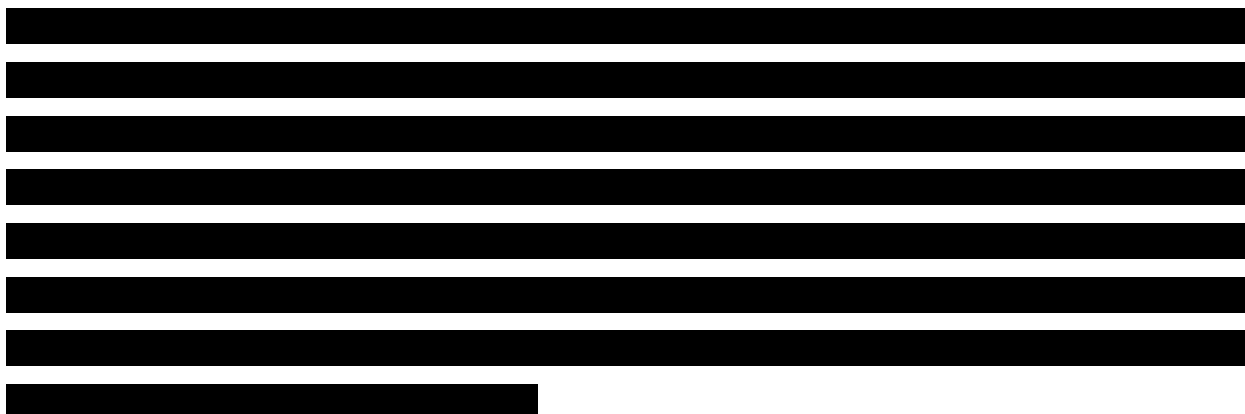
Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

W niniejszej analizie, tak jak w każdej analizie dotyczącej prognoz, konieczne było przyjęcie pewnych założeń pozwalających oszacować przyszłe koszty porównywanych technologii medycznych. Każda prognoza obarczona jest pewnymi założeniami (Zeliaś 2003). Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy związane z przyjętymi założeniami:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Koszt monitorowania przebiegu leczenia agalzydazą alfa w ramach programu lekowego.

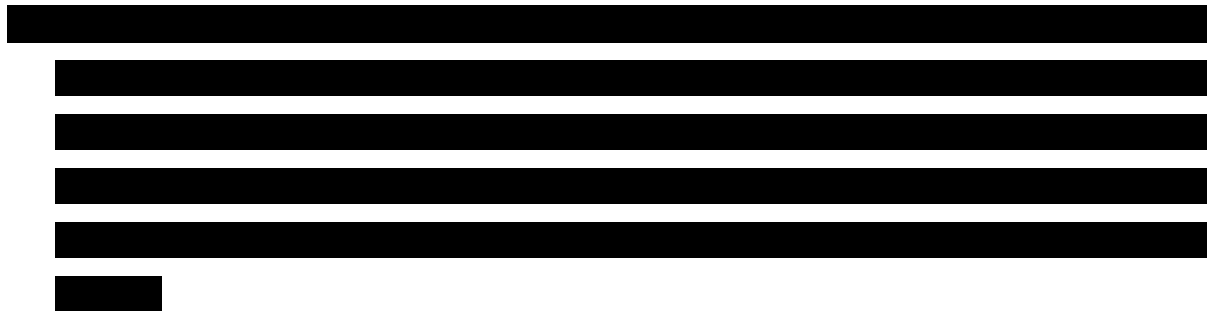


- Koszt leczenia powikłań.

W celu oszacowania kosztów jednostkowych leczenia powikłań związanych z postępowaniem choroby Fabry'ego przeszukano najaktualniejsze (z 2017 roku) analizy weryfikacyjne opracowane przez AOTMiT. Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną *Jardiance 2017*; analiza uwzględniała m.in. powikłania sercowe, nerkowe oraz udaru. W analizie *Jardiance 2017* nie rozważano wszystkich powikłań uwzględnionych w niniejszej analizie, wobec powyższego koszt leczenia powikłań nie uwzględnionych w analizie *Jardiance 2017* oszacowano w oparciu o dane NFZ opublikowane w formie statystyk JGP (przyjmując średnią wartość hospitalizacji w wybranych grup JGP). Powyższa metodyka oszacowania kosztów w niniejszej analizie wpływu na budżet płatnika publicznego, bazuje przede wszystkim na oszacowaniu kosztów leczenia w ramach hospitalizacji, co może przesądzić o niedoszacowaniu tych kosztów. Wobec większego ryzyka powikłań w przypadku braku terapii agalzydazą alfa, należy podkreślić, że potencjalne niedoszacowanie kosztów jednostkowych leczenia powikłań stanowi o konserwatywności założeń.

11 Wnioski końcowe

- Zastosowanie terapii agalzydazą alfa (produkt leczniczy Replagal) w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego, pozwala osiągnąć wymierne korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań (*AKL Replagal 2018*).
- Aktualnie nie jest w Polsce refundowana terapia pozwalająca zahamować tempo postępu choroby Fabry'ego. Wprowadzenie refundacji agalzydazy alfa zapewniłoby dostęp pacjentom do pierwszej skutecznej oraz bezpiecznej terapii.



- Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Refundacja z budżetu płatnika wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

ANALIZA

RACJONALIZACYJNA



1 Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia decyzji o finansowaniu z budżetu płatnika publicznego leku Replagal (agalzydaza alfa) w leczeniu choroby Fabry'ego.

2 Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Replagal będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną. W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

3 Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z wydaniem decyzji o umieszczeniu preparatu Replagal w wykazie leków refundowanych, dostępnych w ramach programu lekowego w porównaniu z sytuacją w której produkt leczniczy Replagal (agalzydaza alfa) nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych.

Wyniki inkrementalne analizy podstawowej w horyzoncie pierwszych dwóch okresów rozliczeniowych refundacji, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy, z RSS)

Okres rozliczeniowy	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego [zł]
Pierwszy okres rozliczeniowy refundacji (01.2019-12.2020)	██████████
Drugi okres rozliczeniowy refundacji (01.2021-12.2022)	██████████

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi ██████████, jaką w analizowanym okresie należy wygospodarować w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją leku Replagal nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

4 Proponowane rozwiązania

Proponowany mechanizm polega na objęciu refundacją odpowiedników preparatu rytuksymab i.v. (MabThera). Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku MabThera w 2013 roku (*Ratajczak 2013, IMS 2014, Mullard 2012*) oraz niedawną rejestrację (w lipcu 2017 r.) przez EMA trzech preparatów biopodobnych rytuksymabu, przewidywane jest wprowadzenie w najbliższych latach refundacji nowych preparatów rytuksymabu.

Kalkulacje wysokości uwolnionych środków, wynikających z wprowadzenia zaproponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego, przedstawiono w kolejnych podrozdziałach. Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet.

4.1 Objęcie refundacją odpowiedników preparatu rytuksymab i.v. (MabThera).

Produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) w postaci do stosowania dożylnego (i.v.) jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w częściach „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” oraz „C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (*MZ 26/02/2018*) i obecnie nie posiada refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty rytuksymabu są objęte oddzielną grupą limitową – „1035.0, Rituximabum” (*MZ 26/02/2018*).

W 2013 roku nastąpiło wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku MabThera, wskutek czego rozpoczęto szereg badań klinicznych biorównoważności nowych cząsteczek biopodobnych (*Ratajczak 2013, IMS 2014, Mullard 2012*). W lipcu 2017 r. Europejska Agencja Leków (EMA) zarejestrowała w krajach Unii Europejskiej pierwsze preparaty biopodobne rytuksymabu (Blitzima, Tuxella, Ritemvia; wytwórca: Celltrion; <http://www.ema.europa.eu>). Zakładając, że minimalny okres od rejestracji do refundacji leku wynosi 6 miesięcy (*Wilk 2015*) można prognozować, że refundacja pierwszych preparatów biopodobnych rytuksymabu może nastąpić już 2018 r. W analizie przyjęto bardziej konserwatywnie, że objęcie refundacją odpowiedników leku MabThera nastąpi od początku 2019 r. Konserwatywność tego założenia potwierdza również niezależna prognoza dopuszczenia do obrotu oraz objęcia refundacją produktów biopodobnych do rytuksymabu i.v. na podstawie badań III fazy (*Wilk 2015, zob. Tabela 26*).

Tabela 26. Prognoza dopuszczenia do obrotu oraz objęcia refundacją produktów biopodobnych do rytuksymabu i.v. na podstawie badań III fazy (*Wilk 2015*).

Wytwórca	kod	wskazanie	Badanie			Najwcześniejsza data	
			rozpoczęcie	zamknięcie obserwacji klinicznej	zakończenie	rejestracja	refundacja
Mabion	Mabion CD20—001RA	RZS	02.2013	04.2015	04.2015	09.2016	03.2017
	Mabion CD20—002NHL	Chłoniaki nieziarnicze	11.2014	05.2016	05.2016	10.2017	03.2018
Boehringer Ingelheim	1301.1	RZS	09.2012	01.2015	01.2016	09.2016	03.2017
	1301.4	RZS	06.2014	12.2016	12.2016	05.2018	11.2018
	1301.2	Chłoniaki nieziarnicze	01.2013	08.2015	08.2015	01.2017	07.2017
Celltrion	CT-P10 3.2	RZS	05.2014	01.2017	01.2017	09.2018	03.2019
	CT-P10 3.3	Chłoniaki nieziarnicze	06.2014	02.2017	06.2020	10.2018*	03.2019*
	CT-P10 3.4	Chłoniaki nieziarnicze	10.2015	03.2018	08.2020	11.2019*	05.2020*
Amgen	20130108	RZS	08.2018	10.2016	10.2016	03.2018	09.2018
	20130109	Chłoniaki nieziarnicze	12.2014	04.2017	04.2017	09.2018	01.2019
Pfizer	B3281006	Chłoniaki	09.2014	11.2016	05.2017	07.2018	01.2019

Wytwórca		Badanie			Najwcześniejsza data		
nieziarnicze							
Sandoz / Novartis	GP13-301	Chłoniaki nieziarnicze	12.2011	12.2017	03.2018	08.2019	01.2020
Biocad	BIORA (BCD-020-2)	RZS	12.2012	06.2015	12.2015	02.2017	07.2017

* czas do rejestracji obliczono wyjątkowo względem daty zamknięcia obserwacji klinicznej – bardzo długo czas od zamknięcia obserwacji klinicznej do planowania zakończenia badania (2,5 roku) może sugerować deklaracyjne opóźnienie zakończenia badania w celu wprowadzenia w błąd konkurencji, tym bardziej że w wypadku badania tej samej firmy w przerzutowym raku piersi już po miesiącu od podawanej daty zakończenia badania lek uzyskał dopuszczenie do obrotu w Korei Południowej.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu MabThera w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leków referencyjnych rytuksymabu oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Tabela 27. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających rytuksymab w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników) (*DGL 12/2017, MZ 26/02/2018*).

Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu [zł]	Limit finansowania [zł]	L. zrefund. opak. rocznie	L. zrefund. mg rocznie [mg]	Roczny koszt płatnika [zł]
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 445,01	2 567,26	19 631	3 926 296	50 399 117
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	6 112,52	6 418,15	30 774	15 386 888	197 510 714

Znając łączną liczbę zrefundowanych miligramów substancji czynnej rytuksymab oraz całkowity roczny koszt płatnika oszacowano wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej.

Tabela 28. Wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę rytuksymabu w stanie istniejącym.

Liczba zrefundowanych mg rytuksymabu w rok [mg]	Całkowity roczny koszt płatnika [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł/mg]
19 313 185	247 909 831	12,84

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg) wynosi 12,84 zł/mg.

Tabela 29. Limit finansowania w przypadku wprowadzenia refundacji odpowiedników leku MabThera.

Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Wysokość limitu finansowania [zł]*	Roczna l. zrefund. opak.	Roczna l. zrefund. mg	Roczne koszty płatnika [zł]
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 925,45	19 631	3 926 296	37 799 338
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	4 813,61	30 774	15 386 888	148 133 035

* = 2 567,26 × 75%; =6 418,15 × 75%.

Znając łączną liczbę zrefundowanych miligramów substancji czynnej rytuksymab oraz całkowity koszt płatnika uwzględniający pojawienie się leków biopodobnych oszacowano wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej.

Tabela 30. Wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę rytuksymabu w stanie istniejącym.

Roczna liczba zrefundowanych mg rytuksymabu [mg]	Roczny koszt płatnika [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł/mg]
19 313 185	185 932 373	9,63

W przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku MabThera limit finansowania wyniesie zatem maksymalnie 9,63 zł/mg.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

6 Wnioski końcowe

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Replagal.

Proponowane w niniejszej analizie racjonalizacyjnej rozwiązania są zasadne i stosunkowo łatwe do wprowadzenia jako niewymagające istotnych zmian w przepisach prawa.

Obliczenia związane z proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym uwzględniają najbardziej aktualne – na chwilę przeprowadzania analizy – informacje dotyczące zużycia analizowanych leków i ich kosztów, dostępne na podstawie publikowanych materiałów Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia.

Załączniki

Zestawienie kosztów oszacowanych w ramach analizy ekonomicznej

Tabela 33. Zestawienie kosztów oszacowanych w ramach analizy ekonomicznej w przeliczeniu na pacjenta.

Kategoria kosztu	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]	[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]

Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 34. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel


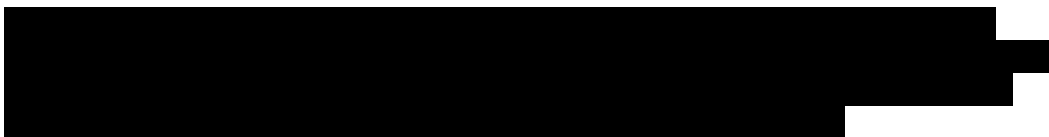


Tabela 1. Kalkulacja urzędowej ceny produktu leczniczego Replagal w wykazie leków refundowanych stosowanych w programie lekowym.....	15
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa).	16
Tabela 3. Definicja choroby Fabry’ego (<i>Biegstraaten 2015</i>).	18
Tabela 4. Epidemiologia choroby Fabry’ego.	19
Tabela 5. Liczba chorych na chorobę Fabry’ego w Polsce.	22
Tabela 6. Dolegliwości wskazane przez chorych na chorobę Fabry’ego wg definicji z <i>Raport 2017</i>	24
[Redacted] Błąd!	Nie
zdefiniowano zakładki.	
[Redacted]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[Redacted]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[Redacted] Błąd!	Nie
zdefiniowano zakładki.	
[Redacted]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[Redacted]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 13. Udziały terapii stosowanych w leczeniu choroby Fabry’ego w Polsce w scenariuszu aktualnym. Błąd!	Nie
zdefiniowano zakładki.	
[Redacted]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
[Redacted]	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Tabela 16. Jednostkowy koszt podania agalzydazy alfa.	39
Tabela 17. Jednostkowy koszt kwalifikacji do leczenia chorób ultraradzkich oraz weryfikacji jego skuteczności.	40
Tabela 18. Ryczałty roczne za diagnostykę w programach lekowych dotyczących chorób leczenia chorób ultraradzkich.	41
Tabela 19. Koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych	42
Tabela 20. Oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta w skali 12 miesięcy)	44
Tabela 21. Oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych.	46
Tabela 22. Założenia analizy w wariancie podstawowym.	48
Tabela 23. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.	50
Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.	51
Tabela 25. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, z RSS.	53

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.....	55
Tabela 27. Struktura wydatków płatnika – wariant podstawowy, bez RSS.....	57
Tabela 28. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości BIA.....	60
Tabela 29. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, z RSS.....	63
Tabela 30. Wyniki AW – całkowite i inkrementalne wydatki, bez RSS.....	66
Tabela 31. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Replagal.....	71
Tabela 32. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy, z RSS).....	79
Tabela 33. Prognoza dopuszczenia do obrotu oraz objęcia refundacją produktów biopodobnych do rytuksymabu i.v. na podstawie badań III fazy (<i>Wilk 2015</i>).	80
Tabela 34. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających rytuksymab w stanie istniejącym (brak refundowanych odpowiedników) (<i>DGL 12/2017, MZ 26/02/2018</i>).....	81
Tabela 35. Wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę rytuksymabu w stanie istniejącym.	82
Tabela 36. Limit finansowania w przypadku wprowadzenia refundacji odpowiedników leku MabThera.	82
Tabela 37. Wysokość limitu finansowania w przeliczeniu na jednostkę rytuksymabu w stanie istniejącym.	82
Tabela 38. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu MabThera.....	83
Tabela 39. Bilans wydatków płatnika.	83
Tabela 40. Zestawienie kosztów oszacowanych w ramach analizy ekonomicznej w przeliczeniu na pacjenta.	85
Tabela 41. Wkład autorów w opracowanie raportu.....	86

Spis Wykresów

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, z RSS.....	53
Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez RSS.....	57

Piśmiennictwo

	
AOTMIT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
	

Applegarth 2000 Applegarth DA., Toone JR., Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics*. 2000 Jan.

AWA Fabrazyme 2013 Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydazy beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry'ego. Analiza Weryfikacyjna. 2.08.2013 Warszawa

Biegstraaten 2015 Biegstraaten M., Arngrímsson R., Barbey F., Boks L., Cecchi F., Deegan PB., Feldt-Rasmussen U., Geberhiwot T., Germain DP., Hendriksz Ch., Hughes DA., Kantola I., Karabul N., Lavery Ch, Linthorst GE., Mehta A., van de Mheen E., Oliveira JP., Parini R., Ramaswami U., Rudnicki M., Serra A., Sommer C., Sunder-Plassmann G., Svarstad E., Sweeb A., Terry W., Tylki-Szymanska A., Tøndel C., Vujkovic B., Weidemann F., Wijburg FA., Woolfson P., Hollak C. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:36

Bokhari 2017 Bokhari SR, Al Aboud AM. Fabry Disease. *StatPearls* (internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017. 11 Jun 2017

Brymora 2008 Brymora A, Trafny R, Bogucka S i wsp. Choroba Andersona i Fabry'ego – trudności diagnostyczne. Od manifestacji gastroenterologicznych do rozpoznania choroby nerek. *Pol Arch Med. Wewn.*, 2008; 118 (11):670-674.

Burlina 2017 Burlina AB., Polo G., Salviati L., Duro G., Zizzo C., Dardis A., Bembi B., Cazzorla C., Rubert L., Zordan R., Desnick RJ., Burlina AP. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis*. 2017 Nov 15.

ChPL Replagal Charakterystyka Produktu Leczniczego 31/01/2018 Replagal -EMA/H/C/000369 -IAIN/0096 z dnia 31.01.2018 r. Data ostatniego dostępu: 19.03.2018 r.

Colon 2017 Colon C., Ortolano S., Melcon-Crespo C., Alvarez JV., Lopez-Suarez OE., Couce ML., Fernández-Lorenzo JR. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur J Pediatr*. 2017 Aug;176(8):1075-1081.

DGL 12/2017 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, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r. Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html>
Data ostatniego dostępu: 12 kwiecień 2018 rok

Eng 2007 Eng CM., Fletcher J., Wilcox WR., Waldek S., Scott CR., Sillence DO., Breunig F., Charrow J., Germain DP., Nicholls K., Banikazemi M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):184-92.

Fabry 2018 Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Dostęp on-line: <http://www.fabry.org.pl/index.php>
Data ostatniego dostępu: 15 styczeń 2018 rok

- Fabry Registry 2013** Fabry Registry. Annual Report 2013. Dostęp on-line: [http://www.fabry.org/fsig.nsf/PDFs/PDFsR/\\$File/2013_Annual_Report.pdf](http://www.fabry.org/fsig.nsf/PDFs/PDFsR/$File/2013_Annual_Report.pdf) Data ostatniego dostępu: 15 styczeń 2018 rok
- Gal 2017** Gal A., Beck M., Höppner W., Germain DP. Clinical utility gene card for: Fabry disease – update 2016. *European Journal of Human Genetics* (2017), e1–e3
- Hopkin 2008** Hopkin RJ., Bissler J., Banikazemi M., Clarke L., Eng CM., Germain DP., Lemay R., Tylki-Szymanska A., Wilcox WR. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008 Nov;64(5):550-5
- Hult 2014** Hult M., Darin N., von Döbeln U., Månsson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr.* 2014 Dec;103(12):1258-63.
- IMS 2014** IMS Institute for health informatics. Assessing biosimilar uptake and competition in European markets. October 2014
- Inoue 2013** Inoue T., Hattori K., Ihara K., Ishii A., Nakamura K., Hirose S. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Hum Genet.* 2013 Aug;58(8):548-52.
- Jardiance 2017** Aestimo. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków 2017. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/029/AW/29_AW_OT_6_Jardiance_AE_21.04.2017.pdf, data dostępu 28.02.2018.
- Kokot 2017** Kokot F. Choroba Fabry’ego. W : Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2017.* Medycyna Praktyczna. Kraków.
- Lin 2009** Lin HY., Chong KW., Hsu JH., Yu HC., Shih CC., Huang CH., Lin SJ., Chen CH., Chiang CC., Ho HJ., Lee PC., Kao CH., Cheng KH., Hsueh C., Niu DM. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 Oct;2(5):450-6.
- MacDermot 2001a** MacDermot KD., Holmes A., Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38:769–807
- MacDermot 2001b** MacDermot KD., Holmes A., Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750–760
- Mechtler 2012** Mechtler TP., Stary S., Metz TF., De Jesús VR., Greber-Platzer S., Pollak A., Herkner KR., Streubel B., Kasper DC. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet.* 2012 Jan 28.
- Mehta 2004** Mehta A., Ricci R., Widmer U., Dehout F., Garcia de Lorenzo A., Kampmann C., Linhart A., Sunder-Plassmann G., Ries M., Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry OutcomeSurvey. *Eur J Clin Invest.* 2004 Mar;34(3):236-42.
- Meikle 1999** Meikle PJ., Hopwood JJ., Clague AE., Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 Oct;2(5):450-6.

Michalik 2017	Michalik R. Niewidoczna choroba, niewidocznymi pacjentami. Raport, kwiecień 2017. Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
Mullard 2012	Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? Nature Reviews Drug Discovery 2012; 11, 426-428.
MZ 02/04/2012	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.
MZ 26/02/2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
NFZ 2017/125/DGL	ZARZĄDZENIE Nr 125/2017/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego w zakresie programy lekowej.
NFZ 2018/25/DGL /1	Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe.
NFZ 2018/25/DGL /2	Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych.
NFZ 2018/25/DGL /5	Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. Wykaz programów lekowych i kwalifikacji.
NICE 2016	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Highly Specialised Technology Evaluation. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]. Evaluation Report. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers , data dostępu 28.02.2018.
Orphanet 2015	Arends et al. Quality of life in patients with Fabry disease: systematic review of the literature. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:77
Orphanet 2016	Orphanet Report Series. Lista chorób rzadkich i synonimów w porządku abetycznym. Maj 2016. Dostęp on-line pod adresem: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/Lista_chorob_rzadkich_w_porzdku_abetycznym.pdf Data ostatniego dostępu: 14.08.2017
Orphanet 2017	Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs. Dostęp on-line: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php Data ostatniego dostępu: 15 stycznia 2018 rok
Pera 2017	Pera J. Przegląd badań genetycznych i neuroobrazowych w diagnostyce udarów mózgu o rzadkiej etiologii. Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (1): 1–9
Pinto 2004	Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcão A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sá Miranda MC. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. Eur J Hum Genet. 2004 Feb;12(2):87-92.

- Poorthuis 1999** Poorthuis BJHM., Wevers RA., de Jong J., van Weely S. Niezan K. The frequency of lysosomal storage disease in The Netherlands. Human Genetics. August 1999
- Poupětová 2010** Poupětová H., Ledvinová J., Berná L., Dvoráková L., Kozich V., Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. J Inherit Metab Dis. 2010 Aug;33(4):387-96.
- PZdsCHRz 2014** Transmisja archiwalna z posiedzenia Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich z dnia 22.04.2014 roku. Dostęp on-line: http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#99E23FD2D150EF5AC1257CB5002C1155
Data ostatniego dostępu: 15 styczeń 2018 rok
- Raport 2017** Niewidoczna choroba, niewidoczni pacjenci. Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Raport, kwiecień 2017.
- Ratajczak 2013** Ratajczak P, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Paczkowska A, Zaprutko T. Biofarmaceutyki a leki biopodobne – dostępność i koszty leczenia w Polsce. Nowiny Lekarskie 2013, 82, 5, 355–362.
- Replagal PL** Wnioskowany program lekowy dotyczący leczenia agalzydazą- α pacjentów z chorobą Fabry'ego. Materiały dostarczone przez wnioskodawcę.
- Rombach 2013** Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2013 Feb 19;8:29.
- Schiffmann 2001** Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA. 2001 Jun 6;285(21):2743-9.
- Spada 2006** Spada M., Pagliardini S., Yasuda M., Tukul T., Thiagarajan G., Sakuraba H., Ponzzone A., Desnick RJ. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet. 2006 Jul;79(1):31-40.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- Waldek 2009** Waldek S., Patel MR., Banikazemi M., Lemay R., Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med. 2009 Nov;11(11):790-6.
- Wilk 2015** Wilk N., Wierżganowska S. Długa droga do leków biopodobnych. Menadżer Zdrowia, kwiecień-maj 3/2015. Dostęp on-line: <https://issuu.com/termedia/docs/mz1503-issuu02sz> Data ostatniego dostępu: 20 sierpień 2017 r.
- Wittmann 2012** Wittmann J., Karg E., Turi S., Legnini E., Wittmann G., Giese AK., Lukas J., Gölitz U., Klingenhäger M., Bodamer O., Mühl A., Rolfs A. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. JIMD Rep. 2012;6:117-25.
- Yuasa 2017** Yuasa T., Takenaka T., Higuchi K., Uchiyama N., Horioe Y., Cyaen H., Mizukami N., Takasaki K., Kisanuki A., Miyata M., Ohishi M. Fabry disease. J Echocardiogr. 2017 Dec;15(4):151-157.
- Zeliaś 2003** Zeliaś A., Pawełek B., Wanat S. Prognozowanie ekonomiczne, Teoria, przykłady, zadania, PWN, Warszawa, 2003, ISBN: 83-01-14043-7.

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego