



Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Amicus Therapeutics.

Zamawiający

Amicus Therapeutics UK LTD
Phoenix House, Oxford Road
Tatling End, Gerrards Cross
Buckinghamshire SL9 7AP
United Kingdom

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	9
2 Metodyka	10
2.1 Populacja	12
2.1.1 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	12
2.1.2 Populacja docelowa	12
2.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
2.1.4 Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji	14
2.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji	15
2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	15
2.3 Perspektywa	17
2.4 Horyzont czasowy analizy	17
2.5 Scenariusze	18
2.6 Parametry	19
2.6.1 Koszty substancji czynnych	20
2.6.2 Koszty standardowego monitorowania	24
2.6.3 Koszty leczenia objawów/ powikłań	26
2.6.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	28
2.6.5 Zestawienie kosztów	29
2.7 Analiza wrażliwości	30
2.8 Dyskontowanie	31
2.9 Walidacja modelu	31
3 Wyniki	32
3.1 Porównanie podstawowe (z placebo)	32
3.1.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	32
3.1.2 Wariant podstawowy	32
3.1.3 Wariant minimalny	34
3.1.4 Wariant maksymalny	35
3.1.5 Analiza wrażliwości	37
3.2 Porównanie dodatkowe (z placebo i ETZ)	37
3.2.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	37
3.2.2 Wariant podstawowy	38
3.2.3 Wariant minimalny	39

3.2.4	Wariant maksymalny	41
3.2.5	Analiza wrażliwości	42
4	Analiza racjonalizacyjna	44
5	Ograniczenia i dyskusja	45
6	Aspekty etyczne , społeczne , prawne , wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	49
7	Podsumowanie i wnioski	51
8	Aneks	54
8.1	Aspekty etyczne	54
8.2	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	56
	Spis rysunków.....	59
	Spis tabel	60
	Bibliografia	62

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base-case analysis</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEFD	klinicznie widoczna choroba Fabry'ego (ang. <i>clinically evident Fabry disease</i>)
GAL A	gen kodujący białko enzymatyczne α -galaktozydaze A
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
ETZ	enzymatyczna terapia zastępcza
FDA	ang. Food and Drug Administration
FOS	ang. <i>Fabry Outcome Survey</i>
Gb3	globotriaosylosfingozyina
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GL3	trihexozyd ceramidu ang. <i>globotriaosylceramide</i>
GLA	α -galaktozydaza A
HAS	fr. Haute Autorité De Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
lizo-Gb3	deacylowana forma globotriaosylosfingozyiny (Gb3)
LVMi	wskaźnik masy lewej komory serca (ang. <i>left ventricular mass index</i>)
MIG	migalastat
MP	medycyna praktyczna
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
PLN	polski złoty
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRChF	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania migalastatu (Galafold®, Amicus Therapeutics) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Analizę kosztów terapii migalastatem przeprowadzono na tle kosztów aktualnej praktyki klinicznej.

Metody

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono osobno wyniki dwóch porównań (podstawowego, tj. zakładającego, że chorzy leczeni obecnie ETZ nie zmieniają terapii na migalastat oraz dodatkowego, tj. zakładającego, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat) skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania migalastatu w analizowanej populacji chorych;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie migalastatu w analizowanej populacji chorych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W scenariuszu istniejącym i nowym rozpatrujemy tylko chorych, którzy zmieniają terapię na leczenie migalastatem. W przypadku porównania podstawowego na scenariusz istniejący składają się chorzy nieleczeni aktywną terapią (tj. tzw. grupa placebo), którzy w scenariuszu nowym będą leczeni migalastatem. W przypadku porównania dodatkowego na scenariusz istniejący składają się chorzy nieleczeni aktywną terapią (tj. tzw. grupa placebo) oraz chorzy leczeni aktywnie enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ), którzy w scenariuszu nowym będą leczeni migalastatem. W scenariuszu nowym (w obu porównaniach) wszyscy chorzy leczeni są migalastatem.

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego wyrażonej na 73. posiedzeniu senackiej Komisji Zdrowia w dniu 26 czerwca 2018 roku (Komisja Senacka) oraz danych literaturowych przedstawionych w raporcie Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego (SRChF 2018) i publikacji Hughes 2017. W związku ze specyfikacją choroby Fabry'ego (przewlekła choroba sieroca) przyjęto, że liczebność chorych w kolejnych latach analizy jest stała.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 kolejnych lat z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, kosztów standardowego monitorowania, leczenia objawów/powikłań oraz zdarzeń niepożądanych. W związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie pacjent nie partycypuje albo partycypuje w bardzo małym stopniu nie uwzględniono perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Dane kosztowe oparto na wynikach modelu ekonomicznego dla pierwszych 2 lat analizy przy założeniu braku dyskontowania i braku korekty połowy cyklu - dla placebo i migalastatu

stosowanego u chorych wcześniej nieleczonych aktywnie przyjęto koszty z analizy kosztów-użyteczności, a dla ETZ i migalastatu stosowanego u chorych leczonych wcześniej ETZ przyjęto koszty z analizy minimalizacji kosztów (patrz osobny dokument: Analiza ekonomiczna). Pomimo tego, iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza β) nie jest obecnie refundowana w Polsce, część z pacjentów ma dostęp do tego leczenia w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta. Stąd, w niniejszym dokumencie przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ (przy założeniu, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię). W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z Chorwacji (Chorwacja lista), tj. kraju o zbliżonym produkcie krajowym brutto na osobę (PKB per capita), mając na celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej. Sytuacja ta jest prawdopodobna w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; Zlecenie Ministra Zdrowia, MZ nr 156/2018), a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Zgodnie z opublikowaną analizą opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego uwzględnienie kosztów pośrednich w związku z utratą produktywności przez chorych wpływa marginalnie na inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (Rombach 2013).

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. W związku z przyjęciem miesięcznych cykli w analizie wpływu na budżet płatnika, koszty roczne z modelu podzielono przez 12 w celu uwzględnienia ich w niniejszej analizie.

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości.

Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki dla **porównania podstawowego (tj. migalastatu z placebo)**:

- Liczbę chorych spełniających kryteria leczenia w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 10 pacjentów rocznie, zarówno w I, jak i II roku analizy.

The table content is completely redacted with black bars.

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów oraz perspektywy analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, których wyniki są bardzo spójne z tymi otrzymanymi w analizie podstawowej.

Poniżej przedstawiono wyniki dla **porównania dodatkowego (tj. migalastatu z placebo i ETZ):**

- Liczbę chorych spełniających kryteria leczenia w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 21 pacjentów rocznie, zarówno w I, jak i II roku analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki miało przyjęcie masy ciała zróżnicowanej w zależności od wieku i płci wg *Health Survey for England 2014* (NICE 2016). Powoduje ono [REDACTED] kosztów nabycia ETZ, a w efekcie tego [REDACTED] dodatkowych obciążeń budżetowych do wysokości [REDACTED] w I i II roku analizy.

Wnioski

Finansowanie migalastatu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu jest związane z [REDACTED] obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia niezależnie od przedstawionego wariantu analizy. Znaczącą składową kosztów całkowitych terapii w scenariuszu nowym obydwu przeprowadzonych porównań stanowi koszt zakupu migalastatu.

[REDACTED] wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i dobrej tolerancji, która może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych. Migalastat w leczeniu choroby Fabry'ego jest zalecany w

rekomendacjach wielu europejskich i światowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), HAS (*Haute Autorité De Santé*), G-BA (*Germeinsamer Bundesausschuss*), FDA (*Food and Drug Administration*) i CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania migalastatu (Galafold®, Amicus Therapeutics) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Według wytycznych praktyki klinicznej, standardem w leczeniu choroby Fabry'ego przed wprowadzeniem migalastatu była enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy B. Oprócz ww. substancji, jedyną technologią zatwierdzoną w leczeniu choroby Fabry'ego jest migalastat.

W Polsce w analizowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna substancja czynna. Enzymatyczna terapia zastępcza przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy B jest dostępna dla części chorych (26 na 73 zdiagnozowanych pacjentów w Polsce) w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta (SRChF 2018).

W związku z powyższym, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego w Polsce są naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia przyczynowego; komparator podstawowy) oraz enzymatyczna terapia zastępcza w postaci agalzydazy α i agalzydazy B (komparator dodatkowy).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018).

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

Pomimo tego, iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza B) nie jest obecnie refundowana w Polsce, przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ. W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski, mając na celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej. Sytuacja ta jest prawdopodobna w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; Zlecenie Ministra Zdrowia, MZ nr 156/2018), a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	dorośli i młodzież w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją
Interwencja	migalastat (Galafold®, Amicus Therapeutics)
Komparator (C1)	kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo + BSC)
Komparator dodatkowy (C2)	enzymatyczna terapia zastępcza
Perspektywa	płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia
Horyzont czasowy	2 lata
Scenariusz istniejący	brak finansowanie migalastatu ze środków publicznych w docelowej populacji chorych, tj. kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo lub ETZ)
Scenariusz nowy	finansowanie migalastatu w ramach programu lekowego w docelowej populacji chorych, tj. leczenie migalastatem
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • analiza wpływu na budżet <ul style="list-style-type: none"> o bezpośrednie koszty medyczne związane z braniem aktywnego leczenia oraz z leczeniem aktywnym ETZ lub migalastatem (refundowanymi w ramach programu lekowego) pacjentów z chorobą Fabry'ego oraz dodatkowe obciążenia budżetowe dla scenariusza nowego w porównaniu ze scenariuszem istniejącym; • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; • aspekty etyczne i społeczne.

BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*).

2 Metodyka

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

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

2.1 Populacja

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

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego migalastat jest wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór α -galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją (MIG ChPL).

Wg najnowszego raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, obecnie w Polsce żyje 73 chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego (SRChF 2018).

Migalastat wymaga obecności mutacji wrażliwej na jego działanie, które są stwierdzone u około 35-50% wszystkich chorych na chorobę Fabry'ego (Hughes 2017).

Na podstawie powyższych danych oraz zakładając, że wszyscy zdiagnozowani chorzy ukończyli 16 r.ż. (wg światowego rejestru FOS 2016 mediana wieku postawienia diagnozy u mężczyzn wynosi 29 lat, a u kobiet 36 lat; FOS 2016), liczbę pacjentów w Polsce, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, można określić na 31 (średnia; zakres 26 - 37).

2.1.2 Populacja docelowa

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią pacjenci z chorobą Fabry'ego spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, tj.:

- pacjenci ≥ 16 roku życia;
- rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone:
 - u mężczyzn głębokim niedoborem aktywności alfa-galaktozydazy (w teście suchej kropli, osoczu, leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach);
 - u mężczyzn i kobiet obecnością patogennej mutacji w genie GALA;
 - podwyższoną kumulacją lizo-Gb3.
- obecność mutacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (patrz [redacted]). Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018);
- kwalifikacją do leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami *European Fabry Working Group*¹ (patrz [redacted] Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018);

¹ W przypadku mężczyzn z klasycznym fenotypem choroby Fabry'ego osiągnięto konsensus, że leczenie ERT można rozważyć u pacjentów w wieku 16 lat lub starszych, nawet jeśli nie występują u nich objawy kliniczne lub objawy podmiotowe (zalecenie klasy IIB). Rozpoznanie choroby u tych pacjentów opiera się na obecności mutacji GLA, nieaktywności lub bardzo małej rezydualnej aktywności enzymu i obecności co najmniej jednego z następujących objawów: angiokeratoma, zmętnienia rogówki lub bardzo wysokiego stężenia lizo-Gb3. Mężczyźni i kobiety dotknięte klasyczną odmianą choroby

- GFR (współczynnik przesączania kłębuszkowego, ang. *glomerular filtration rate*) \geq 30 ml/min/1,73 m².

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego wyrażonej na 73. posiedzeniu senackiej Komisji Zdrowia w dniu 26 czerwca 2018 roku (Komisja Senacka) oraz danych literaturowych przedstawionych w raporcie Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego (SRChF 2018) i publikacji Hughes 2017.

Wg najnowszego raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, obecnie w Polsce żyje 73 chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego (SRChF 2018), natomiast wg ww. opinii eksperta klinicznego, obecnie w Polsce do leczenia choroby Fabry'ego kwalifikowałoby się około 50 zdiagnozowanych pacjentów (Komisja Senacka).

23 pacjentów stanowiących różnicę pomiędzy populacją ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego w Polsce, a populacją kwalifikującą się do leczenia na koszt płatnika wskazaną przez eksperta klinicznego, jest uznanych za pacjentów nie kwalifikujących się do leczenia, stąd nie uwzględniono ich w niniejszej analizie.

Spośród 50 pacjentów kwalifikujących się do leczenia na koszt płatnika publicznego w Polsce, 26 pacjentów przyjmuje obecnie enzymatyczną terapię zastępczą w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta (SRChF 2018), a pozostali nie otrzymują leczenia aktywnego.

Zgodnie z danymi literaturowymi 35-50% chorych posiada mutację wrażliwą na działanie migalastatu i może być leczonych tym lekiem (Hughes 2017). Do szacowania liczebności docelowej dla migalastatu w wariantach podstawowym analizy przyjęto wartość średnią tego odsetka (42,5%), do wariantu minimalnego - dolną wartość zakresu (35%), a do wariantu maksymalnego - górną wartość zakresu (50%).

W związku z powyższym, średnio 10 (zakres 8-12) pacjentów obecnie nieleczonych aktywnie pomimo kwalifikowania się do leczenia aktywnego będzie kwalifikowała się do leczenia migalastatem. Wartość ta odpowiada docelowej liczebności chorych w porównaniu podstawowym analizy, w którym założono, że chorzy leczeni ETZ nie zmieniają terapii na migalastat.

W rozpatrywanym dodatkowo porównaniu założono, że również część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat. Liczebność docelową dla migalastatu w takim wypadku oszacowano na 21 (zakres 17-25) pacjentów, w tym 11 (zakres 9-13) leczonych wcześniej ETZ i 10 (zakres 8-12) nieleczonych wcześniej aktywnie.

Liczebność pacjentów w wariantach podstawowym, minimalnym i maksymalnym przyjętą w I i II roku analizy przedstawiono w tabeli poniżej. W związku ze specyfikacją choroby

Fabry'ego oraz mężczyźni z nieklasycznym fenotypem powinni zacząć leczenie, gdy tylko pojawią się wczesne oznaki zajętości narządów (nerek, serca i/lub układu nerwowego) typowe dla choroby Fabry'ego i nie wyjaśnione w pełni przez inną patologię (zalecenie klasy I), natomiast u kobiet z nieklasyczną odmianą choroby Fabry'ego leczenie można rozważyć gdy pojawią się wczesne objawy kliniczne typowe dla przebiegu choroby Fabry'ego (zalecenie klasy IIB). Podkreślano, że konieczna jest zgoda pacjenta na leczenie (zalecenia klasy I; Biegstraaten 2015).

Fabry'ego (przewlekła choroba siemca) przyjęto, że liczebność chorych w kolejnych latach analizy jest stała.

Tab. 2. Prognozowana liczba chorych leczonych migalastatem w I i II roku finansowania.

Wariant (źródło)	I ROK	II ROK
Liczba zdiagnozowanych osób z chorobą Fabry'ego w Polsce (SRChF 2018)	73	
Liczba zdiagnozowanych osób z chorobą Fabry'ego w Polsce kwalifikujący się do leczenia wg eksperta (Komisja Senacka)	50	
Liczba osób obecnie leczonych ETZ (SRChF 2018)	26	
Liczba osób nieleczonych obecnie, ale kwalifikujących się do leczenia (różnica)	24	
Liczba osób nieleczonych obecnie, ale niekwalifikujących się do leczenia (różnica)	23	
Odsetek osób z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (Hughes 2017)	42,5% (min 35%; max 50%)	
Populacja docelowa przy założeniu, że chorzy leczeni obecnie ETZ nie zmienią terapii na migalastat		
Podstawowy	10	10
Minimalny	8	8
Maksymalny	12	12
Populacja docelowa przy założeniu, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat		
Podstawowy	21 (10/11)*	21 (10/11)*
Minimalny	17 (8/9)*	17 (8/9)*
Maksymalny	25 (12/13)*	25 (12/13)*

* wcześniej nieleczeni aktywnie/wcześniej leczeni ETZ

2.1.3 Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy migalastat ██████████ w Polsce.

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

Oszacowanie populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji jest tożsama z populacją docelową przedstawioną w rozdz. 2.1.2. W analizie uwzględniono dwa porównania, wg których populację docelową stanowią jedynie

kwalfikujący się do leczenia pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu obecnie nie przyjmujący aktywnego leczenia (tj. przy założeniu, że chorzy leczeni obecnie ETZ nie zmieniają terapii na migalastat) lub populację docelową stanowią wszyscy kwalifikujący się do leczenia pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (tj. przy założeniu, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat).

2.1.5 Podsumowanie oszacowań populacji

Podsumowanie oszacowań rocznych liczebności populacji zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 3. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla migalastatu.

Populacja	Liczebność, n	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	31 (zakres 26 - 37)	2.1.1
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	0
populacja docelowa/populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji przy założeniu, że chorzy leczeni obecnie ETZ nie zmieniają terapii na migalastat - porównanie podstawowe		2.1.2; 2.1.4
wariant podstawowy	10 (I rok) / 10 (II rok)	
wariant minimalny	8 (I rok) / 8 (II rok)	
wariant maksymalny	12 (I rok) / 12 (II rok)	
populacja docelowa/populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji przy założeniu, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat - porównanie dodatkowe		
wariant podstawowy	21 (I rok) / 21 (II rok), w tym: 10 wcześniej nieleczonych aktywnie i 11 wcześniej leczonych ETZ	
wariant minimalny	17 (I rok) / 17 (II rok), w tym: 8 wcześniej nieleczonych aktywnie i 9 wcześniej leczonych ETZ	
wariant maksymalny	25 (I rok) / 25 (II rok), w tym: 12 wcześniej nieleczonych aktywnie i 13 wcześniej leczonych ETZ	

2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania migalastatu ze środków publicznych w leczeniu choroby Fabry'ego w ramach nowego programu lekowego.

Migalastat nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej:

- Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do migalastatu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
- Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do migalastatu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

W Analizie klinicznej wykazano, że stosowanie migalastatu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Migalastat jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, migalastat kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, tj. choroby Fabry'ego (niedoboru α -galaktozydazy A), w związku z czym nie zachodzą powyższe

okoliczności. Dodatkowo, w bezpośrednim porównaniu z brakiem dedykowanego leczenia (placebo) wykazano wyższość leczenia migalastatem (patrz Analiza kliniczna).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Wnioskowana cena migalastatu patrz rozdz. 2.6.1.1.

2.3 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku „Analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów. Dodatkowo w przypadku współpłacenia zalecane jest przedstawienie kosztów ponoszonych przez pacjenta, ich wartości średnich, a w uzasadnionych przypadkach także zakresu. Jeżeli nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców lub jest ono z perspektywy pacjenta znikome, można uwzględnić jedynie perspektywę płatnika publicznego” (AOTMiT 2016).

Zgodnie z powyższym analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ. W związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie pacjent nie partycypuje albo partycypuje w bardzo małym stopniu nie uwzględniono perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta (w procesie wyboru scenariuszy analizy wrażliwości [patrz rozdz. 2.7] zbadano, że przyjęcie tej perspektywy ma znikomy wpływ na wyniki analizy).

2.4 Horyzont czasowy analizy

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT „Zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych” (AOTMiT 2016).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą

przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (Rozporządzenie MZ 2012).

Mając na uwadze 2-letnie obowiązywanie decyzji refundacyjnej i spodziewane dynamiczne zmiany rynkowe (rejestrację nowych molekuł, możliwą refundację nowych molekuł oraz utraty patentów), ocena zachowania rynku w dłuższym horyzoncie jest obarczona dużą niepewnością, stąd w analizie przyjęto horyzont 2-letni. W związku ze specyfiką choroby Fabry'ego (choroba sieroca) krótki (2-letni) horyzont czasowy będzie wystarczający do określenia zachowania rynku w przypadku wprowadzenia finansowania migalastatu ze środków publicznych. Horyzont czasowy przyjęty w niniejszej analizie jest zgodny z minimalnymi wymaganiami MZ oraz Wytycznymi AOTMiT.

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania) przyjęto rok 2019.

2.5 Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono osobno wyniki dwóch porównań (podstawowego oraz dodatkowego) skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania migalastatu w analizowanej populacji chorych;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie migalastatu w analizowanej populacji chorych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Przyjęto założenie stopniowego rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku.

Scenariusz istniejący przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

Scenariusze nowe przedstawiają ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (rozdz. 3) podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

Porównanie podstawowe zakłada, że wszyscy pacjenci stosujący obecnie enzymatyczną terapię zastępczą będą kontynuować to leczenie, a terapię migalastatem rozpoczną jedynie pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, kwalifikujący się do leczenia choroby Fabry'ego, którzy nie przyjmują obecnie aktywnego leczenia przyczynowego.

Porównanie dodatkowe zakłada, że terapię migalastatem rozpoczną wszyscy kwalifikujący się do leczenia pacjenci z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu (pacjenci nie przyjmujący aktywnego leczenia jak i pacjenci przyjmujący enzymatyczną terapię zastępczą).

W scenariuszu istniejącym i nowym rozpatrujemy tylko chorych, którzy zmieniają terapię na leczenie migalastatem. W przypadku porównania podstawowego na scenariusz istniejący składają się chorzy nieleczeni aktywną terapią (tj. tzw. grupa placebo), którzy w scenariuszu nowym będą leczeni migalastatem. W przypadku porównania dodatkowego na scenariusz istniejący składają się chorzy nieleczeni aktywną terapią (tj. tzw. grupa placebo) oraz chorzy leczeni aktywnie ETZ, którzy w scenariuszu nowym będą leczeni migalastatem. W scenariuszu nowym (w obu porównaniach) wszyscy chorzy leczeni są migalastatem - patrz tabela poniżej.

Tab. 4. Liczebność populacji w poszczególnych porównaniach uwzględnionych w analizie.

Wariant	I ROK*	II ROK*
Scenariusz istniejący przy założeniu, że chorzy leczeni obecnie ETZ nie zmieniają terapii na migalastat		
Nieleczeni aktywnie	10 (8 - 12)	10 (8 - 12)
Leczeni migalastatem	0	0
Scenariusz nowy przy założeniu, że chorzy leczeni obecnie ETZ nie zmieniają terapii na migalastat		
Nieleczeni aktywnie	0	0
Leczeni migalastatem	10 (8 - 12)	10 (8 - 12)
Scenariusz istniejący przy założeniu, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat		
Nieleczeni aktywnie	10 (8 - 12)	10 (8 - 12)
Leczeni ETZ	11 (9 - 13)	11 (9 - 13)
Leczeni migalastatem	0	0
Scenariusz nowy przy założeniu, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię na migalastat		
Nieleczeni aktywnie	0	0
Leczeni ETZ	0	0
Leczeni migalastatem	21 (17 - 25)	21 (17 - 25)

* W nawiasach podano zakres pacjentów odpowiadający minimalnemu i maksymalnemu wariantowi danej analizy.

2.6 Parametry

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, kosztów standardowego monitorowania, leczenia objawów/powikłań oraz zdarzeń niepożądanych.

Dane kosztowe oparto na wynikach modelu ekonomicznego dla pierwszych 2 lat analizy przy założeniu braku dyskontowania i braku korekty połowy cyklu - dla placebo i migalastatu stosowanego u chorych wcześniej nieleczonych aktywnie przyjęto koszty z analizy kosztów-użyteczności, a dla ETZ i migalastatu stosowanego u chorych leczonych wcześniej ETZ

przyjęto koszty z analizy minimalizacji kosztów (patrz osobny dokument: Analiza ekonomiczna).

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

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Zgodnie z opublikowaną analizą opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego uwzględnienie kosztów pośrednich w związku z utratą produktywności przez chorych wpływa marginalnie na inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (Rombach 2013).

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzić do programu lekowego w danym roku analizy. W związku z przyjęciem miesięcznych cykli w analizie wpływu na budżet płatnika, koszty roczne z modelu podzielono przez 12 w celu uwzględnienia ich w niniejszej analizie.

2.6.1 Koszty substancji czynnych

2.6.1.1 Migalastat

Koszty nabycia leku

Migalastat przyjmuje się doustnie, jedną tabletkę co drugi dzień. Dostępny jest w opakowaniach po 14 kapsułek (MIG ChPL).

Wnioskowana w analizowanym wskazaniu cena zbytu netto wynosi ████████ PLN/opak. - patrz tabela poniżej. Odpowiada ona najniższej opublikowanej cenie europejskiej na moment pisanie analizy (dane Wnioskodawcy), tj. ████████ (przy przyjęciu średniego kursu wymiany za sierpień 2018 r. wg danych Narodowego Banku Polskiego, tj. 4,2873 PLN; NBP kursy).

Jedno opakowanie migalastatu wystarcza na 28 dni, w związku z czym jeden pacjent zużyje 13 opakowań leku na rok. Koszt roczny nabycia migalastatu wyniesie ████████ PLN, a miesięczny (koszt roczny podzielony na 12 miesięcy) wyniesie ████████ PLN - w związku z wnioskowaną refundacją leku w ramach programu lekowego cały koszt poniesie NFZ (brak współpłacenia pacjenta).

Tab. 5. Koszty jednostkowe migalastatu.

Preparat	Wielkość opak.	Cena zbytu netto, PLN*	Urzędowa cena zbytu, PLN**	Cena hurtowa brutto, PLN***	Wysokość dopłaty świadczenie biorcy, PLN
Galafold (migalastat)	14 kaps.	██████	██████	██████	0,00

* wnioskowana cena; ** cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); *** urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5%).

Tab. 6. Koszt miesięczny nabycia migalastatu.*

Preparat	Wielkość opak.	Dawkowanie (MIG ChPL)	Liczba zużytych opak. na rok, n	Koszt opak., PLN	Koszt roczny, PLN	Koszt miesięczny, PLN
Galafold (migalastat)	14 kaps.	1 kaps. co drugi dzień	13	█	█	█

* koszty ponosi w całości NFZ.

Koszty podania

W związku z podaniem doustnym migalastatu przyjęto, że lek będzie przepisany/wydany choremu w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe koszt jednej takiej wizyty wynosi 108,16 PLN (Zarządzenia Prezesa NFZ). Maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku (NFZ recepty), w związku z czym potrzebne są 3 takie wizyty na rok. Roczny koszt podania migalastatu wyniesie 329,21 PLN, a koszt miesięczny (koszt roczny podzielony na 12 miesięcy) wyniesie 27,43 PLN (koszty ponosi w całości NFZ).

Tab. 7. Koszt miesięczny podania migalastatu.*

Preparat	Podanie	Koszt 1 wizyty, PLN	Liczba wizyt na rok, n	Koszt roczny, PLN	Koszt miesięczny, PLN
Galafold (migalastat)	doustne	108,16*	3**	329,21	27,43,03

* przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ); ** maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku (NFZ recepty);

2.6.1.2 Brak aktywnego leczenia przyczynowego

Wśród pacjentów nie przyjmujących leczenia przyczynowego brak jest kosztów nabycia leków i ich podania. Koszt ewentualnej równoległej do leczenia przyczynowego terapii wspomagającej (a więc dotyczący również pacjentów przyjmujących migalastat i enzymatyczną terapię zastępczą) nie został uwzględniony w modelu. Zgodnie z opinią eksperta pacjenci z chorobą Fabry'ego w Polsce akceptują swoją chorobę i objawy, i leczeniu objawowemu poddają się jedynie w przypadku ostrych stanów (leczenie objawów/powikłań patrz rozdz. 2.6.3).

2.6.1.3 Enzymatyczna terapia zastępcza

Pomimo tego, iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza B) nie jest obecnie refundowana w Polsce, część z pacjentów ma dostęp do tego leczenia w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta. Stąd, w niniejszym dokumencie przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ (w scenariuszu nowym, przy założeniu, że część

chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię). W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z Chorwacji (Chorwacja lista), tj. kraju o zbliżonym produkcie krajowym brutto na osobę (PKB per capita), mając na celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej. Sytuacja ta jest prawdopodobna w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; Zlecenie Ministra Zdrowia, MZ nr 156/2018), a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

Koszty nabycia leku

Ceny opakowań agalzydazy beta (1 fiolka zawierająca 5 mg leku lub 1 fiolka zawierająca 35 mg leku) i alfa (1 fiolka zawierająca 3,5 mg leku) oszacowane na podstawie cen preparatów Fabrazyme® i Replagal® opublikowanych na chorwackiej liście refundacyjnej (Chorwacja lista) zebrano w Tab. 8.

Replagal® jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut (ChPL agalzydaza α). Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme® wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylnej (ChPL agalzydaza β).

Koszt ETZ zależny jest więc od masy ciała chorych oraz od udziału agalzydazy alfa i beta w koszcie średnim ETZ.

Średnia masa ciała chorych w analizie podstawowej wynosi [REDACTED]. (dane z badania ATTRACT). W związku z tym na 1 podanie leku zużywane są (w programie lekowym rozliczanie następuje za mg rzeczywiście zużytego leku):

- 1) w przypadku agalzydazy beta 2 fiolki po 35 mg (łącznie 70 mg; liczba większych fiolek zaokrąglana jest w dół) i 1,36 fiolki po 5 mg (tj. 6,8 mg po cenie za mg wg mniejszego opakowania),
- 2) a w przypadku agalzydazy alfa 4,39 fiolki po 3,5 mg (tj. 15,36 mg po cenie za mg).

Przy uwzględnieniu udziału leków w rynku polskim wg eksperta, średni koszt nabycia ETZ (ponoszony w całości przez NFZ) na 1 podanie leku na pacjenta wyniesie [REDACTED] PLN (patrz Tab. 9).

Liczba podań ETZ na rok na 1 pacjenta wynosi 26, w związku z czym koszt roczny terapii ETZ (nabycia leków) wyniesie [REDACTED] PLN, natomiast koszt miesięczny (koszt roczny podzielony na 12 miesięcy) wyniesie [REDACTED] PLN (patrz Tab. 9).

Tab. 8. Koszty jednostkowe ETZ.

Preparat	Wielkość fiołki	Cena fiołki - Chorwacja, HRK Chorwacja lista)	Cena hurtowa brutto za opak., PLN*	Dawka, mg na kg masy ciała (ChPL agalzydaza α, ChPL agalzydaza β)	Udział, % (opinia eksperta)
Fabrazyme (agalzydaza beta)	35 mg	24 512,86	16 050,32	1,0	■
	5 mg	3 630,96	2 377,45		
Replagal (agalzydaza alfa)	3,5 mg	12 376,65	8 103,88	0,2	■

* cena z Chorwacji w HRK przemnożona przez kurs średni wymiany na PLN (1 HRK = 0,5774 PLN; NBP kursy) oraz z uwzględnieniem podatku VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

Tab. 9. Koszty ETZ - koszt na pacjenta.*

Średnia masa ciała, kg	Agalzydaza beta - koszt na pacjenta, PLN	Agalzydaza alfa - koszt na pacjenta, PLN	ETZ średnia** - koszt na pacjenta, PLN	ETZ *** - roczny koszt na pacjenta, PLN	ETZ - miesięczny koszt na pacjenta, PLN
BC ■	35 334	35 564	■	■	■
SA: UK - masa zależna od płci i wieku (patrz rozdz. 2.7)					
16-24 lat: 75,13 M/64,85 K	34540 M 30244 K	34791 M 30031 K	■	■	■
25-34 lat: 83,01 M/70,35 K	38287 M 32267 K	38440 M 32578 K	■	■	■
35-44 lat: 86,37 M/72,01 K	39884 M 33056 K	39996 M 33346 K	■	■	■
45-54 lat: 87,70 M/74,01 K	40517 M 34007 K	40612 M 34272 K	■	■	■
55-64 lat: 88,67 M/74,31 K	40978 M 34150 K	41061 M 34411 K	■	■	■
65-74 lat: 83,48 M/72,10 K	38510 M 33099 K	38658 M 33388 K	■	■	■
75+ lat 80,91 M/67,69 K	37288 M 31594 K	37468 M 31346 K	■	■	■

BC - analiza podstawowa (ang. *base-case analysis*); SA - analiza wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*); * koszty ponosi w całości NFZ; ** zgodnie z udziałem leków w Polsce wg eksperta (patrz tabela wyżej); *** 26 podań w ciągu roku.

Koszty podania

W związku z drogą podania ETZ w ramach wlewu dożylnego przyjęto, że lek będzie podawany choremu w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe koszt jednej takiej hospitalizacji wynosi

486,72 PLN (Zarządzenia Prezesa NFZ). Liczba podań ETZ na rok na 1 pacjenta wynosi 26, w związku z czym koszt roczny podania terapii ETZ wyniesie 12 698,18 PLN, a koszty miesięczne 1 058,18 PLN (koszty ponosi w całości NFZ) - patrz tabela poniżej.

Założono, że ewentualne koszty premedykacji wejdą w skład kosztu hospitalizacji i w związku z tym nie uwzględniono dodatkowych kosztów z tym związanych w analizie. Ponadto, w związku z dużym kosztem terapii ETZ założono brak możliwości podania tych leków w warunkach domowych.

Tab. 10. Koszty roczne podania ETZ.

ETZ	Droga podania	Koszt 1 hospitalizacji, PLN	Liczba hospitalizacji na rok, n	Koszt roczny, PLN	Koszt miesięczny, PLN
Agalzydaza alfa i agalzydaza beta	wlew dożylny	486,72*	26**	12 698,18	1 058,18

* hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ); ** leki podawane są co 2 tyg. (ChPL agalzydaza α, ChPL agalzydaza β).

2.6.2 Koszy standardowego monitorowania

Koszty standardowego monitorowania w przypadku migalastatu i ETZ odpowiadają kosztom monitorowania w ramach programu lekowego. Założono, że koszty monitorowania w ramach programu leczenia pacjentów z chorobą Fabry'ego będą zbliżone do kosztów monitorowania leczenia choroby Pompego i Gaucher'a (podobne badania diagnostyczne). Koszt roczny monitorowania leczenia choroby Fabry'ego przyjęto zatem jako średnią arytmetyczną (założenie arbitralne) kosztu diagnostyki w programie leczenia choroby Pompego i diagnostyki w programie leczenia choroby Gaucher'a zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe (Zarządzenia Prezesa NFZ), tj. na 1 717,04 PLN, natomiast koszt miesięczny zdefiniowany jako koszt roczny podzielony na 12 miesięcy, na 143,09 PLN.

W modelu uwzględniono również koszt kwalifikacji do programu lekowego (zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ dotyczy ona wspomnianych wyżej programów lekowych) odpowiadający kosztowi kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ, tj. 338,00 PLN (koszt jednorazowy dodawany w modelu w pierwszym cyklu leczenia). Koszt kwalifikacji do programu lekowego również dotyczy jedynie migalastatu i ETZ.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego przy kwalifikacji do programu a następnie co 12 miesięcy w programie lekowym wykonuje się badanie poziomu lizo-Gb3. Badanie to kosztuje ██████ PLN (badanie niewykonywane w Polsce, koszt badania oszacowano w oparciu o cenę testu ██████ dane Wnioskodawcy] i kursu wg NBP [tj. 1 EUR=4,2873 PLN; kursy NBP]) i nie jest wykonywane w przypadku chorób Pompego lub Gaucher'a. W analizie nie dodano jednak kosztu badania poziomu lizo-Gb3 do kosztów monitorowania i kwalifikacji w związku z brakiem możliwości

wykonania tego testu w Polsce - [REDACTED].

Stosowanie migalastatu wymaga obecności mutacji wrażliwej na jego działanie (wykaz mutacji GLA wrażliwych na leczenie migalastatem patrz rozdz. 7.2 w analizie problemu decyzyjnego [REDACTED]. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018]; MIG ChPL). Ustalenie mutacji GLA następuje w ramach standardowej diagnostyki choroby Fabry'ego, zatem w momencie kwalifikacji chorych do leczenia migalastatem mutacja ta jest już znana i nie są wymagane żadne dodatkowe testy genetyczne (NICE 2016). W związku z powyższym brak jest kosztu w modelu związanego z identyfikacją mutacji GLA wrażliwych na leczenie migalastatem.

Koszt miesięczny monitorowania poza programem (tj. w ramieniu PLA w modelu) oszacowano według zużycia zasobów ustalonego w ankiecie do eksperta.

Koszt jednostkowy hospitalizacji u pacjentów z chorobą Fabry'ego przypisano jako większy z następujących kosztów dla grupy JGP A35D (Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni; założenie):

- przypisanego na podstawie średniej wartości hospitalizacji według Statystyk JGP za rok 2016 (Statystyki JGP)
- i przypisanego na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ - Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Koszt wizyty specjalistycznej (zdefiniowanej w ankiecie jako W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) przypisano na podstawie wartości punktowej wg Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; 33 pkt; Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożonej przez średnią cenę świadczeń w zakresie endokrynologii (średnia arytmetyczna dla ośrodków z największą wartością kontraktu z wybranych województw: mazowieckiego, śląskiego i wielkopolskiego; 1,11 PLN/pkt; Kontraktowanie NFZ).

Koszt obrazowego badania diagnostycznego (rezonansu magnetycznego zgodnie z ankietą i programem lekowym) przypisano w oparciu o wartość punktową wg Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Katalog Zakresów Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonna (ASDK), badania rezonansu magnetycznego (RM) - średnia; 696,50 pkt; Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożoną przez średnią cenę badań rezonansu magnetycznego średnia arytmetyczna dla ośrodków z największą wartością kontraktu z województw: mazowieckiego, śląskiego i wielkopolskiego; 1,02 PLN/pkt; Kontraktowanie NFZ).

Tab. 11. Koszty standardowego monitorowania.

Kategoria kosztu	Koszt na miesiąc, PLN	Komentarz/ źródło
Koszt monitorowania w programie - MIG, ETZ	143,09 (+338,00 - jednorazowy koszt kwalifikacji uwzględniony tylko w I cyklu leczenia)	Zarządzenie NFZ nr 75/2018/DGL; koszty z Zarządzenia podzielono przez 12
Koszt monitorowania poza programem - PLA	42,83	koszt oszacowany wg zużycia zasobów ustalonego w ankiecie do eksperta podzielony na 12 miesięcy

2.6.3 Koszty leczenia objawów/powikłań

Koszty leczenia objawów/powikłań podzielone są na koszty leczenia stanów ostrych, tj. w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia oraz koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia.

Koszty w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia (*acute events costs*)

Koszty leczenia stanów ostrych naliczane są w modelu w momencie przejścia pacjenta do danego stanu zdrowia.

Oszacowano je na podstawie Zlecenie MZ nr 078/2017 (dotyczącego dulaglutynu w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2) zawierającego powikłania pokrywające wszystkie powikłania w niniejszym modelu z wyjątkiem jednego (CEFD). Koszty leczenia powikłań w tym zleceniu przyjęto jako średnią kosztów powikłań na podstawie opublikowanych Analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus, Levemir, Invokana (Zlecenia MZ). Przyjęte wartości ze Zlecenia MZ nr 078/2017 skorygowano o roczny wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. Inflacja) dla 2017 r. (2,0%; GUS inflacja). Koszt CEFD oszacowano jako średnią arytmetyczną kosztów jego składowych zgodnie z definicją tego stanu w modelu (kliniczne objawy przerostu lewej komory, przewlekłej choroby nerek w stadiach 1-4 lub zmiany w istocie białej), których koszt oszacowano z kolei dla wybranych Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) jako większy z następujących kosztów:

- przypisanego na podstawie średniej wartości hospitalizacji według Statystyk JGP za rok 2016 (Statystyki JGP)
- i przypisanego na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ - Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Oszacowane koszty miesięczne (tj. koszty roczne oszacowane do modelu ekonomicznego podzielone przez 12) przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 12. Koszty w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia.

Powikłanie/ stan zdrowia	Koszt roczny, PLN	Koszt miesięczny, PLN	Źródło (Statystyki JGP, Zarządzenia Prezesa NFZ, Zlecenia MZ)
zmiany w istocie białej	2 785,53	232,13	JGP A36 - Choroby demielinizacyjne i A87A - Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż. - średnia arytmetyczna (wybrano koszt większy spośród zarządzenia NFZ [Wartość punktowa - hospitalizacja] i średniej wartości hospitalizacji wg Statystyk JGP)
przerost lewej komory	3 133,00	261,08	JGP E77 - Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż. (wybrano koszt większy spośród zarządzenia NFZ [Wartość punktowa - hospitalizacja] i średniej wartości hospitalizacji wg Statystyk JGP)
przewlekła choroba nerek (stadia 1-4)	2 139,07	178,26	JGP L83 - Przewlekła niewydolność nerek (wybrano koszt większy spośród zarządzenia NFZ [Wartość punktowa - hospitalizacja] i średniej wartości hospitalizacji wg Statystyk JGP)
CEFD	2 685,87	223,82	średnia arytmetyczna z 3 powyższych składowych (założenie; składowe zgodnie z definicją stanu w modelu)
ESRD	71 714,63	5 976,22	jak dla hemodializy w pierwszym roku w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu plus inflacja**
Powikłania sercowe	7 034,09	586,17	średnia arytmetyczna z choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i zawału w pierwszym roku z analizy ekonomicznej dla dulaglutynu plus inflacja*
Udar	15 030,65	1 252,55	jak dla udaru w pierwszym roku w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu plus inflacja*

* wskaźnik inflacji za 2017 rok wyniósł 2,0% (GUS inflacja); ** podobny koszt oszacowano dla ESRD w Zleceniu MZ dla Solirisu® (ekulizumabu) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznikowego.

Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia

Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia oszacowano również na podstawie Zlecenia MZ nr 078/2017 (dla dulaglutynu; Zlecenia MZ) - patrz tabela poniżej. Naliczane są one w kolejnych latach przebywania w danym stanie zdrowia w modelu.

W modelu jest również możliwość przypisania osobno kosztów ambulatoryjnych dla stanów zdrowia ból, CEFD, pojedyncze powikłanie i wiele powikłań. W niniejszej analizie w przypadku bólu przyjęto, że koszty ambulatoryjne wchodzi w skład standardowego monitorowania, a w przypadku pozostałych stanów zdrowia przyjęto, że

Oszacowane koszty miesięczne (tj. koszty roczne oszacowane do modelu ekonomicznego podzielone przez 12) przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 13. Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia.

Powikłanie/ stan zdrowia	Koszt roczny, PLN	Koszt miesięczny, PLN	Źródło (Zlecenia MZ)
ESRD	69 048,71	5 754,06	jak dla hemodializy w kolejnych latach w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu plus inflacja* (Zlecenie MZ nr 078/2017)
Powikłania sercowe	3 700,94	308,41	średnia arytmetyczna z choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i zawału w kolejnych latach z analizy ekonomicznej dla dulaglutynu plus inflacja* (Zlecenie MZ nr 078/2017)
Udar	581,29	48,44	jak dla udaru w kolejnych latach w analizie ekonomicznej dla dulaglutynu plus inflacja* (Zlecenie MZ nr 078/2017)

* wskaźnik inflacji za 2017 rok wyniósł 2,0% (GUS inflacja).

2.6.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty miesięczne leczenia zdarzeń niepożądanych (tj. koszty roczne oszacowane do modelu ekonomicznego podzielone przez 12) przyjęte w analizie zebrano w poniższej tabeli.

Zgodnie z autorami pierwotnego modelu ekonomicznego na koszty leczenia zdarzeń uwzględnionych w modelu (zdarzenia łagodne) składają się koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) i koszty leczenia ustalonego na podstawie portalu NHS (NHS patient website). Przyjęte założenia zostały zweryfikowane w warunkach polskich w oparciu o Indeks Leków Medycyny Praktycznej (MP) i przez polskiego eksperta. Założono, że wizyta u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej nie jest związana z dodatkowym kosztem opieki nad chorym (wizyty POZ objęte są ryczałtem rocznym na pacjenta niezależnie od współistniejących chorób), stąd pominięto je w niniejszej analizie. Koszty paracetamolu, oksymetazoliny i omeprazolu przyjęto na podstawie Indeksu Leków MP (leki nierefundowane lub nierefundowane w analizowanych wskazaniach; Indeks Leków MP), a amoksyliny na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ; Obwieszczenie MZ/Komunikaty DGL - przyjęto cenę niższą). Miesięczne koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zebrano w poniższej tabeli. Zgodnie z opinią polskiego eksperta w przypadku pacjentów z chorobą Fabry'ego leczenie objawów/zdarzeń niepożądanych jest mało skuteczne, a chory unika dodatkowych wizyt (niż te związane z chorobą podstawową).

Wymienione w poniższej tabeli zdarzenia niepożądane zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym dla porównania migalastatu z ETZ, zdarzenia niepożądane uwzględnione podczas porównania migalastatu z placebo dotyczą jedynie: bólu głowy i zakażenia górnych dróg oddechowych.

Tab. 14. Koszty miesięczne leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt, PLN	Założenia* i źródła
Ból głowy	0,00	[redacted]
Grypa	0,00	[redacted]
Duszność	0,00	[redacted]
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,00	[redacted]
Zakażenia dróg moczowych	12,80 (na rok) / 1,07 (na miesiąc)	[redacted]
Zapalenie błony śluzowej żołądka	0,00	[redacted]

* założenia przyjęte przez autorów pierwotnego modelu ekonomicznego (na podstawie portalu NHS; NHS patient website) zweryfikowane w oparciu o Indeks Leków Medycyny Praktycznej (Indeks Leków MP) i przez polskiego eksperta.

2.6.5 Zestawienie kosztów

W poniższej tabeli zestawiono koszty uwzględnione w modelu.

Tab. 15. Zestawienie kosztów wchodzących do modelu.

Kategoria kosztu	Koszt, PLN/miesiąc
Koszty terapii	
Koszt nabycia MG	[redacted]
Koszt podania MG	27,43
Koszt nabycia PLA	0,00
Koszt podania PLA	0,00
Koszt nabycia ETZ	76 974,03
Koszt podania ETZ	1 058,18
Koszty standardowego monitorowania	
Koszt kwalifikacji do leczenia (dotyczy MG i ETZ) - koszt jednorazowy	338,00*
Koszt monitorowania w programie (dotyczy MG i ETZ)	143,09
Koszt monitorowania poza programem (dotyczy PLA)	42,83
Koszty w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia	
CEFD	223,82
ESRD	5 976,22
Powikłania sercowe	586,17
Udar	1 252,55
Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia	
ESRD	5 754,06

Kategoria kosztu	Koszt, PLN/miesiąc
Powiktania sercowe	308,41
Udar	48,44
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	
Ból głowy (dotyczy porównań MIG vs ETZ i MIG vs PLA)	0,00
Grypa (dotyczy porównania MIG vs ETZ)	0,00
Duszność (dotyczy porównania MIG vs ETZ)	0,00
Zakażenie górnych dróg oddechowych (dotyczy porównań MIG vs ETZ i MIG vs PLA)	0,00
Zakażenia dróg moczowych (dotyczy porównania MIG vs ETZ)	1,07
Zapalenie błony śluzowej żołądka (dotyczy porównania MIG vs ETZ)	0,00

* koszt doliczany tylko w I cyklu leczenia.

2.7 Analiza wrażliwości

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

- prawdopodobieństwa przejść między stanami;
- masy ciała.

W analizie ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości testowano również inne parametry, m.in. przyjęcie perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, odchylenie prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych i kosztów o +/- 20%, uwzględnienie kosztu badania poziomu lizo-Gb3, jednak miały one niewielki wpływ na wyniki analizy.

Zbadano wpływ wszystkich scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości testowanych w analizie ekonomicznej (analizie kosztów-użyteczności i minimalizacji kosztów) na wyniki (w postaci różnicy kosztów między MIG a PLA/ETZ) pierwszych dwóch lat analizy ekonomicznej przy założeniu braku dyskontowania i braku korekty połowy cyklu. Na tej podstawie określono scenariusze mające największy wpływ na wyniki porównania MIG z PLA (tj. zmniejszenie i zwiększenie prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu) oraz MIG z ETZ (zmiana masy ciała) i uwzględniono je w niniejszej analizie. W związku z powyższym w porównaniu podstawowym rozpatrywano scenariusze analizy wrażliwości dotyczące prawdopodobieństwa przejść między stanami a w porównaniu dodatkowym - oprócz scenariuszy dotyczących prawdopodobieństwa przejść między stanami także scenariusz analizy wrażliwości dotyczący masy ciała.

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

Tab. 16. Warianty analizy wrażliwości.

Scenariusz analizy	Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Opis zmodyfikowanych parametrów	Uzasadnienie zmienności	Komentarz
1	przejścia pomiędzy stanami	wartości średnie z Rombach 2013 skorygowane	wartości górnej granicy przedziału ufności z Rombach 2013 skorygowane	założenie	Analizowano w porównaniu podstawowym i dodatkowym
2	przejścia pomiędzy stanami	wartości średnie z Rombach 2013 skorygowane	wartości dolnej granicy przedziału ufności z Rombach 2013 skorygowane	założenie	Analizowano w porównaniu podstawowym i dodatkowym
3	masa ciała	badanie ATTRACT (dane Wnioskodawcy)	dla populacji ogólnej w UK wg <i>Health Survey for England 2014 - NICE 2016</i>	założenie	Analizowano w porównaniu dodatkowym

2.8 Dyskontowanie

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

2.9 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności.

3 Wyniki

3.1 Porównanie podstawowe (z placebo)

3.1.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ 2012).

Liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na 10 pacjentów - obecnie chorzy ci nie dostają leczenia aktywnego. Przyjmując wyniki z I roku analizy można oszacować, że roczne wydatki NFZ przeznaczone na leczenie choroby Fabry'ego wynoszą [REDAKTOWANO].

Migalastat aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

Tab. 17. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ - porównanie podstawowe.

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów w populacji docelowej	10
Koszty migalastatu	0 PLN
Koszty aktualnie stosowanego leczenia (tj. brak leczenia aktywnego)	[REDAKTOWANO]

3.1.2 Wariant podstawowy

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia migalastatem w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 10 pacjentów zarówno w I, jak i II roku analizy.

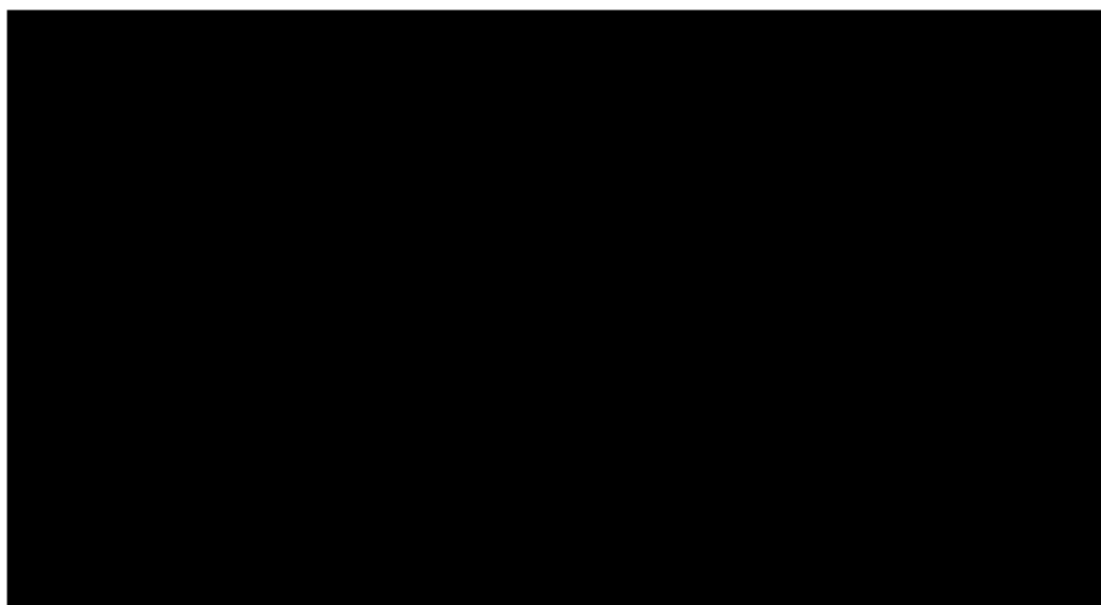
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Szczegółowe wyniki dla scenariusza istniejącego i nowego oraz zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 18. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - porównanie podstawowe.

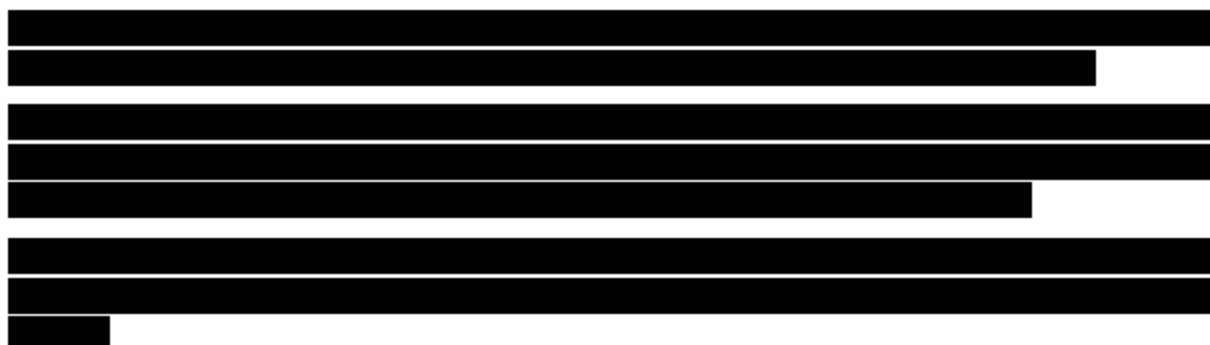
Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty łączne	■	■
Koszt nabycia leków	■	■
Koszt podania leków	■	■
Koszty standardowego monitorowania	■	■
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	■	■
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty łączne	■	■
Koszt nabycia leków	■	■
Koszt podania leków	■	■
Koszty standardowego monitorowania	■	■
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	■	■
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty łączne	■	■
Koszt nabycia leków	■	■
Koszt podania leków	■	■
Koszty standardowego monitorowania	■	■
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	■	■
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■

Ryc. 1. Wyniki analizy dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - porównanie podstawowe.



3.1.3 Wariant minimalny

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia migalastatem w wariantcie minimalnym oszacowano na 8 pacjentów (rocznych terapii) zarówno w I, jak i II roku analizy.



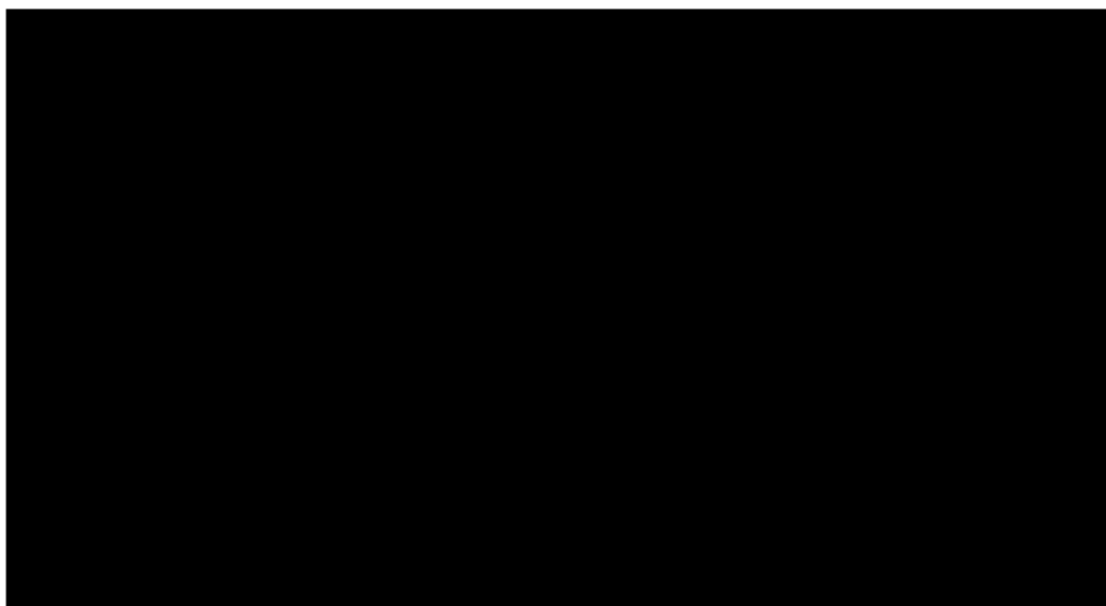
Szczegółowe wyniki dla scenariusza istniejącego i nowego oraz zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 19. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - porównanie podstawowe.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty łączne	■	■
Koszt nabycia leków	■	■
Koszt podania leków	■	■
Koszty standardowego monitorowania	■	■
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	■	■
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty łączne		
Koszt nabycia leków		
Koszt podania leków		
Koszty standardowego monitorowania		
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku		
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty łączne		
Koszt nabycia leków		
Koszt podania leków		
Koszty standardowego monitorowania		
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku		
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		

Ryc. 2. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - porównanie podstawowe.



3.1.4 Wariant maksymalny

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia migalastatem w wariantcie maksymalnym oszacowano na 12 pacjentów (rocznych terapii) zarówno w I, jak i II roku analizy.

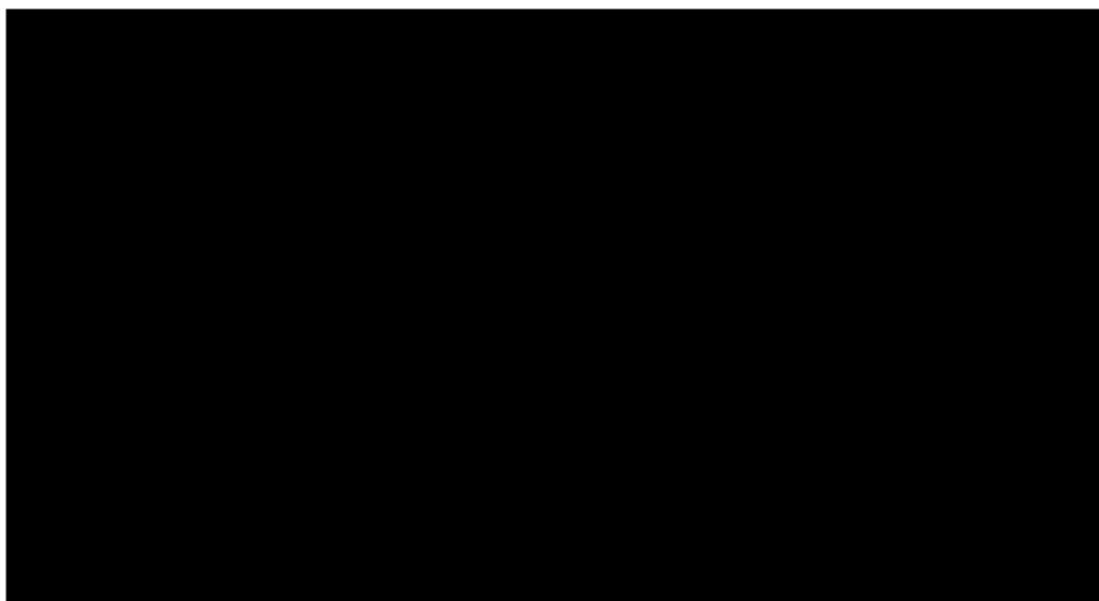


Szczegółowe wyniki dla scenariusza istniejącego i nowego oraz zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - porównanie podstawowe.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty łączne	■	■
Koszt nabycia leków	■	■
Koszt podania leków	■	■
Koszty standardowego monitorowania	■	■
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	■	■
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty łączne	■	■
Koszt nabycia leków	■	■
Koszt podania leków	■	■
Koszty standardowego monitorowania	■	■
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	■	■
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty łączne	■	■
Koszt nabycia leków	■	■
Koszt podania leków	■	■
Koszty standardowego monitorowania	■	■
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	■	■
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■

Ryc. 3. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - porównanie podstawowe.



3.1.5 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 2.7. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania migalastatu w docelowej populacji chorych związane jest z [REDACTED] obciążeniami budżetowymi, a wyniki są bardzo spójne z tymi otrzymanymi w analizie podstawowej.

Tab. 21. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, porównanie podstawowe.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Porównanie dodatkowe (z placebo i ETZ)

3.2.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (Rozporządzenie MZ 2012).

Liczebność docelowej populacji chorych oszacowano na 21 pacjentów, w tym 11 leczonych ETZ (założono finansowanie ETZ w ramach programu lekowego) i 10 nieleczonych aktywnie.

Migalastat aktualnie nie jest finansowany przez NFZ w analizowanym wskazaniu, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiące refundację ceny wnioskowanej technologii wynoszą 0 PLN.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono poniżej.

Tab. 22. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ - porównanie dodatkowe.

Parametr	Wartość
Liczebność pacjentów w populacji docelowej	21
Koszty migalastatu	0 PLN
Koszty aktualnie stosowanego leczenia (ETZ lub brak aktywnego leczenia)	

3.2.2 Wariant podstawowy

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia migalastatem w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 21 pacjentów zarówno w I, jak i II roku analizy.

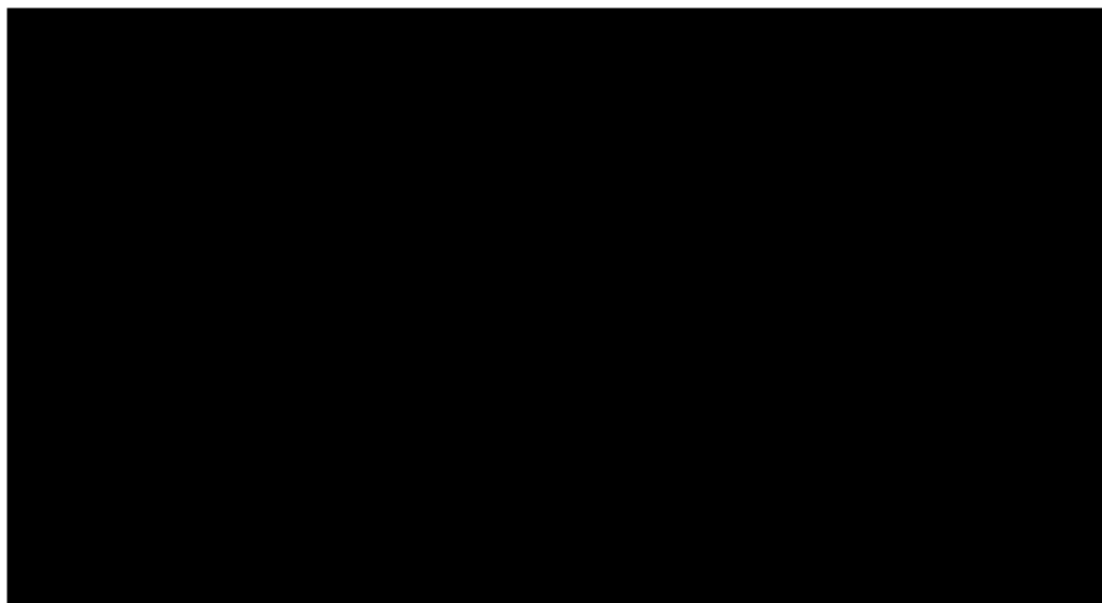
Szczegółowe wyniki dla scenariusza istniejącego i nowego oraz zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - porównanie dodatkowe.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty łącznie		
Koszt nabycia leków		
Koszt podania leków		
Koszty standardowego monitorowania		

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	█
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	█	█
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty łącznie	█	█
Koszt nabycia leków	█	█
Koszt podania leków	█	█
Koszty standardowego monitorowania	█	█
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	█
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	█	█
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty łącznie	█	█
Koszt nabycia leków	█	█
Koszt podania leków	█	█
Koszty standardowego monitorowania	█	█
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	█
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	█	█
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█

Ryc. 4. Wyniki analizy dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - porównanie do datkowe.



3.2.3 Wariant minimalny

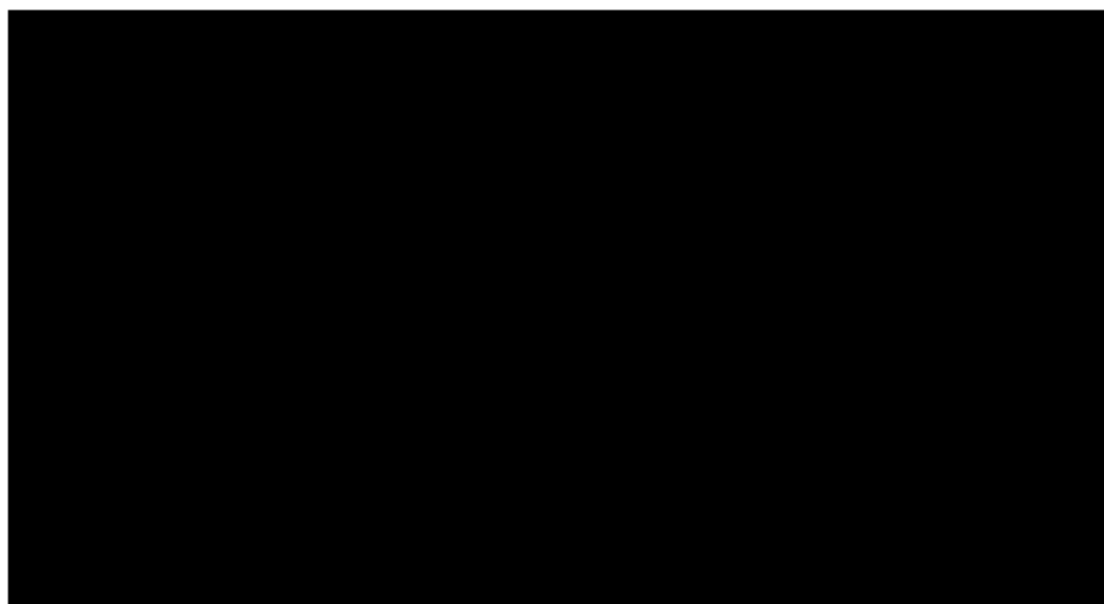
Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia migalastatem w wariantcie minimalnym oszacowano na 17 pacjentów (rocznych terapii) zarówno w I, jak i II roku analizy.

Szczegółowe wyniki dla scenariusza istniejącego i nowego oraz zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 24. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - porównanie dodatkowe.

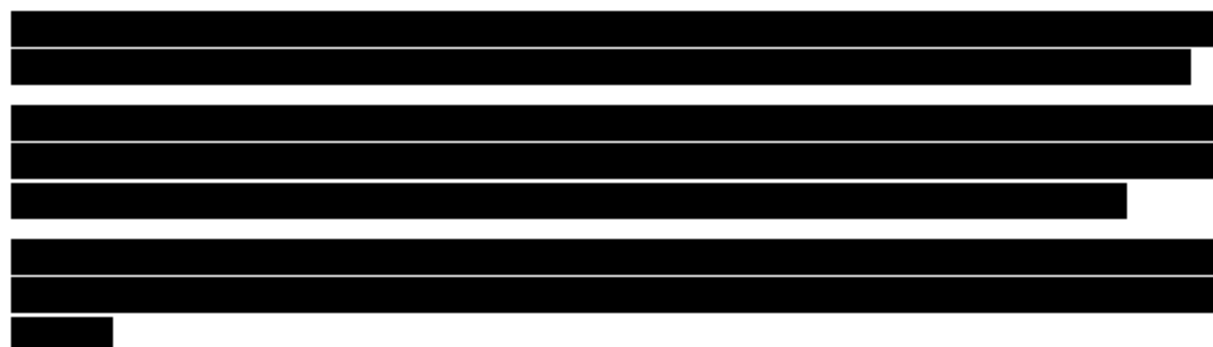
Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty łącznie	████████	████████
Koszt nabycia leków	████████	████████
Koszt podania leków	██████	██████
Koszty standardowego monitorowania	██████	██████
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	████
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty łącznie	████████	████████
Koszt nabycia leków	████████	████████
Koszt podania leków	██████	██████
Koszty standardowego monitorowania	██████	██████
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	████
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty łącznie	████████	████████
Koszt nabycia leków	████████	████████
Koszt podania leków	██████	██████
Koszty standardowego monitorowania	██████	██████
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	████
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	█	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█

Ryc. 5. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - porównanie do datkowe.



3.2.4 Wariant maksymalny

Liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia migalastatem w wariantcie maksymalnym oszacowano na 25 pacjentów (rocznych terapii) zarówno w I, jak i II roku analizy.



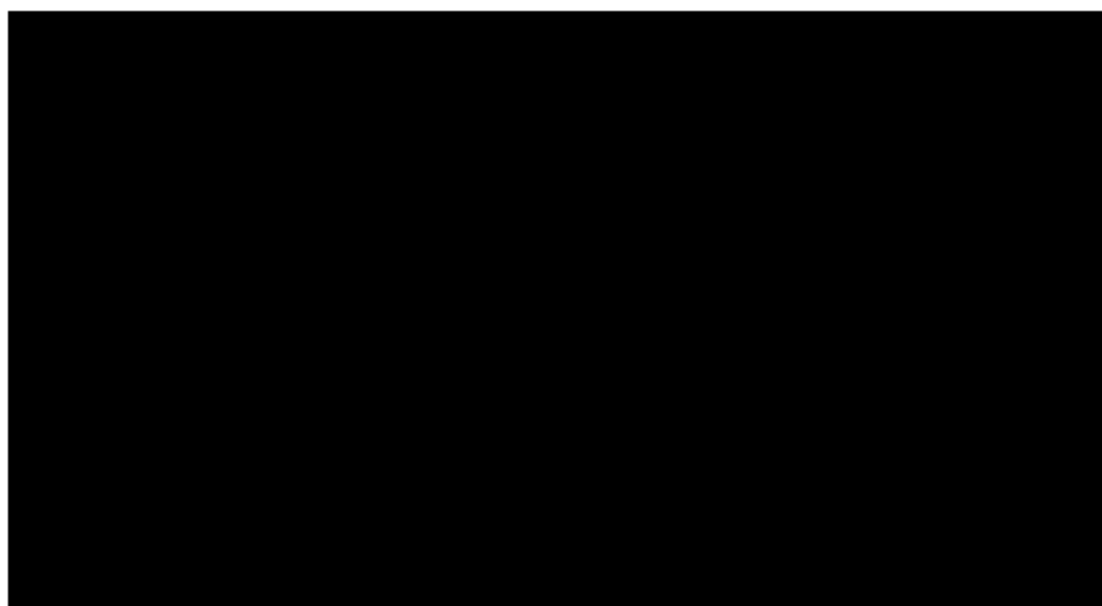
Szczegółowe wyniki dla scenariusza istniejącego i nowego oraz zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 25. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - porównanie do datkowe.

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący, PLN		
Koszty łącznie	████████	████████
Koszt nabycia leków	████████	████████
Koszt podania leków	██████	██████
Koszty standardowego monitorowania	██████	██████
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	████
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	██████	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz nowy, PLN		
Koszty łącznie	████████	████████
Koszt nabycia leków	████████	████████
Koszt podania leków	████	████
Koszty standardowego monitorowania	████	████
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	████
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█
Wyniki inkrementalne, PLN		
Koszty łącznie	████████	████████
Koszt nabycia leków	████████	████████
Koszt podania leków	████	████
Koszty standardowego monitorowania	████	████
Koszty stanów/powiktań w pierwszym roku	█	████
Koszty stanów/powiktań w kolejnych latach	█	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	█	█

Ryc. 6. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - porównanie dodatkowe.



3.2.5 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 2.7. Wyniki poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano poniżej.

W analizie wrażliwości, niezależnie od przedstawionego wariantu, wprowadzenie finansowania migalastatu w docelowej populacji chorych związane jest z ██████████ obciążeniami budżetowymi, a rezultaty analizy wskazują na względną stabilność wyników.

Największy wpływ na wyniki analizy wrażliwości miało przyjęcie

[REDACTED]

Tab. 26. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, porównanie dodatkowe.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 Analiza racjonalizacyjna

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

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania migalastatu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego jest związane z dodatkowymi wydatkami budżetowymi niezależnie od przedstawionego wariantu analizy i analizowanego porównania.

Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazała wzrost kosztów refundacji, w związku z czym przedstawiono analizę racjonalizacyjną (patrz osobny dokument: ██████████). Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, 2018).

5 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania migalastatu wśród dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono osobno wyniki dwóch porównań (podstawowego oraz dodatkowego) skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do liczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania migalastatu w analizowanej populacji chorych;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie migalastatu w analizowanej populacji chorych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W scenariuszu istniejącym i nowym rozpatrujemy tylko chorych, którzy zmieniają terapię na leczenie migalastatem. W przypadku porównania podstawowego na scenariusz istniejący składają się chorzy nieleczeni aktywną terapią (tj. tzw. grupa placebo), którzy w scenariuszu nowym będą leczeni migalastatem. W przypadku porównania dodatkowego na scenariusz istniejący składają się chorzy nieleczeni aktywną terapią (tj. tzw. grupa placebo) oraz chorzy leczeni aktywnie ETZ, którzy w scenariuszu nowym będą leczeni migalastatem. W scenariuszu nowym (w obu porównaniach) wszyscy chorzy leczeni są migalastatem.

Pomimo tego, iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza β) nie jest obecnie refundowana w Polsce, część z pacjentów ma dostęp do tego leczenia w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta. Stąd, w niniejszym dokumencie przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ (w scenariuszu nowym, przy założeniu, że część chorych leczonych obecnie ETZ zmieni terapię). W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z Chorwacji (Chorwacja lista), tj. kraju o zbliżonym produkcie krajowym brutto na osobę (PKB per capita), mając na celu zobrazowanie płatkowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej. Sytuacja ta jest prawdopodobna w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; Zlecenie Ministra Zdrowia, MZ nr 156/2018), a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

Liczebność populacji docelowej określono na podstawie opinii eksperta klinicznego wyrażonej na 73. posiedzeniu senackiej Komisji Zdrowia w dniu 26 czerwca 2018 roku (Komisja Senacka) oraz danych literaturowych przedstawionych w raporcie Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego (SRChF 2018) i publikacji Hughes 2017. W związku ze specyfikacją choroby Fabry'ego (przewlekła choroba sieroca) przyjęto, że liczebność chorych w kolejnych latach analizy jest stała.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 2 kolejnych lat z uwzględnieniem kosztów nabycia i podania substancji czynnych, kosztów standardowego monitorowania, leczenia objawów/powikłań oraz zdarzeń niepożądanych. W związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie pacjent nie partycypuje albo partycypuje w bardzo małym stopniu nie uwzględniono perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

W modelu analizy wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz: Analiza ekonomiczna), m.in. przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Dane kosztowe oparto na wynikach modelu ekonomicznego dla pierwszych 2 lat analizy przy założeniu braku dyskontowania (w związku ze specyfikacją analizy wpływu na budżet) i braku korekty połowy cyklu (w związku z krótkim horyzontem czasowym) - dla placebo i migalastatu stosowanego u chorych wcześniej nieleczonych aktywnie przyjęto koszty z analizy kosztów-użyteczności, a dla ETZ i migalastatu stosowanego u chorych leczonych wcześniej ETZ przyjęto koszty z analizy minimalizacji kosztów (patrz osobny dokument: Analiza ekonomiczna; przyjęte typy techniki analitycznej w analizie ekonomicznej w zależności od analizowanego porównania podyktowane zostały wynikami Analizy klinicznej, patrz: Analiza kliniczna). Takie podejście odzwierciedla rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i pokrywa wszystkie kluczowe parametry i zdarzenia, które wpływają na koszty leczenia chorego (przyjęcie danych kosztowych z analizy ekonomicznej pozwala m.in. na uwzględnienie w danych kosztowych faktu, iż zmieniają się one w związku ze zmianą stanów zdrowia u chorych leczonych i nieleczonych aktywnie oraz w związku z przerywaniem terapii na skutek zgonu chorego). Lepiej opisując przebieg choroby i dając wyniki bliższe rzeczywistym, takie podejście analityczne ma przewagi nad uproszczoną analizą kosztów jednostkowych i długości terapii.

Koszty cyklu wygenerowane w modelu ekonomicznym związane ze scenariuszem istniejącym i scenariuszem nowym uwzględniają naturalny przebieg choroby (progresja, zgony) oraz wszystkie istotne konsekwencje stosowania leków (skuteczność, bezpieczeństwo, długość terapii), tym samym w sposób najbardziej prawdopodobny przybliżają rzeczywiste konsekwencje finansowe.

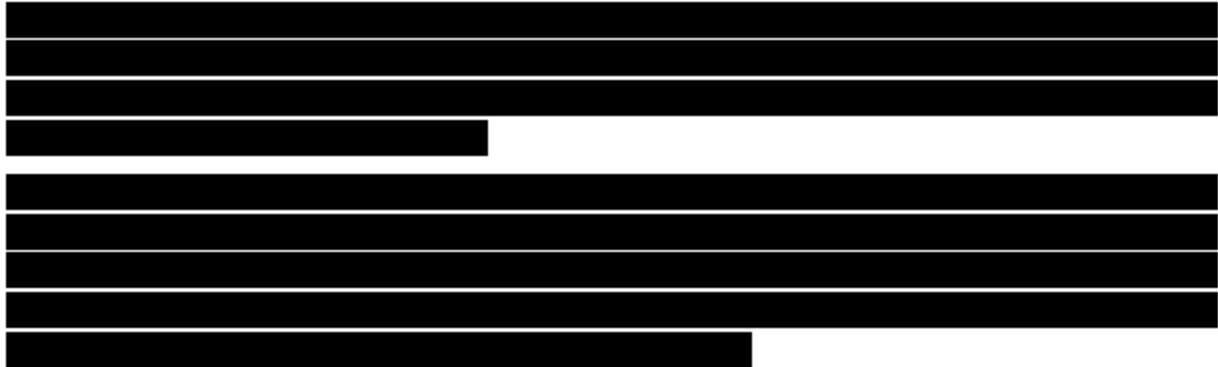
W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Zgodnie z opublikowaną analizą opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego uwzględnienie kosztów pośrednich w związku z utratą produktywności przez chorych wpływa marginalnie na inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (Rombach 2013).

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy. W związku z przyjęciem miesięcznych cykli w analizie wpływu na budżet płatnika, koszty roczne z modelu podzielono przez 12 w celu uwzględnienia ich w niniejszej analizie (założenie upraszczające).

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

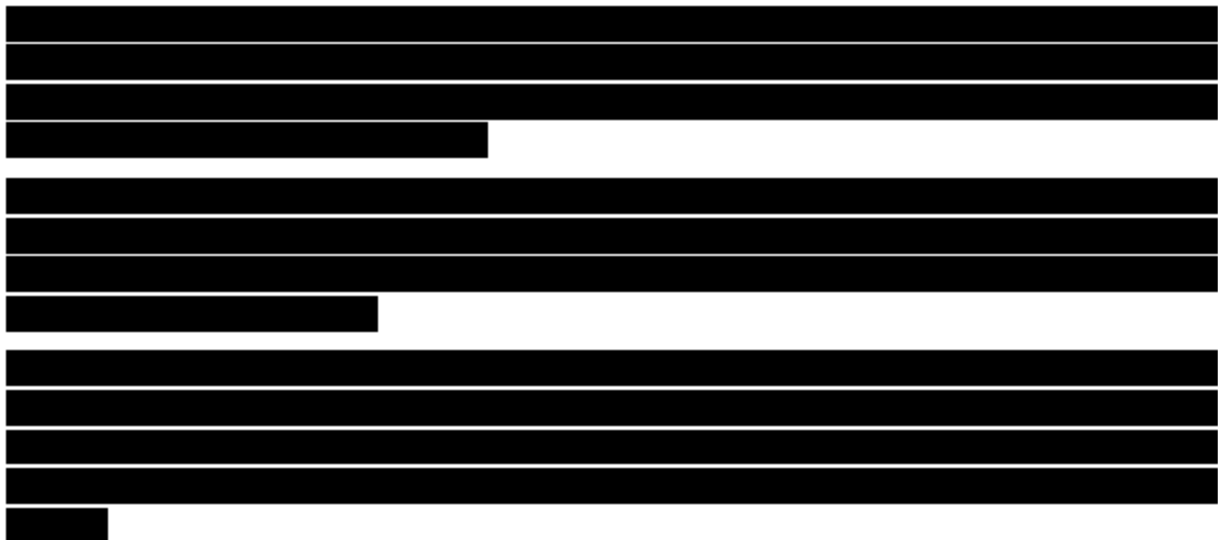
Znaczącą składową kosztów całkowitych terapii w scenariuszu nowym obydwu przeprowadzonych porównań stanowi koszt zakupu migalastatu.

Porównanie podstawowe

The table content is completely redacted with black bars.

W celu określenia wrażliwości wyników w odniesieniu do niepewności głównych parametrów oraz perspektywy analizy przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, których wyniki są bardzo spójne z tymi otrzymanymi w analizie podstawowej.

Porównanie dodatkowe

The table content is completely redacted with black bars.

Należy zaznaczyć, że w przypadku porównania MIG z ETZ istnieją dodatkowe korzyści nieuwzględnione w niniejszej analizie, jak poprawa jakości życia związanego z przyjmowaniem leku doustnie zamiast dożywotniej terapii dożylniej. Leczenie ETZ najprawdopodobniej może być związane z pogorszeniem jakości życia chorych w związku z utratą użyteczności wskutek podania w formie wlewu dożylnego, jak również w związku z utratą użyteczności w następstwie wystąpienia reakcji związanych z infuzją.

Co więcej, podczas leczenia ETZ mogą pojawić się przeciwciała neutralizujące, które, jak wykazano, zmniejszają skuteczność ETZ (Lenders 2018).

Ponadto, zgodnie z wynikami badania ATTRACT u chorych, którzy zmienili leczenie z ETZ na migalastat, wskaźnik masy lewej komory serca (ang. *left ventricular mass index*, LVMI) istotnie zmniejszył się w odniesieniu do wartości początkowej w ramieniu migalastatu, podczas gdy nie zaobserwowano znaczącej zmiany u tych pacjentów, którzy pozostali na ETZ

(Hughes 2017). Rozwój hipertrofii jest ważnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowych, które są główną przyczyną zgonów u pacjentów z chorobą Fabry'ego, pomimo leczenia ETZ. Biorąc pod uwagę główną rolę hipertrofii w kardiomiopatii w przebiegu choroby Fabry'ego i jej wartość prognostyczną jako czynnika ryzyka dla wczesnej umieralności, obniżenie LVMI jest ważną miarą ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą Fabry'ego (Wanner 2018). W przypadku porównania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą wykazano istotną statystycznie przewagę migalastatu w zakresie zwiększenia aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych. Wynik tego punktu końcowego potwierdza mechanizm działania migalastatu, który przywraca aktywność α -galaktozydazy A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów (MIG ChPL). Ponadto, w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy był numerycznie mniejszy w grupie migalastatu niż w grupie enzymatycznej terapii zastępczej (29% vs 44%), jednak nie uzyskał istotności statystycznej. Podobne wyniki osiągnięto analizując oddzielnie zdarzenia nerkowe, sercowe oraz naczyniowo-mózgowe. Częstość występowania tych zdarzeń u pacjentów leczonych migalastatem w fazie przedłużonego badania (30 miesięcy) była podobna do tej obserwowanej w pierwszym etapie badania i wynosiła 32% (patrz Analiza kliniczna).

Wprowadzenie finansowania migalastatu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i zalecanej w rekomendacjach wielu europejskich i światowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), ANMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), HAS (*Haute Autorité De Santé*), G-BA (*Germeinsamer Bundesausschuss*), FDA (*Food and Drug Administration*) i CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

6 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wnioskowane jest finansowanie migalastatu (Galafold®, Amicus Therapeutics) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania leczenia migalastatem (Galafold®) choroby Fabry'ego.

Jak każde leczenie, również terapia migalastatem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla chorego o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie odrębnej grupy limitowej i programu lekowego. Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem migalastatu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego. Stosowanie migalastatu wymaga obecności mutacji wrażliwej na jego działanie. Ustalenie mutacji GLA następuje jednak w ramach standardowej diagnostyki choroby Fabry'ego, zatem w momencie kwalifikacji chorych do leczenia migalastatem mutacja ta jest już znana i nie są wymagane żadne dodatkowe testy genetyczne (NICE 2016). Ponadto, [REDAKTOWANE] niewykonywane w Polsce badanie lizo-Gb3, które, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego wykonywane jest przy kwalifikacji do programu a następnie co 12 miesięcy. Badanie, kosztujące ok. [REDAKTOWANE], dane Wnioskodawcy) [REDAKTOWANE]

Migalastat nie jest obecnie refundowany w Polsce. Wnioskowane jest finansowanie migalastatu w leczeniu pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego w ramach oddzielnego programu lekowego. Obecnie ta grupa pacjentów ma ograniczony dostęp do leczenia ze względu na brak refundowanych substancji w analizowanym wskazaniu.

Poprzez wprowadzenie finansowania leczenia migalastatem choroby Fabry'ego spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej. W porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej, która może być w przyszłości refundowana w Polsce, stosowanie migalastatu wiąże się z brakiem konieczności

inwazyjnych wlewów dożylnych, a tym samym zmniejszeniem liczby pacjentów potrzebujących opieki pielęgniarskiej i poprawą jakości życia.

Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

W aneksie przedstawiono komentarze do obszarów etycznych i społecznych wskazanych w wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

7 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania migalastatu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono osobno wyniki dwóch porównań:

- podstawowego, w którym założono, że chorzy leczeni enzymatyczną terapią zastępczą nie zmieniają terapii, w związku z czym leczenie migalastatem otrzyma jedynie część chorych obecnie nieleczonych aktywnie;
- dodatkowego, w którym założono, że część chorych leczonych ETZ zmieni terapię na migalastat, w związku z czym leczenie migalastatem otrzyma część chorych obecnie nieleczonych aktywnie oraz część chorych obecnie leczonych ETZ;

dla dwóch scenariuszy:

- scenariusza istniejącego, będącego naturalnym punktem odniesienia do leczenia zmian obciążenia budżetu, zakładającego brak finansowania migalastatu w analizowanej populacji chorych;
- scenariusza nowego, zakładającego finansowanie migalastatu w analizowanej populacji chorych w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W scenariuszu istniejącym i nowym rozpatrujemy tylko chorych, którzy zmieniają terapię na leczenie migalastatem. W przypadku porównania podstawowego na scenariusz istniejący składają się chorzy nieleczeni aktywną terapią (tj. tzw. grupa placebo), którzy w scenariuszu nowym będą leczeni migalastatem. W przypadku porównania dodatkowego na scenariusz istniejący składają się chorzy nieleczeni aktywną terapią (tj. tzw. grupa placebo) oraz chorzy leczeni aktywnie enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ), którzy w scenariuszu nowym będą leczeni migalastatem. W scenariuszu nowym (w obu porównaniach) wszyscy chorzy leczeni są migalastatem.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy.

Porównanie podstawowe

- Liczbę chorych spełniających kryteria leczenia w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 10 pacjentów rocznie, zarówno w I, jak i II roku analizy.

The table content is completely redacted with black bars.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 27. Podsumowanie wyników porównania podstawowego z perspektywy NFZ.

	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
– w tym koszt zakupu migalastatu	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] wydatki	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe warianty		
Wariant minimalny – [REDACTED] wydatki	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny – [REDACTED] wydatki	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie dodatkowe

- Liczbę chorych spełniających kryteria leczenia w wariantcie najbardziej prawdopodobnym oszacowano na 21 pacjentów rocznie, zarówno w I, jak i II roku analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 28. Podsumowanie wyników porównania do dodatkowego z perspektywy NFZ.

	I rok	II rok
Wariant podstawowy		
Scenariusz istniejący	██████████	██████████
Scenariusz nowy	██████████	██████████
– w tym koszt zakupu migalastatu	██████████	██████████
██████████ wydatki	██████████	██████████
Pozostałe warianty		
Wariant minimalny – ██████████ wydatki	██████████	██████████
Wariant maksymalny – ██████████ wydatki	██████████	██████████

Finansowanie migalastatu w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu jest związane z ██████████ obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, wynikającymi głównie z kosztów zakupu migalastatu.

██████████ wydatki wiążą się z zapewnieniem dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i dobrej tolerancji, która może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych. Migalastat w leczeniu choroby Fabry'ego jest zalecany w rekomendacjach wielu europejskich i światowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), HAS (*Haute Autorité De Santé*), G-BA (*Germeinsamer Bundesausschuss*), FDA (*Food and Drug Administration*) i CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

8 Aneks

8.1 Aspekty etyczne

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

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

Spodziewana jest korzyść dla dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

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

Tak - w ramach populacji spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego

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

Spodziewana jest korzyść dla wąskiej grupy osób - chorych spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia migalastatem w ramach programu lekowego.

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

Migalastat jest lekiem przeznaczonym dla dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego – pacjentów, którzy nie mają obecnie w Polsce dostępu do żadnej refundowanej terapii.

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

Migalastat jest lekiem przeznaczonym dla dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzoną chorobą Fabry'ego z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego – pacjentów, którzy nie mają obecnie w Polsce dostępu do żadnej refundowanej terapii.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

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

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów, wynikający z dostępu do nowoczesnej opcji terapeutycznej.

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

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

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

Nie zidentyfikowano regulacji prawnych wymagających zmian.*

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

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

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

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

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

* wprowadzenie finansowania migalastatu w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia wymaga utworzenia takiego programu oraz nowej grupy limitowej.

8.2 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

Tab. 29. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	2.1.1	
	docelowej, wskazanej we wniosku,	2.1.2	
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	0	
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	2.1.4	
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	3.1.1; 3.2.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	3.1.2; 3.1.3; 3.1.4; 3.2.2; 3.2.3; 3.2.4	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	3.1.2; 3.1.3; 3.1.4; 3.2.2; 3.2.3; 3.2.4	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	3.1.2; 3.1.3; 3.1.4; 3.2.2; 3.2.3; 3.2.4	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	3.1.3; 3.1.4; 3.2.3; 3.2.4	

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	2.1; 0	
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	0	
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	2.4	
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	2.1; 3	
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	2.1; 3.1.3; 3.1.4; 3.2.3; 3.2.4	
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	█	█
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	█	
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2.2	
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	Tak

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

Spis rysunków

Ryc. 1. Wyniki analizy dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - porównanie podstawowe.....	34
Ryc. 2. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - porównanie podstawowe.....	35
Ryc. 3. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - porównanie podstawowe.....	37
Ryc. 4. Wyniki analizy dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - porównanie dodatkowe.....	39
Ryc. 5. Wyniki analizy dla wariantu minimalnego - porównanie dodatkowe.....	41
Ryc. 6. Wyniki analizy dla wariantu maksymalnego - porównanie dodatkowe.....	42

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wpływu na system ochrony zdrowia wg schematu PICO.....	10
Tab. 2. Prognozowana liczba chorych leczonych migalastatem w I i II roku finansowania.	14
Tab. 3. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji dla migalastatu.	15
Tab. 4. Liczebność populacji w poszczególnych porównaniach uwzględnionych w analizie.	19
Tab. 5. Koszty jednostkowe migalastatu.	20
Tab. 6. Koszt miesięczny nabycia migalastatu.*	21
Tab. 7. Koszt miesięczny podania migalastatu.*	21
Tab. 8. Koszty jednostkowe ETZ.....	23
Tab. 9. Koszty ETZ - koszt na pacjenta.*	23
Tab. 10. Koszty roczne podania ETZ.	24
Tab. 11. Koszty standardowego monitorowania.	26
Tab. 12. Koszty w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia.	27
Tab. 13. Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia.	28
Tab. 14. Koszty miesięczne leczenia zdarzeń niepożądanych.....	29
Tab. 15. Zestawienie kosztów wchodzących do modelu.	29
Tab. 16. Warianty analizy wrażliwości.	31
Tab. 17. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ - porównanie podstawowe.	32
Tab. 18. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - porównanie podstawowe.....	33
Tab. 19. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - porównanie podstawowe.....	34
Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - porównanie podstawowe.....	36
Tab. 21. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, porównanie podstawowe.	37
Tab. 22. Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ - porównanie dodatkowe.	38
Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego) - porównanie dodatkowe.....	38
Tab. 24. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - porównanie dodatkowe.	40
Tab. 25. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - porównanie dodatkowe.	41
Tab. 26. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości, porównanie dodatkowe.....	43
Tab. 27. Podsumowanie wyników porównania podstawowego z perspektywy NFZ.	52

Tab. 28. Podsumowanie wyników porównania dodatkowego z perspektywy NFZ.	53
Tab. 29. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).	56

Bibliografia

- Analiza ekonomiczna** ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2018.
- Analiza kliniczna** ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2018.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Chorwacja lista** Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- ChPL agalyzada α** Charakterystyka Produktu Leczniczego Replagal®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf [dostęp: 21.08.2018 r.]
- ChPL agalyzada β** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf [dostęp: 21.08.2018 r.]
- FOS 2016** Fabry Outcome Survey. Annual Report 2016. Reporting Period: 17-04-2001 to 05-01-2017; <http://www.fabrynetwork.org/wp-content/uploads/2017/11/FOS-Patient-Report-2016-Final.pdf> [dostęp: 21.08.2018 r.]
- GUS inflacja** Główny Urząd Statystyczny, Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja), <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Hughes 2017** Hughes D, Nicholls K, Shankar S.P. et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study; *J Med Genet*; 2017; 54: 288 - 296.
- Indeks Leków MP** Indeks Leków Medycyny Praktycznej, <https://indeks.mp.pl/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Komisja Senacka** Stenogram z 73. posiedzenia senackiej Komisji Zdrowie z dnia 26 czerwca 2018 r.; <https://www.senat.gov.pl/prace/komisje-senackie/przebieg,7789,1.html> [dostęp: 28.08.2018 r.]
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Kontraktowanie NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Lenders 2018** Lenders M, Brand E. Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Aug 9. pii: ASN.2018030329. doi: 10.1681/ASN.2018030329.
- MIG ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Galafold®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf [dostęp: 21.08.2018 r.]

NBP kursy	NBP Kursy średnie walut obcych - tabela A, Tabela nr 139/A/NBP/2018 z miesięczny kurs wymiany za sierpień, http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html [dostęp: 18.09.2018 r.]
NFZ recepty	Narodowy Fundusz Zdrowia. Ogólne zasady wystawiania recept. http://www.nfz-warszawa.pl/dla-swiaadczeniodawcow/recepty-leki-apteki/informacje-ogolne/ogolne-zasady-wystawiania-recept/ [stan na 25.01.2018 r.].
NHS patient website	NHS. https://www.nhs.uk/conditions/
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Highly Specialised Technology Evaluation. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]. Evaluation Report, https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers [dostęp: 13.08.2018 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r., https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2018 [dostęp 18.09.2018 r.]
Rombach 2013	Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2013 Feb 19;8:29. doi: 10.1186/1750-1172-8-29.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
SRChF 2018	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce; Warszawa; 2018; http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport_Sytuacja_chorych_na_chorob%C4%99_Fabryego_w_Polsce.pdf [dostęp: 21.08.2018 r.]
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ [dostęp: 18.09.2018 r.]
Wanner 2018	Wanner C., Arad M., Baron R. et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease; <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> ; 2018; epub ahead of print.
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia, Zarządzenia Prezesa. Zarządzenia Prezesa NFZ, http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 18.09.2018 r.]
Zlecenia MZ	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna [dostęp: 18.09.2018 r.]
Zlecenie MZ nr 156/2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenie 156/2018. http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5672-156-2018-zlc [dostęp: 13.08.2018 r.]