

INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy **AJOVY®**
(**fremanezumab**) w leczeniu
profilaktycznym migreny

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

– analiza wpływu na
system ochrony zdrowia

Kraków,

SPIS TREŚCI

.....	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	8
1.1. CEL ANALIZY	8
1.2. WNIOSKOWANE WARUNKI OBJĘCIA REFUNDACJĄ PRODUKTU LECZNICZEGO AJOVY®	8
1.3. GRUPA LIMITOWA DLA PRODUKTU LECZNICZEGO AJOVY®	9
1.4. METODYKA I ZAŁOŻENIA	9
1.4.1. POPULACJA.....	9
1.4.2. PERSPEKTYWA.....	10
1.4.3. HORYZONT CZASOWY.....	10
1.4.4. ŹRÓDŁA DANYCH.....	11
1.4.5. PORÓWNYWANE SCENARIUSZE	11
1.4.6. FORMA PRZESTAWIENIA WYNIKÓW	11
1.4.7. DYSKONTOWANIE	11
1.4.8. WSPÓŁCZYNNIK <i>COMPLIANCE</i>	12
1.4.9. KALKULATOR	12
1.5. OSZACOWANIE POPULACJI	12
1.5.1. POPULACJA PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA 12	
1.5.2. POPULACJA DOCELOWA, WSKAZANA WE WNIOSKU O REFUNDACJĘ	13
1.5.3. POPULACJA, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA	16
1.5.4. OSZACOWANIE LICZEBNOŚCI POPULACJI – ZESTAWIENIE	16
1.6. UDZIAŁY W RYNKU	17
1.6.1. UDZIAŁY W RYNKU – SCENARIUSZ „ISTNIEJĄCY”	17
1.6.2. UDZIAŁY W RYNKU – SCENARIUSZ „NOWY”	17
1.7. KOSZTY	20
1.7.1. KOSZT PRODUKTU LECZNICZEGO AJOVY®	21
1.7.2. POZOSTAŁE KOSZTY ZWIĄZANE Z REALIZACJĄ PROGRAMU LEKOWEGO	22
1.7.3. POZOSTAŁE KOSZTY W MODELU	22
1.7.4. ZUŻYCIE ZASOBÓW.....	23

1.8.	WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	23
1.8.1.	LICZBA PACJENTÓW W PORÓWNYWANYCH SCENARIUSZACH	23
1.8.2.	ANALIZA PODSTAWOWA: WARIANT UWZGLĘDNIAJĄCY INSTRUMENTY DZIELENIA RYZYKA ROZLICZANE PRZEZ NFZ.....	25
1.8.1.	ANALIZA PODSTAWOWA: WARIANT BEZ INSTRUMENTÓW DZIELENIA RYZYKA	27
1.8.2.	ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	29
1.8.3.	AKTUALNE ROCZNE WYDATKI PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	35
1.8.4.	ANALIZA RACJONALIZACYJNA.....	35
1.9.	OGRANICZENIA I DYSKUSJA	35
1.10.	ASPEKTY ETYCZNE, SPOŁECZNE, PRAWNE, WPŁYW NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	36
1.11.	WYNIKI I WNIOSKI KOŃCOWE	38
2.	ZAŁĄCZNIKI	40
2.1.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA DANYCH EPIDEMIOLOGICZNYCH	40
2.1.1.	METODYKA WYSZUKIWANIA.....	40
2.1.2.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA.....	40
2.1.1.	ZIDENTYFIKOWANE PUBLIKACJE.....	40
3.	PIŚMIENNICTWO	42
4.	SPIS TABEL	44
5.	SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW	45

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------

[redacted]

[redacted]	[redacted]
------------	------------

[redacted]	[redacted]
------------	------------

[redacted]	[redacted]
------------	------------

[redacted]	[redacted]
------------	------------

[redacted]

[redacted]

[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CGRP	Peptyd pochodny genu kalcytoniny (ang. <i>Calcitonin gene-related peptide</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
■	■
■	■
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
RSS	Instrument Dzielenia Ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLR	Wykaz Leków Refundowanych

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii fremanezumabem podawanym w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY®) w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted]

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dla trzyletniego horyzontu czasowego (okres 09.2020-08.2023). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego nie uwzględniono perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent).

Populację docelową w proponowanym programie lekowym [20] stanowią pacjenci [redacted]

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- Scenariusz „istniejący”, obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy AJOVY® nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji w ramach programu lekowego (wykaz B) we wnioskowanym wskazaniu).
- Scenariusz „nowy”, w którym od września 2020 roku produkt leczniczy AJOVY® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted]

[redacted] w ramach nowego programu lekowego.

W analizie wpływu na budżet dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano łączne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (fremanezumab) oraz różnicę kosztów całkowitych dla sytuacji odpowiadających założeniom obu analizowanych scenariuszy (koszt inkrementalny).

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

Wyniki analizy

W przypadku wprowadzenia refundacji fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted] w ramach programu lekowego, uwzględniając wnioskowany instrument dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu o:

[redacted]

W wariantcie bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w przypadku wprowadzenia refundacji fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted] w ramach programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu o:

[redacted]

Analiza wpływu na budżet została przygotowana dla 3-letniego horyzontu czasowego, przy czym należy zauważyć, że zgodnie z ustawą refundacyjną wydanie pierwszej decyzji o objęciu refundacją dotyczy 2-letniego horyzontu czasowego. Warunki refundacyjne proponowane przez Teva dotyczyć będą dwóch lat, co z perspektywy NFZ w analizowanym okresie daje łączne wydatki [redacted] w przypadku wydania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Wnioski końcowe

Migrena jest przewlekłą, ujawniającą się okresowo chorobą charakteryzującą się nawracającym, silnym, pulsującym bólem głowy, któremu towarzyszą objawy autonomiczne pod postacią nudności, wymiotów, nadwrażliwości na hałas i światło. Między napadami bólu nie pojawiają się żadne dolegliwości. Choroba występuje przez większą część życia, ze zmienną indywidualną częstotliwością. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomiczne, napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki. Celem leczenia profilaktycznego jest redukcja częstości, nasilenia, czasu trwania napadów oraz niesprawności będącej ich konsekwencją.

Obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego przedstawionym w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku AJOVY® [2], „wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych, co prowadzi do powstawania bólów głowy z odbicia”.

[redacted]

[redacted] Wszystkie wytyczne wymieniają fremanezumab jako jedną z dostępnych opcji w ostatniej linii leczenia.

Zgodnie z wnioskiem o refundację fremanezumab powinien być podawany u pacjentów [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Utworzenie programu lekowego dla chorych z migreną [redacted] pozwoliłoby odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne, którzy aktualnie nie mają dostępu do finansowanych opcji terapeutycznych. Fremanezumab ze względu na schemat podawania (raz w miesiącu lub raz na kwartał) pozytywnie wpłynie na komfort leczenia profilaktycznego pacjenta, w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, poprawi jakość życia leczonych pacjentów oraz zmniejszy wykluczenie pacjenta z życia społecznego z powodu choroby jednocześnie wpływając na zmniejszenie kosztów społecznych związanych z chorobą.

1. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

1.1. Cel analizy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii fremanezumabem podawanym w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY®) w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted]

Raport został przeprowadzony na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu to wrzesień 2020 roku.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab)

Element informacji o produkcie	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	AJOVY®
Nazwa międzynarodowa ¹	Fremanezumab
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	1 ampułko-strzykawka zawierająca 1,5 ml roztworu
EAN	05909991396497
Wnioskowane wskazanie	[redacted]
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ³
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa ²
Cena zbytu netto ¹ [PLN]	[redacted]
Instrument dzielenia ryzyka ¹	[redacted]

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego AJOVY®

² Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego AJOVY® przedstawiono w rozdziale 1.3.

³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [24] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

1.3. Grupa limitowa dla produktu leczniczego AJOVY®

Fremanezumab nie podlega aktualnie finansowaniu ze środków publicznych w Polsce [18]. Zgodnie z art. 15 ust.2 ustawy refundacyjnej [24] „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; 2) podobnej skuteczności. Dopuszcza się tworzenie: 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny; 2) wspólnej grupy limitowej, w przypadku gdy podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny uzyskiwany jest pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Z uwagi na brak podobnych produktów leczniczych na wykazie leków refundowanych (WLR) stosowanych w analizowanym wskazaniu, lek AJOVY® kwalifikuje się do nowej grupy limitowej.

1.4. Metodyka i założenia

Analizę przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie wymagań minimalnych, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [21] (zwanym dalej Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych) oraz zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [1] (zwanymi dalej Wytycznymi AOTMiT).

W analizie dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego oszacowano wpływ na roczne wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) wprowadzenia refundacji fremanezumabu. Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych. Obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel, dołączonym do niniejszego dokumentu.

1.4.1. Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego AJOVY® [5] jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

Populację docelową w proponowanym programie lekowym [20] stanowią [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Populacja docelowa w niniejszej analizie odpowiada populacji zdefiniowanej we wniosku o refundację. Szczegółowy opis oszacowania populacji zamieszczono w rozdziale 1.5.

1.4.2. Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Substancje lecznicze stosowane w ramach programów lekowych wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie, dlatego pominięto perspektywę wspólną (płatnik publiczny + pacjent).

Przyjęta perspektywa jest zgodna z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [21].

1.4.3. Horyzont czasowy

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

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego [redacted] [redacted] analizę wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia refundacji fremanezumabu przeprowadzono dla trzyletniego horyzontu czasowego, przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 września 2020 roku.

W przypadku wprowadzenia leku AJOVY® na WLR w ramach programu lekowego lekarze będą postrzegać fremanezumab, jako lek „nowej szansy” dla analizowanej populacji docelowej i w pierwszej kolejności będą kierować pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL na terapię tym produktem, szczególnie, że [redacted]
[redacted]

Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym wydaje się stwierdzenie, że stan równowagi po wprowadzeniu na WLR ustali się w zakładanym horyzoncie czasowym. [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] Z tego względu 3-letni, szerszy horyzont czasowy wydaje się być odpowiedni. Proponowany w analizie przedział czasowy jest zatem wystarczający do przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją fremanezumabu.

Analiza wpływu na budżet została przygotowana dla 3-letniego horyzontu czasowego, przy czym należy zauważyć, że zgodnie z ustawą refundacyjną wydanie pierwszej decyzji o objęciu refundacją dotyczy 2-letniego horyzontu czasowego. Warunki refundacyjne proponowane przez Teva dotyczyć będą dwóch lat.

1.4.4. Źródła danych

W analizie wykorzystano:

- Źródła danych populacyjnych: dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości na migrenę [22], opinia ekspertów klinicznych ([REDACTED]
[REDACTED]
[19], raport AOTMiT opracowany na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY® [2], dane Wnioskodawcy (liczba pacjentów obecnie leczonych fremanezumabem).
- Źródła danych kosztowych: dane Wnioskodawcy (cena produktu leczniczego zawierającego fremanezumab), taryfikatory NFZ, badania kliniczne (zużycie zasobów).

1.4.5. Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- Scenariusz „istniejący”, obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy AJOVY® nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji w ramach programu lekowego (wykaz B) we wnioskowanym wskazaniu).
- Scenariusz „nowy”, w którym od września 2020 roku produkt leczniczy AJOVY® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] w ramach nowego programu lekowego.

1.4.6. Forma przedstawienia wyników

Dla każdego z poszczególnych lat horyzontu czasowego przedstawiono najbardziej prawdopodobną różnicę pomiędzy kosztem scenariusza „nowego” i kosztem scenariusza „istniejącego”, tj. koszt inkrementalny. W kosztach scenariuszy oraz w koszcie inkrementalnym wyszczególniono składową wydatków stanowiących refundację ceny wnioskowanej technologii. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym scenariuszy minimalnego i maksymalnego (przyjęte założenia zaprezentowano w rozdziale 1.8.2).

1.4.7. Dyskontowanie

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

1.4.8. Współczynnik *compliance*

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania fremanezumabu (co miesiąc lub co kwartał) oraz fakt, że lek AJOVY® należy stosować w ramach PL, który jest odpowiednio monitorowany, nie ma podstaw by twierdzić, że współczynnik ten jest znacząco niższy.

1.4.9. Kalkulator

Dokument elektroniczny plik *BIA_AJOVY.xlsm* umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji w wyniku, których uzyskano oszacowania w niniejszej analizie, zwany kalkulatorem, został wykonany w arkuszu kalkulacyjnym Excel należącym do pakietu Microsoft® Office.

W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.5. Oszacowanie populacji

Dane epidemiologiczne

Migrenę zalicza się do najczęstszych chorób układu nerwowego i zarazem jedną z najczęstszych przewlekłych przypadłości człowieka. Biorąc pod uwagę, iż bóle głowy są powszechnym problemem wśród osób dorosłych przeprowadzane są badania, zarówno nad jej rozpowszechnieniem, jak i zapadalnością. W Polsce przeprowadzono jak dotąd nieliczne badania epidemiologiczne poświęcone migrenie. W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano publikację dotyczącą wybranych danych epidemiologicznych występowania migreny w Polsce (Stępień 2003 [22]). Celem prezentowanego badania było ustalenie częstości występowania migreny w populacji polskiej. Występowanie migreny odnotowano u 177 osób, co wskazuje na występowanie migreny u **10%** populacji polskiej. Wyniki prezentowanego badania są zbieżne z danymi obserwowanymi w krajach Europy Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych (szczegóły przedstawiono w załączniku 2.1.1).

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

Populację obejmującą pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana oszacowano w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego AJOVY® [5], zgodnie z którą fremanezumab jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

Na podstawie publikacji *Stępień 2003* [22], raportu AOTMiT opracowanego na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY® [2] oraz informacji uzyskanych w ramach badania ankietowego [10] przyjęto, że migrena występuje u 10% polskiej populacji. Wielkość populacji Polski [REDACTED] skalkulowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS, Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015-2050 [9]). [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 2. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia (AJOVY®) może być zastosowana

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Komentarz/źródło
Liczba osób dorosłych (>18 r. ż) w Polsce (2020 rok)	31 068 255	-	GUS [9]
Chorobowość na migrenę	10%	-	Stępień 2003 [22], raport AOTMiT [2], badanie ankietowe [10]
Liczba osób z migreną (>18 r. ż)	3 106 826	31 068 255 × 10%	Kalkulacja własna
Odsetek osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu	[REDACTED]	-	Opinia ekspertów klinicznych [10]
Liczba osób z migreną (>18 r. ż), u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu	[REDACTED]	[REDACTED]	Kalkulacja własna

Całkowita wielkość populacji, w której fremanezumab może zostać zastosowany wynosi około [REDACTED]

1.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

Wielkość populacji docelowej została oszacowana z wykorzystaniem danych epidemiologicznych dotyczących występowania migreny w polskiej populacji na podstawie publikacji *Stępień 2003* [22], w oparciu o wskazania polskich ekspertów klinicznych udzielonych w ramach badania ankietowego dotyczącego zastosowania fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED] w ramach programu lekowego [10], [REDACTED] raportu AOTMiT opracowanego na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY® [2] oraz danych GUS dotyczących prognozowanej wielkości populacji polskiej [REDACTED]

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla fremanezumabu populację docelową w proponowanym programie lekowym [20] stanowią [REDACTED]

Oszacowania liczby osób z migreną dokonano w następujący sposób:

- Kalkulacja populacji polskiej [REDACTED] w 2020 roku na podstawie danych GUS [9].
- Migrena występuje u 10% polskiej populacji [2, 10, 22].

Przyjmując powyższe wartości skalkulowano liczbę osób [REDACTED] z migreną potwierdzoną przez lekarza neurologa leczonych doraźnie i profilaktycznie.

Tabela 3. Kalkulacja liczby osób [REDACTED]

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Komentarz/źródło
Populacja osób (2020 rok)	[REDACTED]	-	GUS [9]
Chorobowość na migrenę	10%	-	Stępień 2003 [22], raport AOTMiT [2], badanie ankietowe [10]
Liczba osób z migreną [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Kalkulacja własna
Odsetek chorych z potwierdzoną przez neurologa diagnozą	[REDACTED]		Opinia ekspertów klinicznych [10]
Osoby z potwierdzoną migreną przez neurologa [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Kalkulacja własna

Parametr	Wartość		Sposób kalkulacji	Komentarz/źródło
	[REDACTED]	[REDACTED]		
Podział chorych z migreną	[REDACTED]	[REDACTED]	-	[REDACTED]
Osoby z potwierdzoną przez neurologa migreną [REDACTED]	368 936	[REDACTED]	[REDACTED]	Kalkulacja własna
Odsetek chorych leczonych profilaktycznie i doraźnie	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
Osoby z potwierdzoną przez neurologa migreną [REDACTED] leczone profilaktycznie i doraźnie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Kalkulacja własna

Na podstawie powyższych danych skalkulowano, że liczba osób [REDACTED] z migreną potwierdzoną przez lekarza neurologa leczona profilaktycznie i doraźnie wynosi [REDACTED]

Skalkulowane powyżej wartości są odmienne z danymi przedstawionymi w raporcie AOTMiT opracowanym na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY® [2], w którym przedstawiono dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018. Według przedstawionych danych ze świadczeń zdrowotnych korzysta średnio 93 tys. osób z migreną rocznie. Liczba ta jest mniejsza niż zaprezentowana w powyższej tabeli. Analitycy AOTMiT słusznie zauważyli, że tej wartości nie należy traktować jako liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek AJOVY® w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji, z uwagi na umiejscowienie fremanezumabu w terapii profilaktycznej migreny, jako ostatnia dostępna linia leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe do dalszych kalkulacji populacji docelowej wykorzystano dane NFZ tj. 93 000 osób czyli liczbę osób z migreną korzystających ze świadczeń zdrowotnych wg NFZ.

Kalkulacji populacji docelowej dokonano w następujący sposób:

- Liczba osób z migreną korzystających ze świadczeń zdrowotnych (wg NFZ) wynosi 93 000 [2].

[redacted]

- Odsetki chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dla fremanezumabu określono na podstawie badania ankietowego. Szczegółowe dane przedstawiono w referencji dołączonej do piśmiennictwa.

Tabela 4. Kalkulacja populacji docelowej

Parametr	Wartość		Sposób kalkulacji	Komentarz/źródło
	[redacted]	[redacted]		
Liczba osób z migreną korzystających ze świadczeń zdrowotnych (wg NFZ)	[redacted]	93 000	[redacted]	Dane NFZ, AOTMiT [2]
Podział chorych z migreną	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba osób z migreną korzystających ze świadczeń zdrowotnych (wg NFZ)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Kalkulacja własna
Kryteria kwalifikacji do proponowanego PL				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych [10]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych [10]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych [10]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych [10]
Populacja docelowa kwalifikująca się do programu lekowego dla fremanezumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Kalkulacja własna

Na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych uzyskanych w ramach badania ankietowego skalkulowano, że populacja kwalifikująca się do programu lekowego dla fremanezumabu [redacted]

[redacted]

Tabela 5. Populacja docelowa – scenariusze skrajne

Populacja docelowa kwalifikująca się do programu lekowego dla fremanezumabu	Wartość			Komentarz/źródło
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Dane NFZ [2], opinia ekspertów klinicznych [10]
Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych [10]
Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych [10]

1.5.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Aktualnie produkt AJOVY® nie jest refundowany w Polsce [18], a zgodnie z informacjami otrzymanymi od Wnioskodawcy AJOVY® [redacted]

Tabela 6. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Interwencja	Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana
Produkt leczniczy AJOVY® (fremanezumab)	[redacted]

1.5.4. Oszacowanie liczebności populacji – zestawienie

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego AJOVY® [5]):
 - w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

- docelowej, wskazanej we wniosku:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 7. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Wariant	Liczba pacjentów
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[redacted]
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	[redacted]
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]

1.6. Udziały w rynku

Fremanezumab jest lekiem nowej szansy dla pacjentów, [redacted]

Ponieważ aktualnie nie ma refundowanego komparatora dla fremanezumabu, który byłby finansowany w leczeniu profilaktycznym [redacted], założono, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji będą kandydatami do nowego programu lekowego.

Założono, że kształt analizowanego rynku będzie względnie stabilny. [redacted]

1.6.1. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

W scenariuszu „istniejącym” założono, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej (tj. wszyscy pacjenci kwalifikujący się do proponowanego PL) nie będą stosować leczenia profilaktycznego [redacted]. W tej grupie chorych stosowana jest tzw. najlepsza terapia wspomagająca (BSC, ang. *best supportive care*), polegająca na podawaniu leków doraźnych w przypadku ostrych napadów migreny. Zgodnie z polskimi rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi postępowania w migrenie w nasilonych napadach migreny stosuje się preparaty zawierające ergotaminę lub leki z grupy tryptanów [6]. Ponieważ ergotamina i jej pochodne wykazują mniejszą skuteczność niż tryptany preparaty zawierające ergotaminę są stosowane coraz rzadziej. Lekami z wyboru są zatem tryptany, które do tej pory nie znalazły się na WLR.

Tabela 8. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”

Terapia	Udziały w rynku
PLC+BSC	100%
Fremanezumab+BSC	0%

W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono tylko tych chorych, którzy w przypadku zaistnienia scenariusza „nowego”, znajdowałiby się w programie lekowym. Nie uwzględniono pozostałych chorych, którzy w obu scenariuszach otrzymują leczenie wspomagające – w scenariuszu „nowym” będą to chorzy z populacji docelowej (którzy jeszcze nie rozpoczęli leczenia fremanezumabem).

1.6.2. Udziały w rynku – scenariusz „nowy”

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że fremanezumab stanowi lek o udowodnionej skuteczności klinicznej [15]. Ponadto działania niepożądane występują rzadko, zwykle nie są ciężkie, a ich częstość

występowania jest porównywalna z obserwowaną w przypadku placebo [15]. Produkt AJOVY® zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, podobnie jak inne przeciwciała monoklonalne anti-CGRP jest wskazany do stosowania w ostatniej linii leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej i przewlekłej [2]. Biorąc pod uwagę korzyści terapeutyczne, lekarze będą chcieli kierować swoich pacjentów na terapię fremanezumabem w ramach proponowanego programu lekowego. [redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Ponieważ oceniana interwencja ma być dostępna w ramach programu lekowego, wzięto pod uwagę stopień wdrażania nowej technologii w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. Nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do PL zostaną włączeni w pierwszym roku refundacji. Na podstawie informacji uzyskanych z badania ankietowego [10] w analizie wpływu na budżet przyjęto, że docelowy udział fremanezumabu [redacted] [redacted] jako okres początkowy przyjęto 09.2020 roku (zakładany termin obowiązywania decyzji refundacyjnej to 1 września 2020 roku), natomiast jako okres końcowy 08.2023 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono tempo włączania pacjentów do programu lekowego w oparciu o wyniki badania ankietowego [10] w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

Tabela 10. Tempo włączania pacjentów do programu lekowego

Rok refundacji	Przedział czasowy	Tempo włączania pacjentów do programu lekowego
1 rok refundacji	09.2020-08-2021	[redacted]
2 rok refundacji	09.2021-08-2022	[redacted]
3 rok refundacji	09.2022-08-2023	[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono podział populacji docelowej z uwzględnieniem tempa włączania pacjentów do proponowanego programu lekowego określonego na podstawie opinii ekspertów medycznych [10].

Tabela 11. Populacja docelowa uwzględniająca tempo włączania pacjentów do programu lekowego

Rok refundacji	Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu w kolejnych latach	
1 rok refundacji	[redacted]	[redacted]
2 rok refundacji	[redacted]	[redacted]
3 rok refundacji	[redacted]	[redacted]
	Łącznie	[redacted]

Na podstawie powyższych wartości skalkulowano poziom docelowy pacjentów w podziale na kwartały z wykorzystaniem funkcji liniowej (szczegóły kalkulacji przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania, plik *BIA_AJOVY.xlsm*). W ramach analizy wrażliwości testowano także alternatywne wartości włączania pacjentów do programu lekowego w oparciu o wyniki badania ankietowego [redacted]

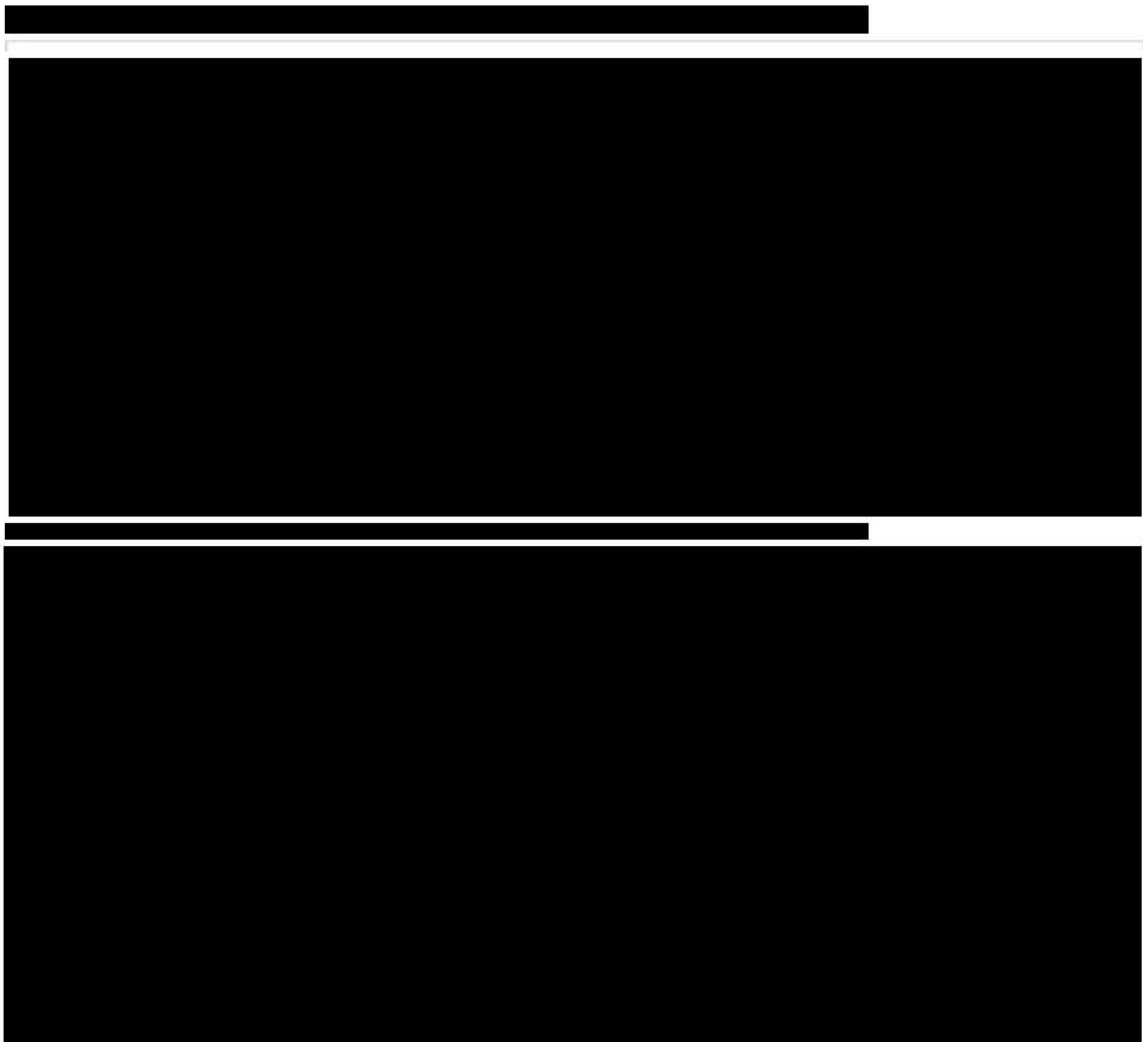
Ponadto w analizie uwzględniono populację o charakterze otwartym (zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1]). Oznacza to, że poszczególni chorzy są włączani do programu lub wyłączani, zależnie od tego, czy aktualnie spełniają zdefiniowane kryteria włączenia. Przy tych założeniach oszacowano liczby pacjentów z migreną rozpoczynających leczenie oraz kontynuujących w kolejnych okresach kwartalnych funkcjonowania tego programu, z uwzględnieniem ich wypadania z powodu braku odpowiedzi na leczenie lub przerwania leczenia. Wszystkie założenia prawdopodobieństwa zdarzeń: [redacted]

[redacted] oraz przerwania terapii założono na tym samym poziomie jak miało to miejsce w analizie ekonomicznej z tym, że odsetek przerwania leczenia został przeliczony na okres kwartalny (w analizie ekonomicznej przerwanie leczenia dotyczyło 4 tygodniowego cyklu) [14]. Analogicznie jak w analizie ekonomicznej oraz w zgodzie z zapisami projektu programu lekowego [14, 20] pacjenci, [redacted]

Tabela 12. Parametry wykorzystane do kalkulacji populacji w kolejnych okresach kwartalnych

Parametr	[redacted]	[redacted]	Źródła danych
Definicja odpowiedzi na leczenie	[redacted]	[redacted]	Program lekowy [20]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	Analiza ekonomiczna dla fremanezumabu [14]
Odsetek pacjentów ponownie włączonych do programu	[redacted]	[redacted]	Opinia ekspertów klinicznych [10]
Odsetek pacjentów przerywających leczenie/kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Podsumowując powyższe przepływ pacjentów w czasie trwania programu lekowego w wariantcie podstawowym analizie zobrazowano na poniższych wykresach.



1.7. Koszty

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem profilaktycznym migreny [redacted]

- ❖ koszt wnioskowanej technologii (produkt leczniczy AJOVY®);
- ❖ pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie);
- ❖ pozostałe koszty w modelu.

Działania niepożądane związane z interwencją i komparatorem występują rzadko, zwykle nie są ciężkie, a ich częstość występowania jest porównywalna z obserwowaną w przypadku placebo [15]. Z tego względu założono, że z powodu działań niepożądanych nie będzie związane żadne zużycie zasobów, a zatem nie będą generowane dodatkowe koszty.

W poniższych podrozdziałach szczegółowo zaprezentowano koszt wnioskowanego produktu leczniczego AJOVY®. Pozostałe kategorie kosztów zaprezentowano w zbiorczej tabeli, a informacje dotyczące ich szczegółowego oszacowania zamieszczono w analizie ekonomicznej [14] oraz w kalkulatorze dołączonym do opracowania.

1.7.1. Koszt produktu leczniczego AJOVY®

Stan aktualny, scenariusz "istniejący"

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy produkt leczniczy AJOVY® [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Scenariusz "nowy"

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego AJOVY® wnioskuje o uzyskanie finansowania fremanezumabu w ramach programu lekowego (produkt dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorców) od września 2020 roku.

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego AJOVY® (wraz z kwotą refundacji NFZ) została przedstawiona w poniższej tabeli. Ceny zbytu netto przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [17] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [24]. W sytuacji wprowadzenia refundacji fremanezumabu (AJOVY®) w ramach WLR (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej (rozdział 1.3), aktualnie brak jest programu lekowego dla pacjentów dorosłych z migreną).

Tabela 13. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego AJOVY®

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania/ Kwota refundacji [PLN]	Poziom odpłatności świadczeniobiorcy
AJOVY®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułko-strzykawka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Bezpłatnie

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia Wnioskodawca, firma Teva proponuje instrument podziału ryzyka (RRS, ang. *risk sharing scheme*).

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego AJOVY® (wraz z kwotą refundacji NFZ), zgodnie z opisem instrumentu dzielenia ryzyka, została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego AJOVY® z uwzględnieniem RSS

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania/ Kwota refundacji [PLN]	Poziom odpłatności świadczeniobiorcy
AJOVY®, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 225 mg, 1 ampulko-strzykawka	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Bezpłatnie

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku AJOVY® w projekcie programu lekowego [20] oraz zgodnie z ChPL [5] dostępne są dwie opcje dawkowania: jednorazowa dawka miesięczna fremanezumabu, czyli 225 mg podawana podskórnie, bądź jednorazowa dawka kwartalna fremanezumabu, czyli 675 mg podawana jako trzy wkłucia podskórne dawki 225 mg w różne miejsca. Miesięczne i kwortalne schematy stosowania fremanezumabu są równe pod względem całkowitej dawki (3 x 225 mg lub 1 x 675 mg), kosztów i nie wykazują różnic w skuteczności czy bezpieczeństwie. Dwa schematy dawkowania mają na celu zapewnienie pacjentowi i lekarzowi elastyczności, umożliwiając wybór schematu, który odpowiada osobistym preferencjom pacjenta w celu ułatwienia większego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W związku z powyższym uznano za właściwe rozważenie ich jako schematu łączonego w celu uproszczenia analizy.

1.7.2. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego

Oprócz kosztów samego leku, w analizie uwzględniono także koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty jego podania w ramach PL oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach PL. Szczegółowy opis kalkulacji poniższych kosztów zamieszczono w analizie ekonomicznej dla leku Ajovy® [14].

Tabela 15. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.7.3. Pozostałe koszty w modelu

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej uwzględnione zostały koszty związane z leczeniem profilaktycznym migreny (koszty BSC) obejmujące hospitalizację oraz wizyty u neurologa. Na podstawie modelu ekonomicznego skalkulowano koszt 4-tygodniowy, który następnie przekalkulowano na koszt kwartalny. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania.

Tabela 16. Pozostałe koszty w modelu

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.7.4. Zużycie zasobów

Na podstawie liczby pacjentów rozpoczynających oraz kontynuujących leczenie fremanezumabem określono liczbę przewidywanych zużytych opakowań leku AJOVY® (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułko-strzykawka), przy założeniu, że pacjent stosuje [redacted] w okresie kwartalnym, zgodnie z proponowanym dawkowaniem w programie lekowym oraz ChPL [5, 20].

Tabela 17. Kalkulacja liczby przewidywanych zużytych opakowań leku AJOVY®

Rok refundacji	Kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1 rok	1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 rok	5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 rok	9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	10	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	12	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie liczby zużytych opakowań leku AJOVY® (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułko-strzykawka) w populacji docelowej [redacted]

Tabela 18. Liczba zużytych opakowań leku AJOVY® (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułko-strzykawka)

Rok refundacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]

1.8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

1.8.1. Liczba pacjentów w porównywanych scenariuszach

W celu wyznaczenia zużycia zasobów wynikającego z leczenia z udziałem fremanezumabu pacjentów [redacted]

[redacted]

[redacted] posłużono się oszacowaną roczną liczbą pacjentów w zależności od przebiegu terapii w przypadku realizacji założeń scenariusza „istniejącego” oraz „nowego”. Uwzględniono kwartalny przepływ pacjentów ze względu na odpowiedź na leczenie, rezygnację z leczenia oraz stopień wdrażania terapii w horyzoncie czasowym analizy. Szczegóły przyjętych założeń opisano w rozdziale 1.4 oraz przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do opracowania.

Tabela 19. Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych kwartałach rozważanego horyzontu czasowego

Rok refundacji/ Kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1 rok refundacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 rok refundacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 rok refundacji	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8 kwartał	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rok refundacji/ Kwartał					
9 kwartał					
10 kwartał					
11 kwartał					
12 kwartał					
1 kwartał					
2 kwartał					
3 kwartał					
4 kwartał					
5 kwartał					
6 kwartał					
7 kwartał					
8 kwartał					
9 kwartał					
10 kwartał					
11 kwartał					
12 kwartał					

1.8.2. Analiza podstawowa: wariant uwzględniający instrumenty dzielenia ryzyka rozliczane przez NFZ

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NF2) z uwzględnieniem RSS (opis w rozdziale 1.7.1), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) Inkrementalnych.



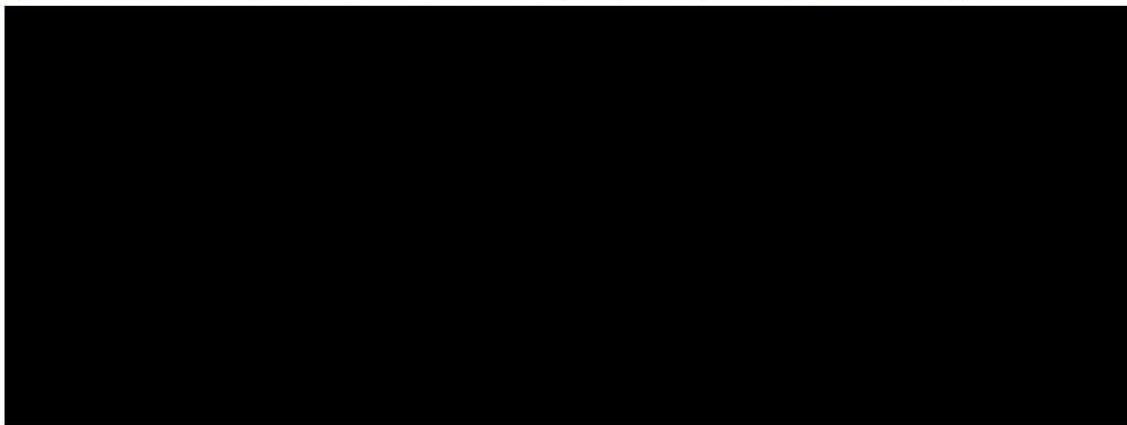
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem RSS rozliczanych przez NFZ

W przypadku wprowadzenia refundacji fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED] w ramach programu lekowego, uwzględniając wnioskowany instrument dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu o:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym znajduje się na poniższym wykresie.

Wykres 3. Wpływ refundacji terapii fremanezumabem na wydatki płatnika publicznego: wariant z uwzględnieniem RSS



1.8.1. Analiza podstawowa: wariant bez instrumentów dzielenia ryzyka

Prognoza finansowa obejmuje przedstawienie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) bez uwzględnienia RSS, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniach scenariusza „istniejącego” i „nowego” oraz przedstawienie wydatków (+) lub oszczędności (-) Inkrementalnych.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant bez uwzględnienia RSS

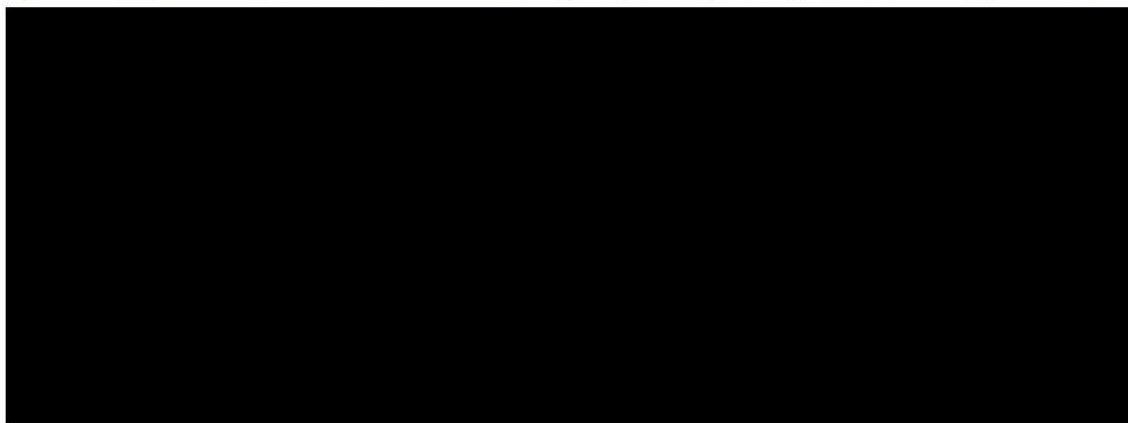
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

W wariantcie bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w przypadku wprowadzenia refundacji fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted] w ramach programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu o:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Graficzna prezentacja wyników analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy budżetu NFZ w przyjętym horyzoncie czasowym znajduje się na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wpływ refundacji terapii fremanezumabem na wydatki płatnika publicznego: wariant bez uwzględnienia RSS



1.8.2. Analiza wrażliwości

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia uwzględniono trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny (analiza podstawowa), uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego,
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujące maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Minimalną oraz maksymalną wielkość populacji docelowej wykorzystaną w analizie scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 1.5.2 (Tabela 5).

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej. W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 22. Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów

Parametr	Wartość/założenie		Źródło w analizie podstawowe/ uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Kwartalne dawkowanie fremanezumabu	██████████	██████████	Miesięczne i kwartalne schematy stosowania fremanezumabu są równe pod względem całkowitej dawki, kosztów i nie wykazują różnic w skuteczności czy bezpieczeństwie. Dwa schematy dawkowania mają na celu zapewnienie pacjentowi i lekarzowi elastyczności, umożliwiając wybór schematu, który odpowiada osobistym preferencjom pacjenta w celu ułatwienia większego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W związku z tym uznano za właściwe rozważenie ich jako schematu łączonego w celu uproszczenia analizy.
Miesięczne dawkowanie fremanezumabu	██████████	██████████	
Minimalny odsetek pacjentów ponownie włączonych do PL	██████████	██████████	Założenie zgodne z proponowanym PL [20]. Zakres zmienności ustalono na podstawie badania ankietowego (w oparciu o odsetek pacjentów ponownie włączonych do PL) [10].
Maksymalny odsetek pacjentów ponownie włączonych do PL	██████████	██████████	
Przerwanie leczenia na kwartał z publikacji Ferrari 2019 [7]	██████████	██████████	██████████
Jednakowe tempo włączania pacjentów do PL w dwóch pierwszych latach (ekspert 2)	██████████	██████████	W analizie podstawowej tempo włączania pacjentów do PL określono na podstawie średniej wartości z odpowiedzi wszystkich ekspertów [10]. W analizie wrażliwości testowano alternatywne wartości włączania pacjentów do programu lekowego
Malejące tempo włączania pacjentów do PL w kolejnych latach (ekspert 7)	██████████	██████████	

Powyższe parametry wykorzystano w analizie wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) zarówno dla wariantu z uwzględnieniem RSS jak i bez uwzględniania RSS.

W tabeli poniżej przedstawiono opis scenariuszy analizy wrażliwości wraz z odpowiednim komentarzem.

Tabela 23. Opis scenariuszy analizy wrażliwości

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
Scenariusz minimalny	Scenariusz prawdopodobny	Jeden z ekspertów klinicznych wskazał, że ██████████ osób będzie kwalifikować się do proponowanego programu lekowego.
Scenariusz maksymalny	Scenariusz mało prawdopodobny	Biorąc pod uwagę liczbę osób korzystających ze świadczeń zdrowotnych (93 tys. osób z migreną rocznie) jest mało prawdopodobne, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dla fremanezumabu ██████████ zostanie objętych programem lekowym ██████████
Kwartalne dawkowanie fremanezumabu	Scenariusz prawdopodobny	Dwa schematy dawkowania mają na celu zapewnienie pacjentowi i lekarzowi elastyczności, umożliwiając wybór

Parametr	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Uzasadnienie
Miesięczne dawkowanie fremanezumabu	Scenariusz prawdopodobny	schematu, który odpowiada osobistym preferencjom pacjenta w celu ułatwienia większego przestrzegania zaleceń terapeutycznych.
Minimalny odsetek pacjentów ponownie włączonych do PL	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Ponowne włączenie do programu lekowego będzie uzależnione od spełnienia kryteriów określonych w PL.
Maksymalny odsetek pacjentów ponownie włączonych do PL	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Przerwanie leczenia jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
Przerwanie leczenia na kwartał z publikacji Ferrari 2019 [7]	Scenariusz prawdopodobny	Parametr testowany w celu wyznaczenia populacji chorych. Przerwanie leczenia jest indywidualną reakcją u każdego pacjenta.
Jednakowe tempo włączania pacjentów do PL w dwóch pierwszych latach (ekspert 2)	Scenariusz prawdopodobny	Biorąc pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że od pierwszego roku rozpoczęcia finansowania PL liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PL będzie stopniowo wzrastać w kolejnych latach.
Malejące tempo włączania pacjentów do PL w kolejnych latach (ekspert 7)	Scenariusz mało prawdopodobny	Biorąc pod uwagę formalności związane z wdrożeniem nowego programu lekowego należy się spodziewać, że od pierwszego roku rozpoczęcia finansowania PL liczba pacjentów, którzy zostaną objęci nowym PL będzie stopniowo wzrastać w kolejnych latach.

Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych przedstawiono w tabelach poniżej.

Realizacja wszystkich wariantów dodatkowej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej - finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.



Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS



Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS

1.8.3. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy, produkt leczniczy AJOVY® [REDACTED] [REDACTED] W związku z powyższym w stanie aktualnym i scenariuszu „istniejącym” niniejszej analizy przyjęto, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Obecnie brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego będą się kształtowały podobnie jak w pierwszym roku scenariusza istniejącego”.

1.8.4. Analiza racjonalizacyjna

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) wykazała wzrost kosztów refundacji [24] w osobnym dokumencie przedstawiono również analizę racjonalizacyjną

1.9. Ograniczenia i dyskusja

Wielkość populacji docelowej została oszacowana wykorzystując dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018 [2], a także w oparciu o wskazania polskich ekspertów klinicznych udzielone w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w trakcie prac nad raportem HTA dla produktu AJOVY® [10]. Wg danych NFZ przedstawionych w raporcie AOTMiT opracowanym na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY® [2], ze świadczeń zdrowotnych korzysta średnio 93 tys. osób z migreną rocznie. [REDACTED]

[REDACTED] Analitycy AOTMiT zauważyli, że tej wartości 93 tys. nie należy traktować jako liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek AJOVY® w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji, z uwagi na umiejscowienie fremanezumabu w terapii profilaktycznej migreny, jako ostatnia dostępna linia leczenia. Z tego względu w analizie podstawowej wykorzystano liczebność wg danych NFZ, która następnie została pomniejszona o odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla fremanezumabu.

Na podstawie informacji uzyskanych z badania ankietowego [10] w analizie wpływu na budżet przyjęto, że docelowy udział fremanezumabu [REDACTED] zostanie osiągnięty [REDACTED] [REDACTED] Jako okres początkowy przyjęto 09.2020 (zakładany termin obowiązywania decyzji refundacyjnej to 1 września 2020 roku), natomiast jako okres końcowy 08.2023 roku. [REDACTED]

[REDACTED] W celu uwzględnienia niepewności związanej z omawianym parametrem, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne tempo dojścia do docelowego odsetka pacjentów leczonych fremanezumabem.

[redacted]
[redacted]
[redacted] Wnioskowany zakres refundacji wynika z konieczności zapewnienia leczenia zgodnego z wytycznymi klinicznymi w warunkach polskich, co pozwoliłoby odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów z migreną [redacted] w Polsce.

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

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Wdrożenie terapii odbywać się będzie w oparciu o zasady leczenia profilaktycznego migreny zdefiniowane w opisie programu lekowego.

Należy jednak podkreślić, że migrena związana jest ze znaczną utratą produktywności. Według opublikowanych danych w I kwartale 2018 roku wystawiono 4 806 zwolnień lekarskich osobom z rozpoznaniem jednostki chorobowej G43, czyli migreny. Łączna liczba dni absencji chorobowej z tytułu zwolnień lekarskich w przypadku osób cierpiących na migrenę w I kwartale 2018 roku wynosiła 23 179 dni. Szacuje się, że koszt pośredni absenteizmu z tytułu migreny w Polsce to około 30 964 139,27 złotych [25]. [redacted]
[redacted]
[redacted]

Zmniejszenie efektywności w pracy również negatywnie odbija się na budżecie. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Osoby cierpiące na migrenę oraz ich otoczenie poza kosztami związanymi z leczeniem ponoszą też szereg kosztów społecznych. Między innymi, pacjenci dotknięci tą chorobą wskazują na trudności, jakie przeżywają w pracy zawodowej. W trakcie dolegliwości bólowych, jak wspomniano powyżej, wydajność ich pracy jest znacznie ograniczona, niekiedy dolegliwości bólowe uniemożliwiają podjęcie stałej pracy. Według danych literaturowych, ze zwiększoną częstotliwością ataków migrenowych wiąże się środowisko pracy, w którym wyższy poziom wymagań współwystępuje z niższym poczuciem kontroli. Na częstość występowania napadów migrenowych wpływają też fizyczne parametry miejsca pracy, jak np. obecność jasnego oświetlenia czy też światła fluorescencyjnego. Osoby cierpiące na migrenę obawiają się o bezpieczeństwo finansowe swojej rodziny, ponieważ mają perspektywę znacznego ograniczenia własnej aktywności zawodowej w związku z powracającymi dolegliwościami lub nawet perspektywę utraty miejsca pracy [25].

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej (wymień które)?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy niekwestionowany jest równy dostęp technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Aspekty społeczne i etyczne	Tak	Nie	Komentarz
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Technologia lekowa będzie dostępna w ramach programu lekowego, co powoduje, że jest skierowana do zawężonej populacji chorych.
Czy spodziewana jest korzyść mała, ale powszechna?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Brak leków refundowanych stosowanych w leczeniu profilaktycznym migreny.
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:			
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Powodować lub zmieniać stygmatyzację	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
wywoływać lęk	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
powodować dylematy moralne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Finansowanie fremanezumabu jest zgodne z obowiązującym prawem, wymaga jedynie zmian w wykazie leków refundowanych (Obwieszczenia MZ) – stworzenia nowego programu lekowego.
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Przed zastosowaniem leku AJOVY® należy dokładnie przeczytać „Instrukcję użycia” ampułko-strzykawki.
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeby czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Lekarz omawia i wspólnie z pacjentem decyduje o najbardziej odpowiednim schemacie dawkowania.

1.11. Wyniki i wnioski końcowe

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji terapii fremanezumabem w ramach nowo utworzonego programu lekowego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) dla trzyletniego horyzontu czasowego (okres 09.2020-08.2023).

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych: scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- Scenariusz „istniejący”, obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy AJOVY® nie jest finansowany ze środków publicznych (tj. brak refundacji w ramach programu lekowego (wykaz B) we wnioskowanym wskazaniu).
- Scenariusz „nowy”, w którym od września 2020 roku produkt leczniczy AJOVY® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] w ramach nowego programu lekowego.

W przypadku wprowadzenia refundacji fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]
[REDACTED] w ramach programu lekowego, uwzględniając wnioskowany instrument dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu o:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W wariantcie bez uwzględnienia wnioskowanego instrumentu dzielenia ryzyka, w przypadku wprowadzenia refundacji fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]
[REDACTED] w ramach programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego” uległyby zwiększeniu o:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet została przygotowana dla 3-letniego horyzontu czasowego, przy czym należy zauważyć, że zgodnie z ustawą refundacyjną wydanie pierwszej decyzji o objęciu refundacją dotyczy 2-letniego horyzontu czasowego. Warunki refundacyjne proponowane przez Teva dotyczyć będą dwóch lat, co z perspektywy NFZ w analizowanym okresie daje łączne wydatki [REDACTED]
[REDACTED] w przypadku wydania pierwszej decyzji refundacyjnej.

Wnioski końcowe

Migrena jest przewlekłą, ujawniającą się okresowo chorobą charakteryzującą się nawracającym, silnym, pulsującym bólem głowy, któremu towarzyszą objawy autonomiczne pod postacią nudności, wymiotów, nadwrażliwości na hałas i światło. Między napadami bólu nie pojawiają się żadne dolegliwości. Choroba

występuje przez większą część życia, ze zmienną indywidualną częstotliwością. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomiczne, napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki. Celem leczenia profilaktycznego jest redukcja częstości, nasilenia, czasu trwania napadów oraz niesprawności będącej ich konsekwencją.

Obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego przedstawionym w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku AJOVY® [2], „wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych, co prowadzi do powstawania bólów głowy z odbicia”.

W zidentyfikowanych rekomendacjach klinicznych wskazano na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP w profilaktyce migrenowych bólów głowy zarówno epizodycznych, jak i przewlekłych [16]. Wszystkie wytyczne wymieniają fremanezumab jako jedną z dostępnych opcji w ostatniej linii leczenia.

Zgodnie z wnioskiem o refundację fremanezumab powinien być podawany [REDACTED]

[REDACTED] Utworzenie programu lekowego dla chorych z migreną [REDACTED] pozwoliłoby odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne, którzy aktualnie nie mają dostępu do finansowanych opcji terapeutycznych. Fremanezumab ze względu na schemat podawania (raz w miesiącu lub raz na kwartał) pozytywnie wpłynie na komfort leczenia profilaktycznego pacjenta, w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną, poprawi jakość życia leczonych pacjentów oraz zmniejszy wykluczenie pacjenta z życia społecznego z powodu choroby jednocześnie wpływając na zmniejszenie kosztów społecznych związanych z chorobą.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategia wyszukiwania danych epidemiologicznych

2.1.1. Metodyka wyszukiwania

W celu identyfikacji danych epidemiologicznych dla migreny przeprowadzono przegląd literatury w bazie *Medline* przez *PubMed*. Kryteria włączenia publikacji zestawiono poniżej.

Tabela 26. Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii migreny

Parametr	Kryteria	Komentarz
Populacja	Pacjenci z migreną.	-
Kraj	W pierwszej kolejności poszukiwano danych polskich. Jeśli wiarygodne dane nie zostaną zidentyfikowane, selekcja dotyczyć będzie innych krajów europejskich.	-
Czas zbierania danych	Bez ograniczeń.	-
Punktu końcowe	Chorobowość (preferowana), zapadalność.	-
Metodologia badania - populacja	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Dane zbierane w populacji ogólnej ➤ Dane zbierane w populacji pacjentów korzystających z porady neurologa. ➤ Dane zbierane w populacji pacjentów z migreną. 	Preferowane przeglądy systematyczne (po 2005 roku)

2.1.2. Strategia wyszukiwania

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania danych epidemiologicznych dla migreny.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych w bazie *PubMed* (data 09.10.2019 r.)

Lp.		
#1	migraine or migraine [Mesh]	37 423
#2	(epidemiology or epidemiology [Mesh]) AND (prevalence OR incidence)	2 357 188
#3	#1 AND #2	5 593
#4	#3 Filters: Review	1 127

2.1.1. Zidentyfikowane publikacje

W poniższej tabeli zestawiono wybrane dane epidemiologiczne związane z występowaniem migreny.

Tabela 28. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania/zapadalności migreny

Publikacja [źródła danych]	Ogólna charakterystyka badania	Chorobowość (częstość występowania)	Zapadalność
Stepień 2003 [22]	Polskie badanie populacyjne	10% populacji ogólnej	-
Baigi 2015 [4]	USA, (American Migraine Study I, II, and III), 15-letni follow up	Ogółem: 12% Kobiety: 18% Mężczyźni: 6%	Kobiety: 8,8/ 1 000 pacjento-lat Mężczyźni: 3,8/ 1 000 pacjento-lat
Baigi 2015 [4]	Dania, badanie populacyjne, 12-letni follow up	-	8,1/1 000 pacjento-lat
Stovner 2010 [23]	Europa, 33 publikacje (dane dla 15 krajów) <i>Eurolight Project</i>	Roczna chorobowość: Ogółem: 14,7% Kobiety: 17,6% Mężczyźni: 8% Chorobowość Lifetime Prevalences: Ogółem: 16% Kobiety: 20% Mężczyźni: 11%	-
Andlin 2005 [3]	Przegląd dla krajów Europejskich <i>Costs of Disorders of the Brain in Europe</i>	Ogółem: Zakres (8 krajów): 9,6%-23,2% Średnia (8 krajów): 13,65%	-
Leonardi 2005 [12]	Przegląd systematyczny (kraje zachodnie)	Mężczyźni: 4% - 9,5% Kobiety: 11,2% - 25%	-
GBD 2016 [8]	Raport GBD	ok. 14,7%	0,25%

Rozpowszechnienie migreny różni się w zależności od wieku, płci, czynników społeczno-ekonomicznych. Wszystkie dostępne badania wskazują na znacznie wyższe wskaźniki chorobowości w populacji kobiet. Najwyższe rozpowszechnienie obserwuje się w populacji 25-55 lat, czyli aktywnej zawodowo. Najwyższe wskaźniki chorobowości obserwowane są w Europie: około 15%, znacznie niższe w Azji: 9%, najniższe natomiast w Afryce: 5% [4].

W wykonanym na potrzeby raportu WHO *Global Burden of Disease study* przeglądzie systematycznym wskaźnik chorobowości na migrenę dla krajów zachodnich wyniósł dla kobiet 11,2%-25%, natomiast dla mężczyzn: 4%-9,5% [12]. W raporcie GBD z 2017 roku [8] dotyczącym obciążenia chorobami, migrena jest wskazywana jako jedna z pięciu głównych przyczyn powodujących niepełnosprawność (wskaźnik epidemiologiczny YLD, ang. *years lived with disability*) z chorobowością na poziomie globalnym wynoszącą ok. 14,7% i zapadalnością 0,25%. Natomiast w przeglądzie wykonanym na potrzeby projektu *Costs of Disorders of the Brain in Europe*, średni wskaźnik chorobowości dla krajów europejskich wyniósł 13,65%, przy znacznej rozbieżności pomiędzy krajami: 9,6-23,2% [3].

Wyniki *Eurolight Project* wskazują na chorobowość wynoszącą 14,7% (na podstawie danych dla 15 krajów europejskich) [23].

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. AJOVY, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg / 1,5 ml, we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.15.2019, praca opublikowana przez AOTMiT: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/RPT/OT.4311.15.2019_Ajovy.pdf oraz Stanowisko Rady Przejrzystości: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/SRP/U_43_454_191028_s_100_Ajovy_fremanezumab_import.pdf
3. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J (2005) Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 12:1–27.
4. Baigi K, Stewart WF. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:447-63. doi: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00025-1.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego AJOVY®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_pl.pdf
6. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2019, tom 15, supl. B.
7. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M4, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019 Sep 21; 394(10203):1030-1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16.
8. GBD 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1211–59.
9. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015-2050: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html> [data dostępu 18-10-2019]
- [redacted]
11. International Classification of Headache Disorders: <https://ichd-3.org/1-migraine/> [data dostępu 27-07-2020]
12. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005 Dec;6(6):429-40. Epub 2005 Dec 15.
13. Lipton RB, et al., Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention, *Headache*. 2015 Mar;55 Suppl 2:103-22; quiz 123-6.
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
17. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług: Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r.

- [redacted]
- [redacted]
21. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 22. Stępień, Adam (1955-). Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. Ból: kwartalnik Polskiego Towarzystwa Badania Bólu. 1640-324X. T. 4, nr 3 (2003), s. 9-11.
 23. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. J Headache Pain. 2010 Aug;11(4):289-99. doi: 10.1007/s10194-010-0217-0. Epub 2010 May 16.
 24. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 25. Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu zdrowia, Warszawa 2019.
 26. Zarządzenie Nr 100/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 sierpnia 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami.
 27. Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab)	8
Tabela 2. Liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia (AJOVY®) może być zastosowana	13
Tabela 3. Kalkulacja liczby osób [REDACTED]	14
Tabela 4. Kalkulacja populacji docelowej	15
Tabela 5. Populacja docelowa – scenariusze skrajne	16
Tabela 6. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	16
Tabela 7. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	16
Tabela 8. Udziały w rynku – scenariusz „istniejący”	17
[REDACTED]	18
Tabela 10. Tempo włączania pacjentów do programu lekowego	18
Tabela 11. Populacja docelowa uwzględniająca tempo włączania pacjentów do programu lekowego.....	18
Tabela 12. Parametry wykorzystane do kalkulacji populacji w kolejnych okresach kwartalnych	19
Tabela 13. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego AJOVY®	21
Tabela 14. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego AJOVY® z uwzględnieniem RSS	22
Tabela 15. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego.....	22
Tabela 16. Pozostałe koszty w modelu	23
Tabela 17. Kalkulacja liczby przewidywanych zużytych opakowań leku AJOVY®	23
Tabela 18. Liczba zużytych opakowań leku AJOVY® (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułko-strzykawka)	23
Tabela 19. Szacowana liczba pacjentów w rozpatrywanych scenariuszach w kolejnych kwartałach rozważanego horyzontu czasowego	24
Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant z uwzględnieniem RSS rozliczanych przez NFZ	26
Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet: wariant bez uwzględnienia RSS	28
Tabela 22. Zestawienie parametrów wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.....	30
Tabela 23. Opis scenariuszy analizy wrażliwości	30
Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych z uwzględnieniem RSS	32
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości oraz scenariuszy skrajnych bez uwzględnienia RSS.....	33
Tabela 26. Kryteria włączenia publikacji dotyczących epidemiologii migreny	40
Tabela 27. Strategia wyszukiwania badań epidemiologicznych w bazie PubMed (data 09.10.2019 r.)	40
Tabela 28. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania/zapadalności migreny	41

5. SPIS WYKRESÓW I RYSUNKÓW

[redacted]	20
[redacted]	20
Wykres 3. Wpływ refundacji terapii fremanezumabem na wydatki płatnika publicznego: wariant z uwzględnieniem RSS	27
Wykres 4. Wpływ refundacji terapii fremanezumabem na wydatki płatnika publicznego: wariant bez uwzględnienia RSS ...	29