



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris[®] (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Alexion SAS Europe

Warszawa, 04.03.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 04.03.2021 r. analiza ekonomiczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.1.2021.MKS.13

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy. ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne; ⊗ Wnioski końcowe.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Alexion SAS Europe, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet.....	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja	13
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	13
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	17
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	17
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	17
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	19
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	19
2.6. Analiza kosztów	19

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	21
2.6.2. Koszt podania leków	25
2.6.3. Modelowanie kosztów	26
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	30
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	34
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	34
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	34
3. Analiza wrażliwości	38
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	42
5. Aspekty etyczne i społeczne	42
6. Założenia i ograniczenia	44
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	45
8. Załączniki	48
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...48	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	49
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	51
8.4. Wyniki badania kwestionariuszowego	51
9. Spis tabel	53
10. Spis rysunków	55
11. Bibliografia.....	56

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
BTH	ang. <i>breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego
C5-BTH	ang. <i>C5-breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego spowodowane przez zaprzestanie działania leku i jego zdolności do zahamowania aktywacji białka C5
CAC-BTH	ang. <i>complement-amplifying-condition-breakthrough hemolysis</i> – zdarzenia związane z wystąpieniem objawów przełomu hemolitycznego warunkowane podwyższoną aktywnością układu dopełniacza towarzyszącą czynnikom ryzyka
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EKU	ekulizumab
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PNH	ang. <i>paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> – nocna napadowa hemoglobinuria
RAW	rawulizumab
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris® (rawulizumab, RAW) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

- ⊕ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊕ stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:

- ⊕ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊕ stabilni klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Wskazana populacja chorych, u których obserwuje się hemolizę, odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Natomiast grupa chorych stosująca ekulizumab charakteryzuje się bardzo dużym obciążeniem chorobą, związanym między innymi z częstym podawaniem leku.



W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której rawulizumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii stosowany jest ekulizumab. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której rawulizumab stosowany w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii będzie finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztów związanych z przepisaniem i podaniem leków oraz kosztu kwalifikacji do programu lekowego. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo także koszty leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym oraz koszty koncentratu krwinek czerwonych oraz koszty podania koncentratu krwinek czerwonych.

W obliczeniach analizy uwzględniono też założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS). Wydatki płatnika publicznego przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego. Odstąpiono od wykonania analizy z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) ze względu na tożsamość kosztów dla obu perspektyw. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji

[Redacted text block]

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu rawulizumabu (Ultomiris®) do Programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, o lek, który pozwala na skuteczną, długotrwałą kontrolę objawów choroby, przy znacznie niższej częstotliwości podawania niż refundowany u chorych na PNH lek *Soliris*®. Zdaniem ekspertów klinicznych może to znacząco wpłynąć na poprawę jakości życia chorych, jak i oszczędności oraz polepszenie organizacji pracy ośrodka, w którym leczeni są chorzy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Ultomiris®, leku stosowanego w ultra-rzadkim wskazaniu, należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna może pozytywnie wpłynąć na organizację udzielania świadczeń.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:



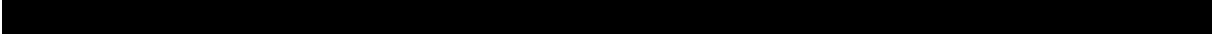

- ⊗ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊗ stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ultomiris® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2016, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

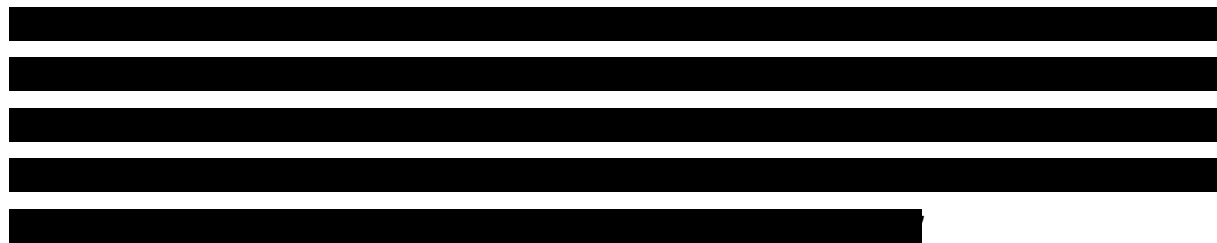
2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.
 2. 



 3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 4. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (ekulizumab).
 5. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
 7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
 8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
-

9. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.



Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹). Odstąpiono od wykonania analizy z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) ze względu na tożsamość kosztów dla obu perspektyw.

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz scenariusz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z

¹ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

Wykazem leków refundowanych nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

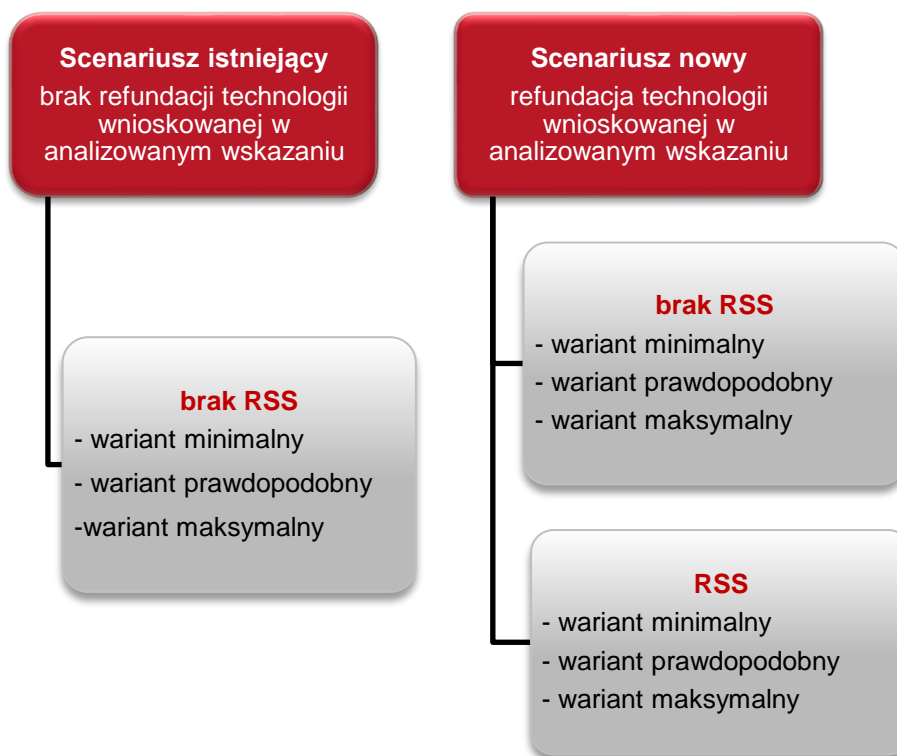
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS).

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy), wersje (z RSS, bez RSS) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.

Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o *ChPL Ultomiris[®]*, zgodnie z którym rawulizumab wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię (PNH):

- ⊕ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊕ stabilnych klinicznie po otrzymaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Dane epidemiologiczne oraz literaturowe

W Polsce brakuje aktualnie rejestru zbierającego informacje na temat chorych na nocną napadową hemoglobinurię. W literaturze można jednak odnaleźć dane przybliżające aktualną liczbę chorych na PNH oraz informacje o zapadalności i chorobowości rozważanej jednostki chorobowej. W przypadku chorych leczonych ekulizumabem źródłem danych mogą być statystyki związane z refundacją substancji w ramach programu lekowego *B.96. Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)*.

Zgodnie z *Danymi NFZ* liczba dorosłych chorych z rozpoznaniem głównym nocnej napadowej hemoglobinurii na koniec roku 2018 wynosiła 90 chorych. Liczebność chorych objętych programem do końca II kwartału 2020 r. wyniosła natomiast 54 chorych [Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2020 roku]. W poniższej tabeli zebrano opisane powyżej dane.

Tabela 1.
Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Grupa chorych	Liczebność chorych w danych okresie		Źródło
Liczba chorych na PNH	2016	74	Dane NFZ
	2017	83	
	2018	90	

Grupa chorych	Liczebność chorych w danych okresie		Źródło
Dorośli chorzy leczeniu w Programie lekowym PNH	II kwartał 2020	54	Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2020 roku

Na podstawie widocznego wzrostu liczby chorych na PNH według *Danych NFZ* określono, że średnio zapadalność na PNH w kolejnych latach będzie wynosiła około 8 przypadków rocznie. Zgodnie z danymi przedstawionymi w analizie *AWA Soliris 2016* przy zapadalności 0,017 na 100 000 osób/rok, przy uwzględnionej przez autorów liczebności populacji Polski 38,8 mln można spodziewać się około 7 nowych przypadków PNH rocznie.

W poniższej tabeli (Tabela 2.) przedstawiono oszacowaną na podstawie *Danych NFZ* prognozowaną roczną liczbę chorych na PNH w kolejnych latach analizy (wykorzystano ostatnią znaną wartość 90 chorych oraz roczny wzrost 8 diagnozowanych przypadków rocznie). Przy założeniu, że każdy chory na PNH będzie należał do jednej z grup wymienionych w *ChPL Ultomiris®*, tj. będzie stabilny klinicznie po co najmniej 6. miesiącach stosowania ekulizumabu lub będzie pacjentem z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, można potraktować prognozę PNH na kolejne lata, jako maksymalną liczbę chorych, u których może być zastosowana technologia wnioskowana. Trzeba jednak zauważyć, że oszacowanie to, jest tylko przybliżeniem, gdyż nie ma dokładnych danych dotyczących aktualnej liczby chorych na PNH, u których nie obserwuje się dużej aktywności choroby (np. przy subklinicznej postaci PNH) i którzy nie kwalifikują się do leczenia ekulizumabem.

Tabela 2.
Oszacowanie maksymalnej populacji, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana na podstawie danych literaturowych

Populacja chorych	2020	2021	2022	2023
Chorzy na PNH	106	114	122	130

Badanie kwestionariuszowe

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 3.
Populacja, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■
[Redacted]	■	■

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

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (2.5.1., Tabela 3).

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie rawulizumab nie jest w Polsce stosowany.

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

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Ultomiris® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 172.5.2).

[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■

Wielkość dostaw rawulizumabu (Ultomiris®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji rawulizumabu, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabeli poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 6.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- ⊕ koszty koncentratu krwinek czerwonych (analiza wrażliwości);
- ⊕ koszty podania koncentratu krwinek czerwonych (analiza wrażliwości);
- ⊕ koszty leczenia zdarzeń związanych z przełomem hemolitycznym BTH (ang. *breakthrough hemolysis*) (analiza wrażliwości).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich:

- ⊕ koszt szczepienia przeciw meningokokom;
- ⊕ koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;

uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 7.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej* w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów. Uwzględnione w niniejszej analizie koszty zebrano w rozdziale 2.7

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

2.6.1.1. Dawkowanie

RAWULIZUMAB

Na podstawie *ChPL Ultomiris®* i projektu programu lekowego *Leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) Rawalizumabem* określono dawkowanie rawulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Zalecany schemat dawkowania u dorosłych pacjentów z PNH obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą

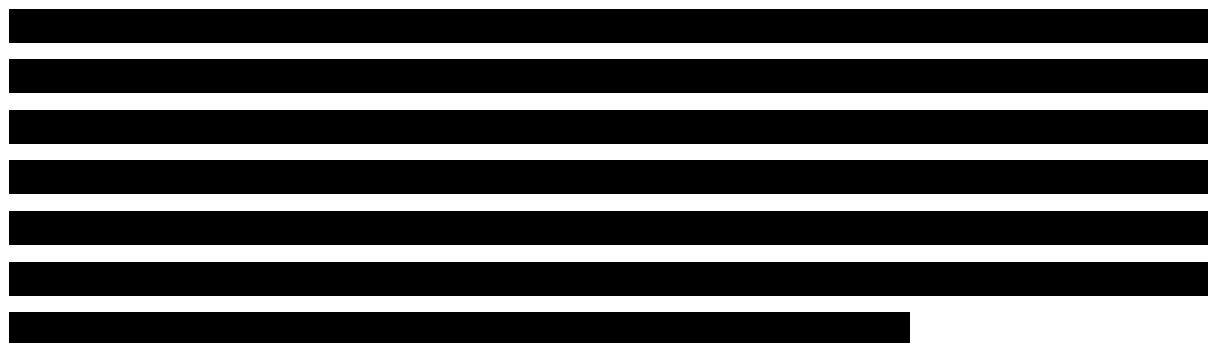
drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki uzależnione są od masy ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Szczegółowe dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 8).

W przypadku pacjentów zmieniających leczenie z ekulizumabu na rawulizumab dawkę nasycającą rawulizumabu należy podać po upływie 2 tygodni od ostatniej infuzji ekulizumabu. Następnie należy co 8 tygodni podawać dawki podtrzymujące, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej, zgodnie z instrukcjami przedstawionymi w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Dawkowanie leku Ultomiris® (rawulizumab)

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)
Od 40 do 60	2 400	3 000
Od 60 do 100	2 700	3 300
Powyżej 100	3 000	3 600

Wskazane dawkowanie było tożsame z dawkowaniem z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.



EKULIZUMAB

Na podstawie *ChPL Soliris®* i *Programu lekowego leczenia PNH* określono, że schemat dawkowania ekulizumabu u dorosłych chorych w leczeniu PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:

- ⊕ faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu Soliris® podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie;

- ⊕ faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu Soliris® podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co 14 ± 2 dni.

Wskazane dawkowanie (z uwzględnieniem dawki początkowej dla chorych niestosujących wcześniej ekulizumabu oraz stosowaniem jedynie dawki podtrzymującej dla chorych stosujących EKU) było tożsame z dawkowaniem z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

[Redacted text block]

2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

RAWULIZUMAB

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Lek Ultomiris® występuje w postaci jednej prezentacji, przyjęto więc, że będzie ona wyznaczała podstawę limitu w grupie.

[Redacted text block]



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 9).

Tabela 9.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

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

EKULIZUMAB

Ekulizumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Cena leku zgodna z *Wykazem leków refundowanych* została przedstawiona w poniższej tabeli (Tabela 10.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

W poniższej tabeli zebrano wykorzystane w analizie podstawowej ceny leków.

Tabela 10.
Ceny leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

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

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na cykl leczenia. W niniejszej analizie, podobnie jak w modelowaniu *Analizy*

ekonomicznej uwzględniono, że z terapii rawulizumabem mogą skorzystać 3 kohorty chorych. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, w przeliczeniu na cykl 2-tygodniowy (cykl nasycający i podtrzymujący EKU oraz nasycający RAW) i 8-tygodniowy (cykl podtrzymujący RAW) (PLN)

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

2.6.2. Koszt podania leków

Spośród substancji opisanych w rozdziale 2.6.1.1, zarówno RAW jak i EKU podawane są choremu w postaci infuzji dożylniej przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny (*ChPL Ultomiris®*, *ChPL Soliris®*). Zgodnie ze *Sprawozdaniem z działalności NFZ za II kwartał 2020 roku* w ramach *Programu lekowego leczenia PNH* w przypadku chorych, którym zrefundowano EKU w 2020 roku (54 chorych), sfinansowano następujące produkty rozliczeniowe przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach *Programu lekowego leczenia PNH*

Nazwa produktu rozliczeniowego	01-06.2020	
	Liczba rozliczonych jednostek rozliczeniowych w poszczególnych zakresach	Liczba osób objętych programem
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	15	12
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	355	50
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	37	9
Eculizumab - P – Pozajelitowo (Parental) - 1 mg	363 000	54

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi w przypadku znaczącej większości chorych (50 osób na 54 chorych sfinansowano co najmniej jeden raz produkt rozliczeniowy *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Zaś w przypadku 12 z 54 chorych produkt *hospitalizacja związana z wykonaniem programu*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.6.3. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 13.
Koszty ponoszone w terapii lekiem Ultomiris® dla chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono maksymalne nieróżniące koszty całkowite jakie może ponieść chory włączany do modelu od początku horyzontu analizy w ramieniu EKU oraz RAW oraz koszt samego leku w ramieniu RAW, bez uwzględnienia RSS (Tabela 14). Koszty przedstawione są dla wariantu prawdopodobnego analizy.

Tabela 14.
Maksymalny koszt uwzględnionych technologii w zależności od roku terapii, bez uwzględnienia RSS

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■

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

W celu obliczenia całkowitych wydatków w horyzoncie analizy, przyporządkowane interwencji i komparatorowi odpowiednie koszty (w zależności od momentu uwzględnienia naliczania kosztów różniących) pomnożono przez liczbę chorych uwzględnianych w modelu, określonych na podstawie oszacowanej populacji docelowej dla uwzględnionych w analizie kohort, w kolejnych latach refundacji, w obu rozpatrywanych scenariuszach.

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

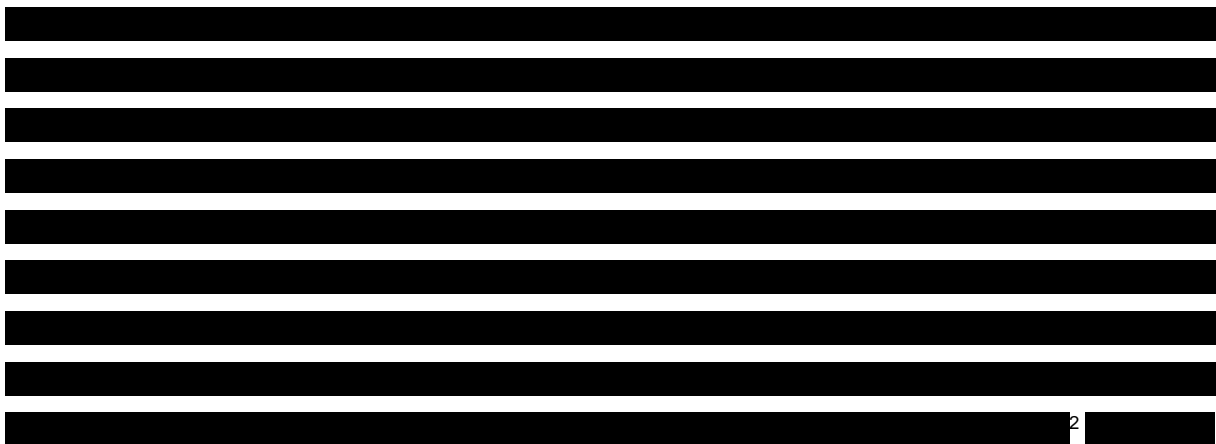
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]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

*alter – wartość alternatywna, min – wartość minimalna, max – wartość maksymalna

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

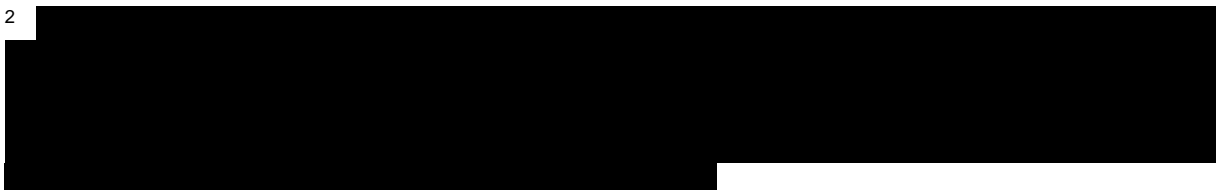
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

A table with 10 rows of redacted content, represented by solid black bars. A small number '2' is visible at the end of the bottom-most row.

Obecnie rawulizumab nie jest stosowany w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka (wersja z RSS, wersja bez RSS) oraz w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).



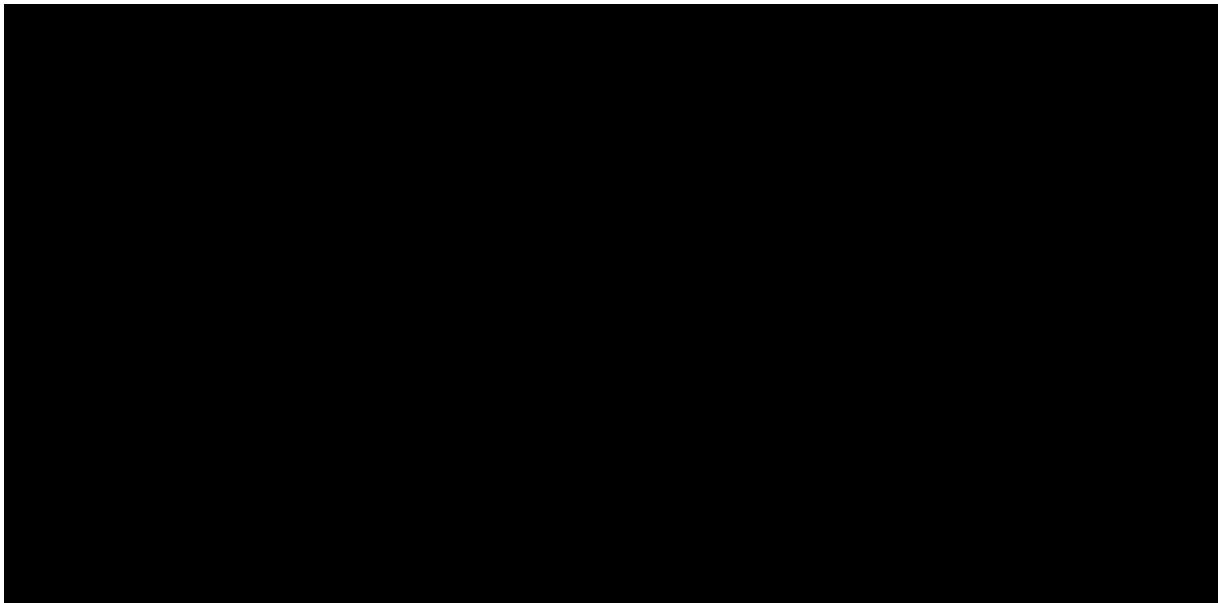
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* biorąc pod uwagę kategorie kosztowe we wszystkich uwzględnianych zakresach świadczeń

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

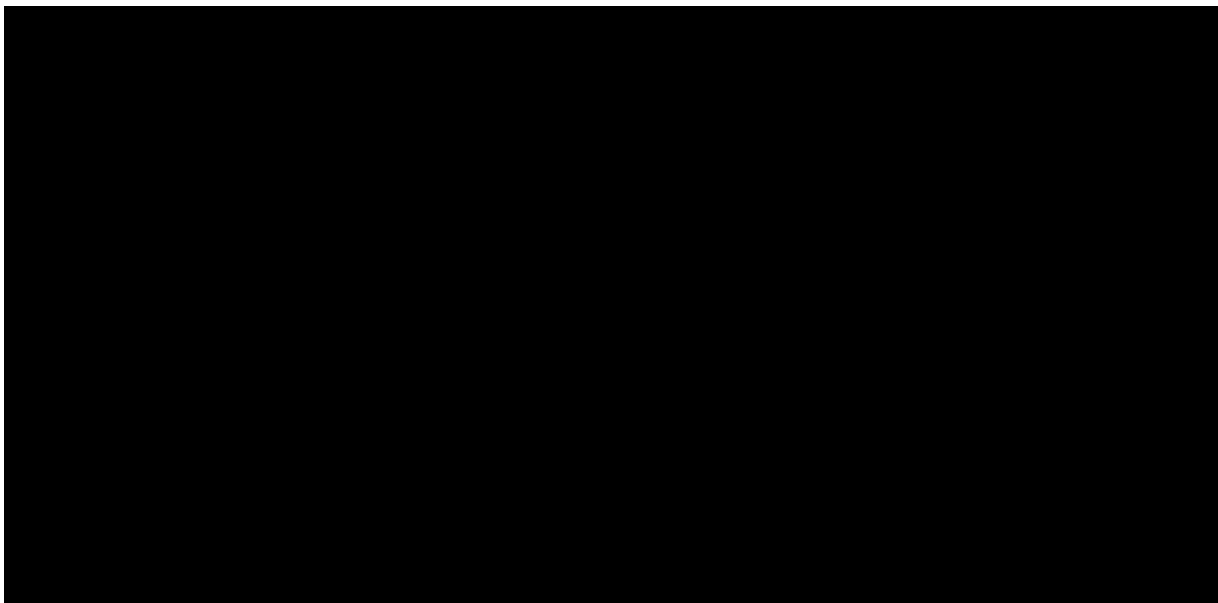
Rysunek 2.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)



Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)



3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy).

Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7.

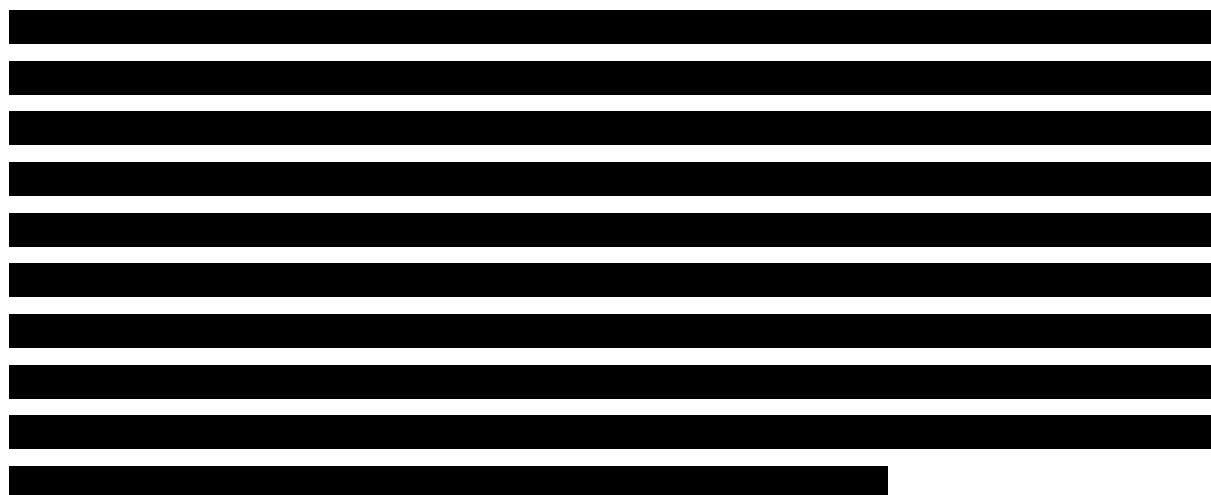
Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Wnioskowanie z analizy nie zmienia się dla żadnego z rozpatrywanych scenariuszy.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, w ramach programu lekowego, może pozytywnie wpłynąć na organizację udzielania świadczeń.

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku.



W związku z powyższym, objęcie refundacją technologii wnioskowanej może mieć pozytywny wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych, tj. chorzy nieleczeni wcześniej inhibitorami układu dopełniacza odznaczają się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. W przypadku stosowania ekulizumabu chorzy mają szansę kontroli nad objawami choroby, jednak leczenie dotychczas stosowaną terapią niesie ze sobą duże obciążenia związane z częstotliwością podawania leku. Problem dodatkowo nasila się przy modyfikacji leczenia, tj. skróceniu interwałów pomiędzy dawkami. Refundacja rawulizumabu, pierwszego długo-działającego inhibitora układu dopełniacza umożliwi skuteczną terapię chorych, poprawiając ich stan zdrowia oraz jakość życia związaną z rzadszymi wizytami w celu infuzji leków.

W chorobie o charakterze przewlekłym, jak w przypadku PNH, przy podaniach leku wykonywanych w 2-tygodniowych lub mniejszych odstępach czasu, wpływ częstych hospitalizacji znacząco rzutuje na życie pacjentów, podporządkowując ich życie osobiste i zawodowe chorobie.

Stosowanie rzadszych wlewów leku może istotnie wpłynąć na zmianę aktywności zawodowej, zmniejszając absencję chorobową oraz zwiększając mobilność chorych. Może to także prowadzić, do zmniejszenia kosztów społecznych choroby. Dodatkowo, zwłaszcza w przypadku osób młodych oraz uczących się, terapia mniej ingerująca w życie chorego, może zdecydowanie polepszyć jego jakość. Terapia rawulizumabem może także odciążyć opiekunów osób chorych.

Oprócz możliwości zwiększenia aktywności chorego, terapia lekiem Ultomiris® może także zmniejszać ryzyko powikłań związanych z dożylną formą podawania leku (w stosunku do terapii ekulizumabem częstość podawania rawulizumabu w fazie podtrzymania zmniejsza się 4-krotnie).

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzono, że rawulizumab jest technologią preferowaną w stosunku do ekulizumabu. Rawulizumab wpływa na skuteczną normalizację poziomu LDH (ang. *lactate dehydrogenase*, dehydrogenaza mleczanowa), stabilizuje poziom hemoglobiny we krwi oraz pomaga chorym uniknąć przetoczeń krwi. Skuteczna oraz trwała inhibicja układu dopełniacza pozwala na zmniejszenie ryzyka występowania przełomów hemolitycznych.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Ulomiris® w ramach projektu programu lekowego *Leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) Rawulizumabem*, dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej, nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Wnioskowana prezentacja leku Ultomiris®, fiołka 300 mg, będzie stanowić podstawę limitu.

[Redacted text block]

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Ultomiris® (rawulizumab) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności w programie lekowym.

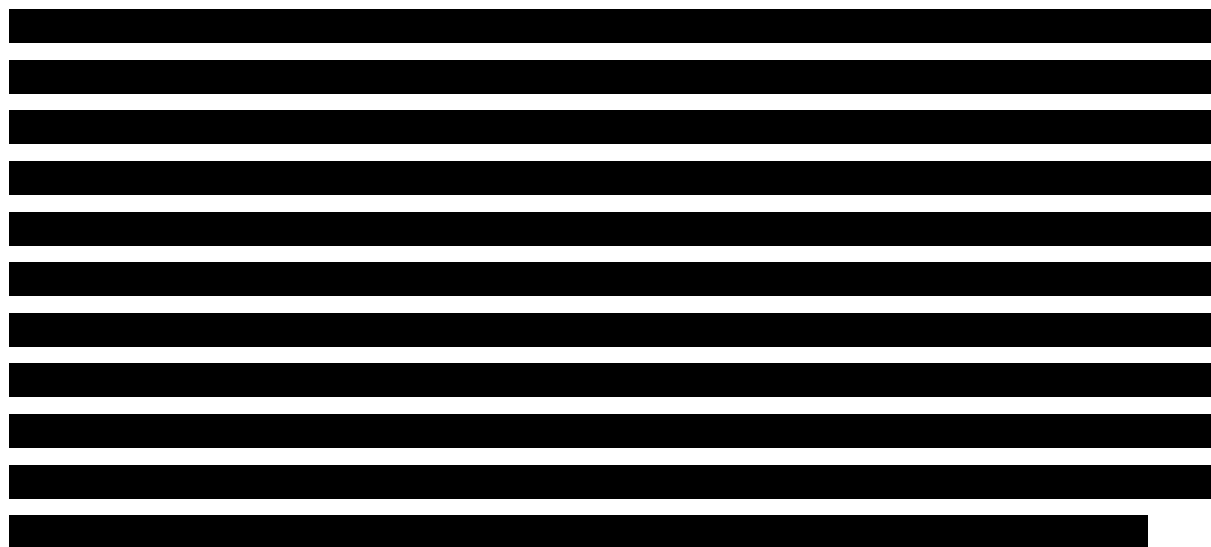
Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją dorośli chorzy na napadową nocną hemoglobinurię:

- ⊕ u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby;
- ⊕ stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- ⊕ populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- ⊕ finansowych (analiza wpływu na budżet);
- ⊕ organizacji udzielania świadczeń;
- ⊕ etycznych i społecznych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z badania ankietowego.



W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej. Cenę zbytu netto rawulizumabu otrzymano od Zamawiającego.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze racjonalizację środków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Ultomiris® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla chorych korzystających z terapii, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna może pozytywnie wpłynąć na organizację udzielania świadczeń.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Ultomiris® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej oraz zgodności wskazań i przeznaczeń w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Mechanizmy działania rawulizumabu i ekulizumabu są do siebie zbliżone, rawulizumab pozwala jednak na utrzymujący się dłużej efekt całkowitego zahamowania wolnej postaci białka C5 w surowicy (stężenie < 0,5 µg/ml). Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RAW nad EKU, jednak zgodnie z wynikami badań rawulizumab jest technologią preferowaną, wpływając między innymi na redukcję przełomów hemolitycznych oraz pozwalając na unikanie transfuzji przez chorych, znacząco poprawiając przy tym jakość życia. Biorąc pod uwagę wymienione argumenty, uznano, że są one wystarczające do utworzenia odrębnej grupy limitowej dla tego preparatu.

Objęcie refundacją rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Ultomiris® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 21.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi
wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych
wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 22.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)

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

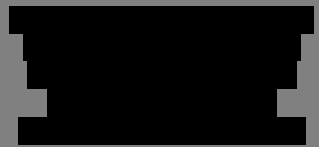


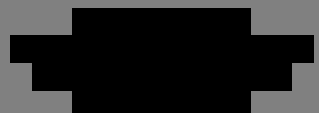


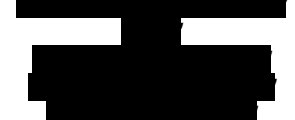

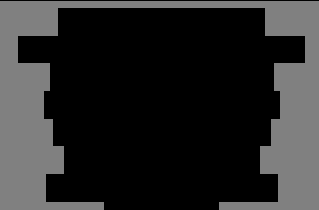
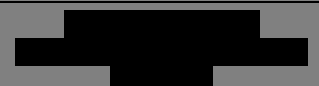
8.4. Wyniki badania kwestionariuszowego

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w zakresie analizy wpływu na budżet (populacji oraz udziałów w rynku) wskazano w poniższej tabeli. Pozostałe parametry, związane z modelowaniem skuteczności oraz kosztów przedstawiono w *Analizie ekonomicznej*. Odpowiedzi zawarte w ankietach wraz z komentarzami ekspertów przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

Tabela 23.

Odpowiedzi ekspertów klinicznych dotyczące populacji uwzględnione w niniejszej analizie

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

	■	■	■	■
	■	■	■	
	■	■	■	
	■	■	■	
	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■

9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	14
Tabela 2. Oszacowanie maksymalnej populacji, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana na podstawie danych literaturowych.....	15
Tabela 3. Populacja, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	16
Tabela 4. Udziały w rynku	18
Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	18
Tabela 6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	19
Tabela 7. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	21
Tabela 8. Dawkowanie leku Ultomiris® (rawulizumab)	22
Tabela 9. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	24
Tabela 10. Ceny leków uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	24
Tabela 11. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie, w przeliczeniu na cykl 2-tygodniowy (cykl nasycający i podtrzymujący EKU oraz nasycający RAW) i 8-tygodniowy (cykl podtrzymujący RAW) (PLN)	25
Tabela 12. Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia PNH</i>	25
Tabela 13. Koszty ponoszone w terapii lekiem Ultomiris® dla chorych nieleczonych wcześniej ekulizumabem w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka	27
Tabela 14. Maksymalny koszt uwzględnionych technologii w zależności od roku terapii, bez uwzględnienia RSS.....	29

Tabela 15. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet	31
Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	35
Tabela 17. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	35
Tabela 18. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i w wersji z RSS	39
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i w wersji bez RSS	40
Tabela 20. Aspekty społeczne i etyczne	44
Tabela 21. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	49
Tabela 22. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)	51
Tabela 23. Odpowiedzi ekspertów klinicznych dotyczące populacji uwzględnione w niniejszej analizie.....	51

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	13
Rysunek 2. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji z RSS (PLN)	37
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, w wersji bez RSS (PLN)	37

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	[redacted] <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2020
Analiza kliniczna	[redacted] <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię, Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2020
AWA Soliris 2016	AOTMIT, <i>Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.28.2016 do Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)</i> , 2016
Badanie kwestionariuszowe	Badanie kwestionariuszowe przeprowadzone na potrzeby niniejszej ankiety wśród ekspertów klinicznych leczących chorych na PNH. Dokładne wyniki ankiety uwzględnione są w Analizie problemu decyzyjnego
Brodsky 2014	Brodsky R.A. <i>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria</i> , Blood 2014, 124(18):2804-11
Badanie zdrowotne populacji brytyjskiej 2016	<i>Health Survey for England 2016 Adult health trends</i> , 2017 NHS England, (data dostępu - 17.12.2019)
ChPL Soliris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.02.2020)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.02.2020)
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)
Dane NFZ	Pismo Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, DGL.0123.25.2019, Warszawa 2019
Program lekowy leczenia PNH	Program lekowy „Leczenie napadowej nocnej hemoglobinurii” (ICD-10 L 59.5) regulowany załącznikiem B.96 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2020 roku	Uchwała Nr 11/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-112020iv,6543.html
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późniejszymi zmianami
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 184/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne z późniejszymi zmianami
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 16 października 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe