



IGNORANTIA NOCET

Kanuma[®] (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy

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 Pharmaceuticals

Warszawa, 6.04.2021

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

6 kwietnia 2021 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.7.2021.TG.9 z dnia 12 marca 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 24 lipca 2020 r.

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; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Alexion Pharmaceuticals, 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.....	9
2. Analiza wpływu na budżet.....	9
2.1. Metodyka analizy	9
2.2. Horyzont czasowy	10
2.3. Perspektywa	11
2.4. Scenariusze porównywane	11
2.5. Populacja	12
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	12
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	15
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	15
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	16
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	17
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	17
2.6. Analiza kosztów	18

2.6.1. Koszt sebelipazy alfa.....	19
2.6.2. Modelowanie kosztów	20
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	21
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	25
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	25
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	25
3. Analiza wrażliwości	28
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	33
5. Aspekty etyczne i społeczne	33
6. Założenia i ograniczenia	35
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	35
8. Załączniki	37
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...37	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	38
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....	40
9. Spis tabel	41
10. Spis rysunków	43
11. Bibliografia.....	44

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
MZ	Minister Zdrowia
SEB	Sebelipaza alfa
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PLN	polski złoty

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 Kanuma® (sebelipaza alfa) stosowanego w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

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 chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy, który może mieć dwie postacie: postać wczesna, spotykana także pod nazwą choroby Wolmana (WD¹) oraz postać późna, zwana także chorobą spichrzania estrów cholesterolu (CESD²). Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicystów.

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 sebelipaza alfa nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy stosowane jest leczenie wspomagające. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której sebelipaza alfa stosowana w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy będzie finansowana ze środków

¹ ang. *Wolman's disease*

² ang. *cholesterol ester storage disease*

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:

- ⊕ w grupie chorych z wczesnej postacią LAL-D:
 - ⊕ Koszt sebelipazy alfa
 - ⊕ Koszt podania sebelipazy alfa
 - ⊕ Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego
 - ⊕ Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
 - ⊕ Koszt przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
 - ⊕ Koszt leczenia przetoczeniami krwi
- ⊕ w grupie chorych z późną postacią LAL-D
 - ⊕ Koszt sebelipazy alfa
 - ⊕ Koszt podania sebelipazy alfa
 - ⊕ Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego
 - ⊕ Koszt zwłóknienia i marskości wątroby (tzw. koszty stanów zdrowia)
 - ⊕ Koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego
 - ⊕ Koszty związane z transplantacją wątroby.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu sebelipazy alfa (Kanuma®) do finansowania w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować jedynie leczenie wspomagające o niezadowalającym profilu skuteczności teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Kanuma®. [REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Kanuma® zapewni chorym na LAL-D dostęp do jedynej terapii o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu oraz przyczyni się do ratowania życia niemowląt z wczesną postacią [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyrast wydatków wynikać będzie z dłuższego okresu podawania leku Kanuma® względem BSC, który z kolei jest konsekwencją wydłużenia przeżycia chorych w analizowanym wskazaniu. W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Kanuma® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla chorych, którzy nie mają obecnie dostępu do żadnej alternatywnej terapii o udowodnionej skuteczności dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Kanuma® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z chorobami rzadkimi w Polsce.

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 Kanuma® (sebelipaza alfa) w leczeniu chorych z niedoborem kwaśnej lipazy (LAL-D³). Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kanuma® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel 2007, 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. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ekspertów klinicystów.
3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2021 roku.
4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

³ ang. *lysosomal acid lipase deficiency*

5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (leczenia wspomagającego - BSC⁴).
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika oraz łączne wydatki płatnika i pacjentów 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.
8. 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.
9. 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).
10. 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.

⁴ ang. *Best Supportive Care*

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2021 do grudnia 2022. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest brak alternatywnej technologii refundowanej w rozważanym wskazaniu, w związku z czym lek Kanuma® powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku.

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 publiczny⁵)
- ⊕ oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w *Analizie ekonomicznej* przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

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

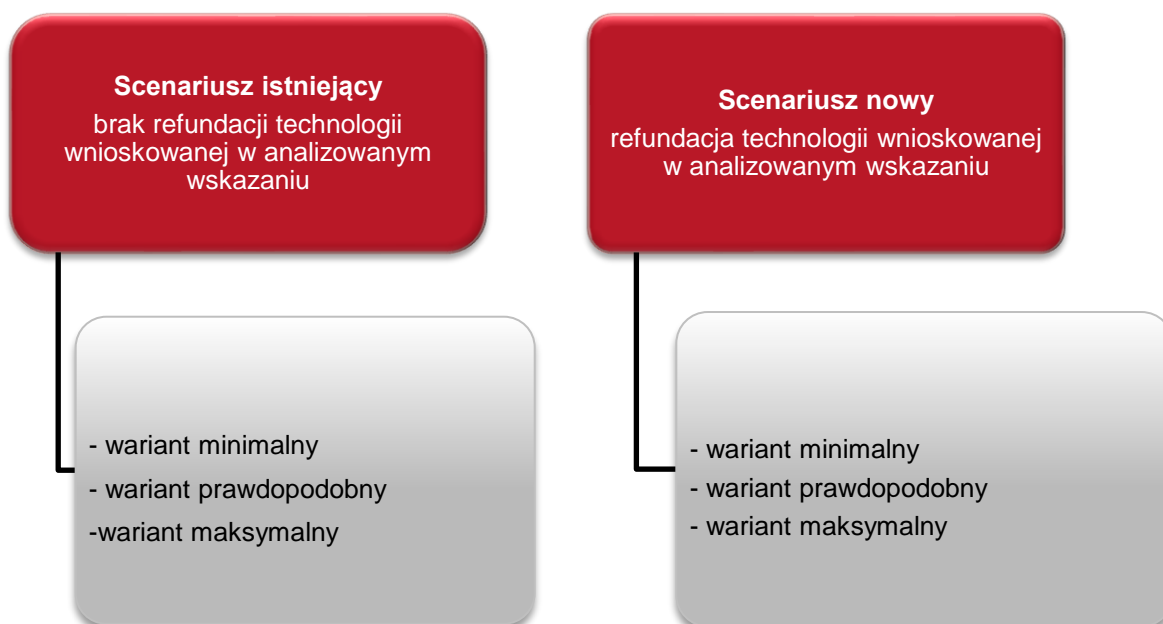
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii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

⁵ Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

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.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy) 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 wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Kanuma*®, sebelipaza alfa wskazana jest w leczeniu chorych z LAL-D. Wyróżnia się 2 postacie fenotypowe niedoboru aktywności LAL: wczesna postać LAL-D (dawniej zwana chorobą Wolmana), która występuje u niemowląt i najczęściej prowadzi do zgonu w czasie pierwszych 12 miesięcy życia oraz późna postać LAL-D (zwana także, chorobą

spichrzania estrów cholesterolu), która występuje u dzieci i dorosłych (diagnoza postawiona jest zwykle w okresie dzieciństwa lub dorastania, najczęściej między 3 a 12 r.ż.).

Oszacowanie populacji docelowej, wskazanej we wniosku jest niezwykle trudne ze względu na rzadkość występowania choroby oraz niepewność danych epidemiologicznych. Na podstawie większości źródeł można przyjąć, że postać wczesna występuje rzadziej niż postać późna co wynika z wysokiej śmiertelności, dlatego też uznaje się że roczna chorobowość nie przekracza zapadalności (a w praktyce może być nawet niższa).

Szacowana częstość występowania wczesnej postaci niedoboru LAL wynosi od 1 na 100 000 do 1 na 704 000 narodzin, a częstość występowania postaci późno występującej wynosi od 1 do 25 na milion, w zależności od regionu geograficznego i grupy etnicznej [CADTH 2018a, Ługowska, Jurecka 2013, Carter 2019, Su 2016, Meikle 1999]. Tym samym oszacowana według danych z literatury liczba chorych z wczesną postacią LAL-D wynosi teoretycznie od 0,6 do 3,9 pacjentów rocznie natomiast liczba chorych z późną postacią LAL-D wynosi od 38 do 634. Oba zakresy, mimo że stosunkowo małe są niedostatecznie precyzyjne aby mogły posłużyć do wiarygodnego wyznaczenia wydatków płatnika publicznego.

Powyżej oszacowane zakresy, zwłaszcza w stosunku do pacjentów z późną postacią choroby wyraźnie odbiegają od informacji na temat rozpoznawania LAL-D w Polsce z polskich opracowań i otrzymanych od ekspertów klinicznych. Dr A. Ługowska [Ługowska] podaje, że w latach 1999-2012 w Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki IPIN, deficyt LAL stwierdzono u 10 pacjentów z późną postacią choroby oraz 2 pacjentów z wczesną postacią choroby. Na tej podstawie można oszacować, że wykrywana zapadalność na LAL-D ogółem w Polsce wynosi ok. 0,92 chorego rocznie. Według informacji z publikacji z 2013 roku [Jurecka 2013b] liczba zdiagnozowanych chorych z późną postacią LAL-D wynosiła wówczas 19

[Redacted text block]

LAL-D. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie populacji, w której technologia może być zastosowana:

Tabela 2.
Populacja chorych, w której wnioskowana technologia może być zastosowana

Wariant	Wczesna postać LAL-D	Późna postać LAL-D	Razem
Minimalny	1	44,29	45,29
Prawdopodobny	1,50	60,89	62,39
Maksymalny	2	77,50	79,50

W publikacji Ługowska podano, że do 2013 roku w Polsce rozpoznano 19 przypadków późnej postaci LAL-D. Zakładając, że przez kolejne 7 lat rozpoznawano 2 przypadki rocznie (patrz Tabela 1) to liczba rozpoznanych przypadków mogłaby obecnie wynosić ok. 33 chorych. Jest to wartość zbliżona do wartości oszacowanej za pomocą zaprezentowanej powyżej metodyki, co stanowi dowód wiarygodności obliczeń.

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się z *ChPL Kanuma®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (rozdział 2.5.1., Tabela 2).

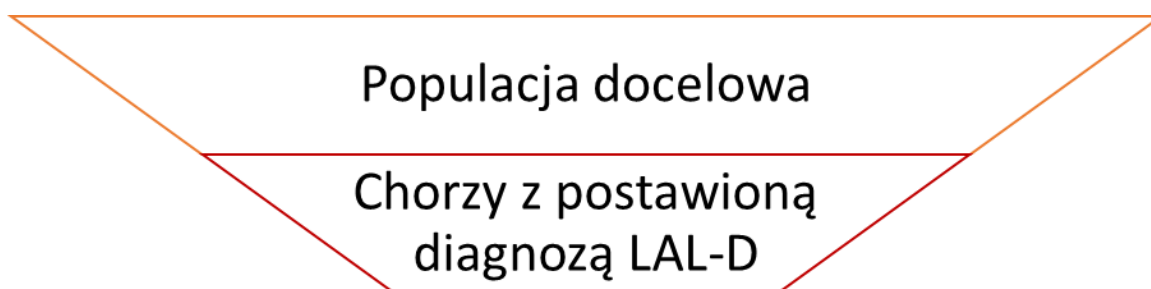
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Obecnie substancja nie jest w Polsce stosowana.

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 odpowiedzi ekspertów klinicyстів dotyczących rozpoznawania chorych z LAL-D. Dane otrzymane od ekspertów opisano w rozdziale 2.5.1. W analizie uwzględniono, że technologia wnioskowana będzie stosowana we populacji wszystkich chorych z postawioną diagnozą LAL-D. Na rysunku poniżej przedstawiono schemat oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku objęcia jej refundacją.

Rysunek 2.
Metodyka oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana



W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana.

Tabela 3.
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[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 tabeli powyżej w kolumnie „2 rok refundacji (nowi)” przedstawiono liczbę nowych pacjentów rozpoczynających leczenie w drugim roku natomiast w kolumnie „2 rok refundacji (razem)” przedstawiono skumulowaną liczbę chorych z pierwszego oraz drugiego roku refundacji. W analizie uwzględniono, że chorzy będą zaczynać leczenie w miesięcznych cyklach, a tempo kwalifikacji będzie jednostajne.

Wielkość dostaw sebelipazy alfa (Kanuma®), 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 sebelipazy alfa, 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 4.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	Tabela 2	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	Tabela 2	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 6 ust. 1pkt 1 lit. c

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Tabela 3	art. 6 ust. 1pkt 2
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 6 ust. 1pkt 4

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 tożsamej z perspektywą wspólną uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ w grupie chorych z wczesnej postacią LAL-D:
 - ⊕ Koszt sebelipazy alfa
 - ⊕ Koszt podania sebelipazy alfa
 - ⊕ Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego
 - ⊕ Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
 - ⊕ Koszt przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
 - ⊕ Koszt leczenia przetoczeniami krwi
- ⊕ w grupie chorych z późną postacią LAL-D
 - ⊕ Koszt sebelipazy alfa
 - ⊕ Koszt podania sebelipazy alfa
 - ⊕ Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego
 - ⊕ Koszt zwłóknienia i marskości wątroby (tzw. koszty stanów zdrowia)
 - ⊕ Koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego
 - ⊕ Koszty związane z transplantacją wątroby

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich (koszty zdarzeń niepożądanych) 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 (Tabela 5.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 5.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Sprawozdania z działalności NFZ, danych refundacyjnych NFZ oraz Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie 184/2019/DSOZ/ Zarządzenie 25/2020/DSOZ, Zarządzenie 50/2020/DGL*].

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.

2.6.1. Koszt sebelipazy alfa

Obecnie sebelipaza alfa nie jest finansowana z budżetu płatnika publicznego. 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. W związku z tym przyjęto, że lek Kanuma® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 6.
Cena leku Kanuma®

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

Zgodnie z *Chpl Kanuma®* dawkowanie sebelipazy afa zależy od manifestacji choroby. U pacjentów z wczesną postacią LAL-D zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc raz na tydzień, która może być zwiększona do 3 mg/kg mc raz na tydzień. W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy z wczesną postacią LAL-D stosują dawkę 3 mg/kg mc. U pacjentów z późną postacią LAL-D zalecane dawkowanie to 1 mg/kg mc raz na dwa tygodnie.

2.6.2. Modelowanie kosztów

Koszty uwzględnione w niniejszym opracowaniu stanowią wynik przeprowadzonego w *Analizie ekonomicznej* modelowania z uwzględnieniem 2 letniego horyzontu analizy wpływu na budżet. W analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie, a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. Choremu, który rozpocznie terapię w styczniu, pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2 latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 6 miesiącu roku, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 7 miesięcy terapii w modelu, w drugim roku BIA koszt od 8 do 20 miesiąca modelu itd.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty terapii chorego wnioskowaną technologią oraz BSC w każdym miesiącu terapii, zaczerpnięte z analizy ekonomicznej w 2-letnim horyzontie czasowym.

Tabela 7.
Koszty ponoszone w leczeniu LAL-D w ramieniu sebelipazy oraz komparatora w 2-letnim horyzoncie czasowym

miesiąc	Niemowlęta			Dzieci i dorośli		
	BSC	SEB		BSC	SEB	
		Lek	Koszt całkowity		Lek	Koszt całkowity
1	95 031,83	266 093,68	281 290,74	100,83	199 570,26	199 671,09
2	13 350,30	266 007,49	271 775,88	100,83	199 570,26	199 671,09
3	0,00	234 636,47	239 724,57	100,83	199 570,26	199 671,09
4	6 670,83	234 560,47	239 646,92	100,83	199 570,26	199 671,09
5	0,00	234 484,49	239 569,30	100,83	199 570,26	199 671,09
6	0,00	234 408,54	239 491,70	100,83	199 570,26	199 671,09
7	0,00	234 332,61	239 414,13	100,83	199 570,26	199 671,09
8	0,00	234 256,71	239 336,58	100,83	199 570,26	199 671,09
9	0,00	234 180,83	239 259,05	100,83	199 570,26	199 671,09
10	0,00	234 104,97	243 884,10	100,83	199 570,26	199 671,09
11	0,00	234 100,55	243 879,49	100,83	199 570,26	199 671,09
12	0,00	218 489,72	223 227,69	100,83	199 570,26	199 671,09
13	0,00	202 879,48	207 278,94	121,29	198 329,60	198 441,58
14	0,00	202 875,65	207 275,02	121,29	198 329,60	198 441,58
15	0,00	202 871,82	207 271,11	121,29	198 329,60	198 441,58
16	0,00	202 867,99	207 267,19	121,29	198 329,60	198 441,58
17	0,00	202 864,15	207 263,28	121,29	198 329,60	198 441,58
18	0,00	202 860,32	207 259,36	121,29	198 329,60	198 441,58
19	0,00	202 856,49	207 255,45	121,29	198 329,60	198 441,58
20	0,00	202 852,66	207 251,53	121,29	198 329,60	198 441,58
21	0,00	202 848,83	207 247,62	121,29	198 329,60	198 441,58
22	0,00	202 845,00	207 243,71	121,29	198 329,60	198 441,58
23	0,00	202 842,10	207 240,75	121,29	198 329,60	198 441,58
24	0,00	202 839,21	207 237,79	121,29	198 329,60	198 441,58

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Analiza podstawowa	wartość II	wartość III	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet					
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	n/d	Rozdział 2.2
Liczebność populacji docelowej	Tabela 2	n/d	n/d	n/d	Rozdział 2.5.1
Liczba chorych z rozpoznaniem LAL-D	Tabela 1	n/d	n/d	n/d	Odpowiedzi ekspertów-klinicyistów
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	Tabela 3	n/d	n/d	n/d	Rozdział 2.5.4
Cena zbytu netto Kanuma (PLN)	Tabela 6	n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i>
Koszty leczenia	Tabela 7	n/d	n/d	n/d	<i>Oszacowania na podstawie Analizy ekonomicznej</i>
Parametry z analizy ekonomicznej uwzględnione w analizie wrażliwości					
Dawkowanie początkowe (liczba fiolek na tydzień na kg/mc)	3	1	2	Najmniejsza dawka oraz średnia dawka z Chpl Kanuma®	<i>Chpl Kanuma®</i>
Odsetek mężczyzn	51%	56%	50%	n.d.	<i>Gus, Jones 2017, Burton 2015</i>
Wiek początkowy chorych (w miesiącach, postać wczesna)	2,90	0,00	5,80	Zakres wieku pacjentów z badania LAL-CL03	<i>Jones 2017</i>
████████████████████	██████	██████	██████	████████████████████	████████████████████

Parametr	Analiza podstawowa	wartość II	wartość III	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Krzywa przeżycia związana z LAL-D	Kaplan Meier	Gompertz	Weibull	Analiza ekonomiczna	Obliczenia własne na podstawie Vijay 2019
Pacjent 05-001 w analizie przeżycia w ramieniu SEB	Włączony	Wykluczony	n.d.	Analiza ekonomiczna	Założenie
Liczba miesięcy życia na intensywnej terapii poprzedzających zgon	1	8	n.d.	Testowano czas do zgonu wszystkich chorych z badania LAL-NH1-01	Założenie, Jones 2015
Koszt F0	422	2384	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
Koszt F1	422	2384	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
Koszt F2	800	3097	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
Koszt F3	800	3097	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
Koszt F4	2018	4995	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
Koszt DCC	14860	14860	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
Koszt HCC	68 662,33	60 843,51	123 995,50	n.d.	Llovet 2008, Zarządzenie 50/2020/DGL
Koszt transplantacji wątroby (dzieci)	243 624,50	243 207,00	244 042,00	Minimalny i maksymalny zakres kosztu kwalifikacji do transplantacji wątroby	Zarządzenie 184/2019/DSOZ

Parametr	Analiza podstawowa	wartość II	wartość III	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt transplantacji wątroby (dorośli)	208 904,50	208 487,00	209 322,00	Minimalny i maksymalny zakres kosztu kwalifikacji do transplantacji wątroby	Zarządzenie 184/2019/DSOZ
Wiek początkowy chorych (w latach, postać późna)	11,00	8,00	17,0	Testowano wiek w czasie wystąpienia pierwszych objawów oraz średni wiek w czasie włączenia do badania ARISE (Burton 2015)	Bernstein 2013, Burton 2015
Źródło danych do macierzy przejścia	Wszystkie źródła	LAL-CL02	Bernstein et al.	n.d.	Założenie
Przejęcie z F4 do zaawansowanych stanów choroby wątroby (DCC, HCC, LT)	Tak	Nie	n.d.	n.d.	Założenie
Maksymalna liczba stopni poprawy zwłóknienia wątroby po zastosowaniu SEB	2	1	4	Wartości skrajne	Założenie

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, które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od przyjętego scenariusza oraz jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej właściwej dla I roku refundacji. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około 105 tys. PLN rocznie.

Obecnie sebelipaza alfa nie jest stosowana 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 i wspólnej w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 9.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (pełna populacja LAL-D)

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej		Perspektywa płatnika publicznego	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost						
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Waga						
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wzrost	+	+	+	+	+	+

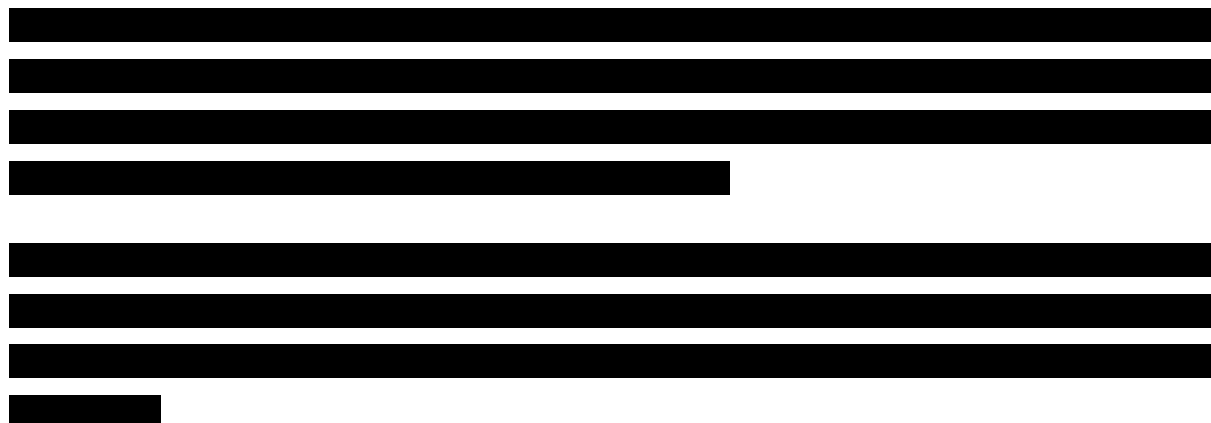
Tabela 10.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólnej		Perspektywa płatnika publicznego	
	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost						
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Waga						
Wzrost	+	+	+	+	+	+
Wzrost	+	+	+	+	+	+

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	█	█	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 11.
Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w grupie chorych z późną postacią LAL-D

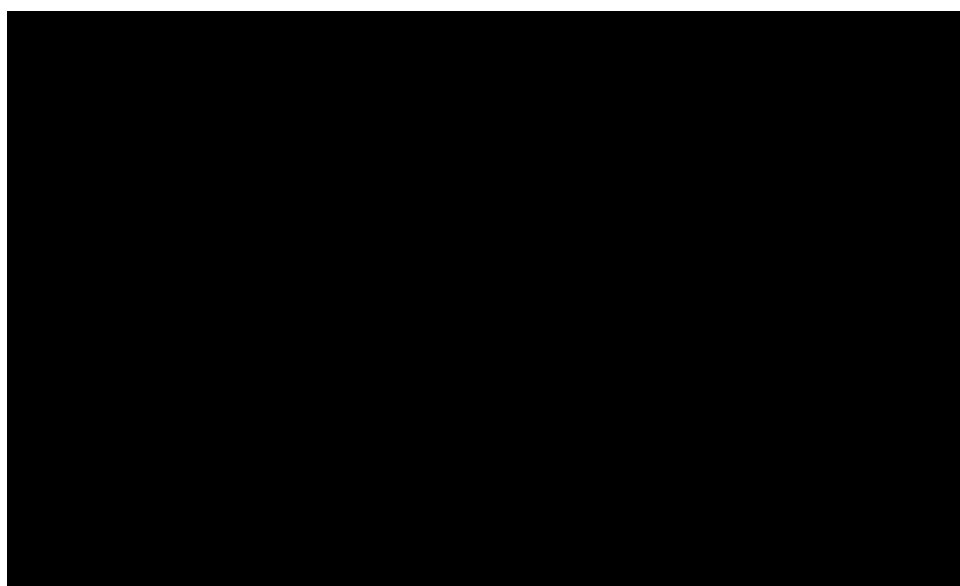
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	█	█	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	█	█	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	█	█	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



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

Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w pełnej populacji chorych(PLN)



3. Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone 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.

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

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Kanuma® (sebelipaza alfa) w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W związku z powyższym, w wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej, nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego, czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Śmiertelność w populacji niemowląt z wczesną szybko postępującą postacią choroby osiąga 96,2% w ciągu pierwszych 12 miesięcy życia. Nawet przy zastosowaniu najbardziej zaawansowanych, obecnie dostępnych technologii medycznych jak przeszczepienie wątroby i przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych) pierwszy rok życia ma szansę przeżyć jedynie 20% chorych, przy medianie wieku w czasie zgonu wynoszącej 8,6 miesięcy. [Jones 2015]. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy obecnych opcji terapeutycznych nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Sebelipaza alfa jest technologią medyczną, której zastosowania umożliwią wielokrotną poprawę przeżycia chorych z wczesną postacią LAL-D oraz umożliwienie im prawidłowego rozwoju. Decyzja o refundacji sebelipazy alfa jest zatem niezbędna w celu ratowania życia, chorym z wyjątkowo złym rokowaniem.

Należy też zwrócić uwagę na fakt, że obecnie brakuje zdefiniowanych standardów diagnostyki i postępowania w leczeniu LAL-D w Polsce. Jak wykazują informacje z ankiet zdarzają się przypadki nieprawidłowego rozpoznawania chorych z LAL-D, co może wynikać z braku znajomości tej choroby oraz jej nieswoistych objawów. W przypadku chorych z LAL-D niewłaściwie rozpoznanie może spowodować przyspieszony zgon chorego. Dlatego też refundacja sebelipazy może przyczynić się do wzrostu świadomości na temat LAL-D i poprawy diagnozowania tej choroby.

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.

Tabela 13.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Nie
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Założenia i ograniczenia

Koszty i efekty zdrowotne sebelipazy alfa oraz BSC zaczerpnięto z modelu ekonomicznego, którego szczegółowe założenia opisano w *Analizie ekonomicznej*. W związku z powyższym wszystkie ograniczenia wskazane w *Analizie ekonomicznej* dotyczą również BIA.

W analizie założono, że udział technologii wnioskowanej w populacji chorych spełniających kryteria kwalifikacji wyniesie 100%. Uzasadnieniem tego założenia jest fakt, że LAL-D jest chorobą rzadką i liczba pacjentów jest na tyle mała, że można rozpatrywać ją w kategorii indywidualnych przypadków. W związku z tym zasadne wydaje się założenie, że wszyscy pacjenci będą otrzymywać leczenie sebelipazą alfa. Jest to założenie konserwatywne, gdyż w rzeczywistości zawsze istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że pacjent nie rozpocznie leczenia.

Założono, że włączanie pacjentów do leczenia będzie następować w tempie jednostajnym, tzn. w każdym miesiącu każdego roku refundacji leczenie rozpoczynać będzie jednakowa liczba pacjentów. Jest to spowodowane tym, że chory może rozpocząć terapię w dowolnym momencie w roku.

Liczebność populacji docelowej oraz udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatorów w poszczególnych scenariuszach analizy określono na podstawie wyników badania ankietowego (Rozdział 2.5).

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Kanuma®. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu Kanuma® (sebelipaza alfa) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek stosowany w programie lekowym.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją chorzy na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy.

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;

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować jedynie leczenie wspomagające o nieudowodnionej skuteczności teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Kanuma[®].

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że wnioski te nie zmieniają się w przypadku przyjmowania do kalkulacji alternatywnych wartości parametrów i realizacji alternatywnych scenariuszy analizy.

Wyrost wydatków wynikać będzie z dłuższego okresu podawania leku Kanuma[®] względem BSC, który z kolei jest konsekwencją wydłużenia przeżycia chorych w analizowanym wskazaniu. W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Kanuma[®] należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla chorych, którzy nie mają obecnie dostępu do żadnej alternatywnej terapii o udowodnionej skuteczności dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń. Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Kanuma[®] przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z chorobami rzadkimi w Polsce.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Kanuma® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Kanuma® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Kanuma® 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, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją sebelipazy alfa może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Kanuma® 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 14.

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 2.5.1.
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 15.

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

Lp.	Ilość opakowań			Wartość		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1
6	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1
8	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1
15	1	1	1	1	1	1
16	1	1	1	1	1	1
17	1	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1
20	1	1	1	1	1	1
21	1	1	1	1	1	1
22	1	1	1	1	1	1
23	1	1	1	1	1	1
24	1	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1	1
26	1	1	1	1	1	1
27	1	1	1	1	1	1
28	1	1	1	1	1	1
29	1	1	1	1	1	1
30	1	1	1	1	1	1
31	1	1	1	1	1	1
32	1	1	1	1	1	1
33	1	1	1	1	1	1
34	1	1	1	1	1	1
35	1	1	1	1	1	1
36	1	1	1	1	1	1
37	1	1	1	1	1	1
38	1	1	1	1	1	1
39	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	1	1	1
41	1	1	1	1	1	1
42	1	1	1	1	1	1
43	1	1	1	1	1	1
44	1	1	1	1	1	1
45	1	1	1	1	1	1
46	1	1	1	1	1	1
47	1	1	1	1	1	1
48	1	1	1	1	1	1
49	1	1	1	1	1	1
50	1	1	1	1	1	1
51	1	1	1	1	1	1
52	1	1	1	1	1	1
53	1	1	1	1	1	1
54	1	1	1	1	1	1
55	1	1	1	1	1	1
56	1	1	1	1	1	1
57	1	1	1	1	1	1
58	1	1	1	1	1	1
59	1	1	1	1	1	1
60	1	1	1	1	1	1
61	1	1	1	1	1	1
62	1	1	1	1	1	1
63	1	1	1	1	1	1
64	1	1	1	1	1	1
65	1	1	1	1	1	1
66	1	1	1	1	1	1
67	1	1	1	1	1	1
68	1	1	1	1	1	1
69	1	1	1	1	1	1
70	1	1	1	1	1	1
71	1	1	1	1	1	1
72	1	1	1	1	1	1
73	1	1	1	1	1	1
74	1	1	1	1	1	1
75	1	1	1	1	1	1
76	1	1	1	1	1	1
77	1	1	1	1	1	1
78	1	1	1	1	1	1
79	1	1	1	1	1	1
80	1	1	1	1	1	1
81	1	1	1	1	1	1
82	1	1	1	1	1	1
83	1	1	1	1	1	1
84	1	1	1	1	1	1
85	1	1	1	1	1	1
86	1	1	1	1	1	1
87	1	1	1	1	1	1
88	1	1	1	1	1	1
89	1	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	1
91	1	1	1	1	1	1
92	1	1	1	1	1	1
93	1	1	1	1	1	1
94	1	1	1	1	1	1
95	1	1	1	1	1	1
96	1	1	1	1	1	1
97	1	1	1	1	1	1
98	1	1	1	1	1	1
99	1	1	1	1	1	1
100	1	1	1	1	1	1

9. Spis tabel

Tabela 1. Zapadalność na LAL-D oszacowana na podstawie odpowiedzi ekspertów-klinicyistów	14
Tabela 2. Populacja chorych, w której wnioskowana technologia może być zastosowana ...	15
Tabela 3. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	16
Tabela 4. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	17
Tabela 5. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	19
Tabela 6. Cena leku Kanuma®	20
Tabela 7. Koszty ponoszone w leczeniu LAL-D w ramieniu sebelipazy oraz komparatora w 2-letnim horyzoncie czasowym.....	21
Tabela 8. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	22
Tabela 9. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (pełna populacja LAL-D).....	26
Tabela 10. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D.....	26
Tabela 11. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w grupie chorych z późną postacią LAL-D.....	27
Tabela 12. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej	30
Tabela 13. Aspekty społeczne i etyczne	34
Tabela 14. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	38

Tabela 15. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)

.....40

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	12
Rysunek 2. Metodyka oszacowania populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	16
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej w pełnej populacji chorych(PLN).....	28

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie 184/2019/DSOZ	Zarządzenie nr 184/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie 25/2020/DSOZ	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie 50/2020/DGL	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
Jones 2015	Jones S., Valayannopoulos V., Schneider E., i in., <i>Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants</i> , Genet Med. 2016;18(5):452-8