



IGNORANTIA NOCET

Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg

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:
Swixx BioPharma

Warszawa, 23.08.2022 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 02-616
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

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 • Ocena kosztów; • Wnioski końcowe
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Zdefiniowanie populacji; • Oszacowanie wielkości populacji docelowej;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości

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 Swixx BioPharma, 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	12
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja	14
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	14
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	20
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	20
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	20
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	22
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	22
2.6. Analiza kosztów	23

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	25
2.6.1. Koszt podania leków	30
2.6.2. Modelowanie kosztów	31
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	34
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	37
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	37
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	38
3. Analiza wrażliwości	42
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	47
5. Aspekty etyczne i społeczne	47
6. Założenia i ograniczenia	49
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	50
8. Załączniki	53
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...53	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....53	
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....56	
9. Spis tabel	58
10. Spis rysunków	60
11. Bibliografia.....	61

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
aHUS	ang. atypical haemolytic-uraemic syndrome – atypowy zespół hemolityczno – mocznicowy
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EKU	ekulizumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
kg	kilogram
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PNH	ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria – nocna napadowa hemoglobinuria
RAW	rawulizumab
■	■

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 atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała co najmniej 10 kg:

- którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub
- u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

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 oraz dzieci o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym:

- którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub
- u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

Wskazaną populację chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy charakteryzuje niekorzystne rokowanie związane z postępującym rozwojem mikroangiopatii zakrzepowej prowadzącym do stopniowego uszkodzania organów wewnętrznych chorego. Wśród chorych, u których stosowany jest ekulizumab, skuteczna kontrola objawów choroby łączy się ze znaczącym obciążeniem związanym z częstymi infuzjami dożylnymi leku.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących ze sprawozdań z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby chorych leczonych ekulizumabem w *Programie lekowym Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)*, analizy weryfikacyjnej dla leku Soliris® oraz statystyk dotyczących

refundacji ekulizumabu stosowanego w Programie lekowym dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

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 pacjentów z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym stosowany jest ekulizumab. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której rawulizumab stosowany w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego 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: kosztu leków, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz kosztu związanego z przepisaniem i podaniem leków. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo także koszt kwalifikacji dla chorych, u których stosowano wcześniej ekulizumab.

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. 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]

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 atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne o lek zapewniający skuteczną oraz długotrwałą kontrolę objawów choroby, przy jednoczesnym zmniejszeniu obciążenia chorego związanego ze zmniejszeniem częstotliwości podawania leku, w porównaniu z refundowanym u chorych na aHUS lekiem *Soliris*®. [REDACTED]

[REDACTED] W konsekwencji finansowanie leku Ultomiris® zapewni dzieciom i dorosłym chorym na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy dostęp do skutecznego leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Ultomiris® 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 pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym:

- którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub
- u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

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. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie odnalezionych źródeł danych: *Sprawozdania z działalności za II kwartał 2018 r., Sprawozdania z działalności NFZ za 2018 r., Sprawozdania z działalności NFZ za II*

kwartał 2019 r., Sprawozdania z działalności NFZ za 2019 r., Sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2020 r., Sprawozdania z działalności NFZ za 2020 r., Sprawozdania z działalności NFZ za II kwartał 2021 r., Sprawozdania z działalności NFZ za 2021 r., Statystyki NFZ oraz AWA Soliris 2016.

3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, począwszy od stycznia 2023 roku.
 4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
 5. Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (ekulizumab).
 6. 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.
 7. 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.
 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.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2023 do grudnia 2024 r. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach *Programu lekowego*, który w sposób precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy.

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

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

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). 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.).

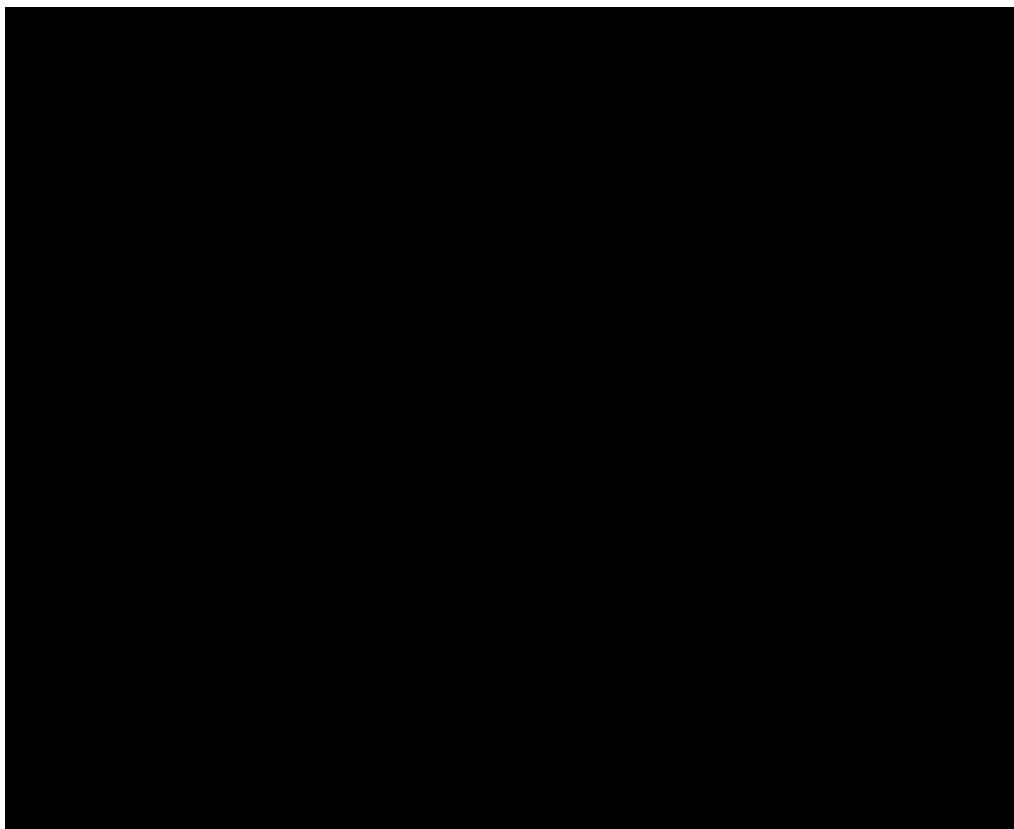
Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.



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 Ultomiris®*, zgodnie z którym rawulizumab wskazany jest:

1. **w leczeniu chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg na napadową nocną hemoglobinurię (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*):**
 - ⊕ 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.
2. **w leczeniu dorosłych oraz dzieci o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym:**
 - ⊕ którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub
 - ⊕ u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie oszacowania liczebności populacji badanej dla wnioskowanej technologii medycznej.

PNH

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. Zgodnie z danymi NFZ

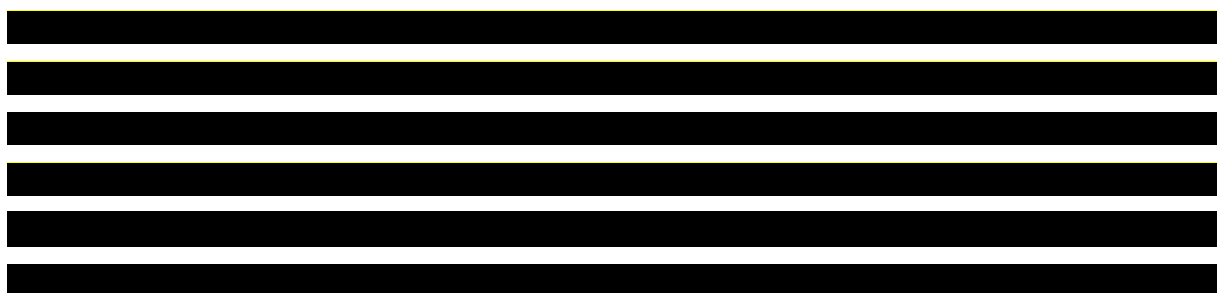
przytoczonymi w Analizie Weryfikacyjnej dla leku Ultomiris® w PNH [AWA Ultomiris] od 2018 roku do pierwszej połowy 2020 roku włączono do programu lekowego w sumie 57 osób. Z kolei liczebność chorych objętych programem do końca IV kwartału 2021 r. wyniosła 59 chorych [Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2021 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	
Liczba chorych włączonych do Programu lekowego PNH	2018	21	Dane NFZ
	2019	25	
	I połowa 2020	11	
Chorzy leczeni w Programie lekowym PNH	IV kwartał 2021	59	Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2021 roku

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych zamieszczonych w Analizie Weryfikacyjnej dla leku Ultomiris® w PNH [AWA Ultomiris] obecna liczba chorych w Polsce wynosi od 59 do 70 chorych. Liczbę nowych zachorowań eksperci ocenili bardzo rozbieżnie, od 8 do 50 chorych na rok.

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.



[REDACTED]

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

[REDACTED]

Co istotne jeden z ekspertów udzielających odpowiedzi w *AWA Ultomiris* wskazał, iż *obecnie leczonych jest 59 pacjentów w wieku 19-80 lat*. Komentarz ten potwierdza liczebność populacji włączonej do Programu lekowego PNH na podstawie Sprawozdania NFZ za rok 2021, a także zakres wiekowy tej populacji. Zatem zgodnie ze stanem na koniec 2021 roku chorzy w wieku poniżej 18 r.ż. nie są leczeni w programie, pomimo braku kryterium wiekowego zdefiniowanego przy kwalifikacji do programu oraz braku ograniczenia wskazania rejestracyjnego dla ekulizumabu do populacji dorosłych chorych. Zgodnie z stanowiskiem EMA [EMA Assessment Report] dla leku Ultomiris® w PNH, brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych wskazujących na liczebność populacji pediatrycznej, a badania skuteczności klinicznej są ograniczone do studiów przypadku. Oznacza to, że PNH niezwykle rzadko manifestuje się w populacji dziecięcej, rozwój choroby następuje w wieku dorosłym, a częstość występowania PNH u dzieci określono na poziomie 5-10% wszystkich przypadków.

aHUS

W literaturze oraz danych udostępnianych przez Narodowy Fundusz Zdrowia można odnaleźć przybliżone wartości chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy. [REDACTED]

[REDACTED]

Dostępne są także dane NFZ dotyczące leczenia chorych ekulizumabem w ramach programu lekowego B.95. Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) w postaci sprawozdań z działalności NFZ, statystyk Narodowego Funduszu Zdrowia oraz protokołu z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-mocznicowego.

W dostępnym *Protokole aHUS* wyróżniono, że z dniem 26 marca 2018, wśród omawianych 30 wniosków, pozytywną kwalifikację do leczenia w programie lekowym rozpatrzono u 14 osób. U 3 osób rozpatrzono pozytywnie kwalifikację w związku z podaniem pierwszej dawki leku w dniu przeszczepu, u 7 rozpatrzono pozytywnie kwalifikację w związku z podaniem pierwszej dawki leku przy nawrocie choroby, a u 1 osoby rozpatrzono kwalifikację do programu po próbie leczenia immunosupresyjnego.

Sprawozdania z działalności NFZ informują między innymi o liczbie osób objętych programem, którzy otrzymali ekulizumab w ramach leczenia w programie lekowym. Podane w statystykach dane roczne dla lat 2018-2021 zgodne są z danymi przedstawionymi w sprawozdaniach z działalności NFZ.

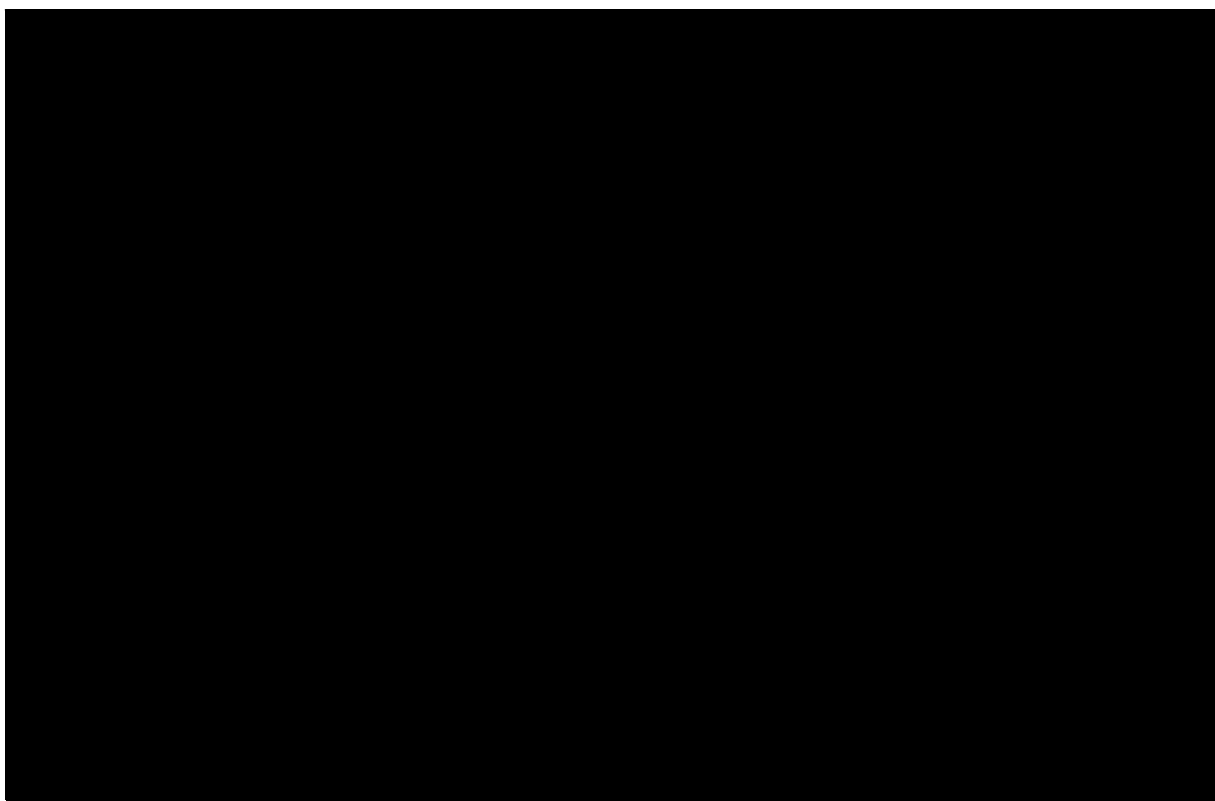
Zebrane na podstawie literatury dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Dane dotyczące liczby chorych stanowiących populację, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana we wskazaniu aHUS

Dane	Okres czasu	Liczebność chorych w danych okresie	Źródło
Liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków	marzec 2018	25	<i>Protokół aHUS</i>
Liczba osób objętych programem, którzy otrzymali ekulizumab	II kwartał 2018 r.	15	<i>Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2018 r.</i>
	2018 r.	20	<i>Sprawozdanie z działalności NFZ za 2018 r.</i>
	II kwartał 2019 r.	26	<i>Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2019 r.</i>
	2019 r.	34	<i>Sprawozdanie z działalności NFZ za 2019 r.</i>
	II kwartał 2020 r.	35	<i>Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2020 r.</i>

Dane	Okres czasu	Liczebność chorych w danych okresie	Źródło
	2020 r.	51	Sprawozdanie z działalności NFZ za 2020 r.
	II kwartał 2021 r.	59	Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2021 r.
	2021 r.	77	Sprawozdanie z działalności NFZ za 2021 r.

Tabela 4.
Liczba chorych stanowiąca populację, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana we wskazaniu aHUS



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie całkowitej populacji, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana, wraz z rozbiem na podgrupę dzieci i dorosłych.

Tabela 5.
Populacja, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana we wskazaniu aHUS

[Redacted table content]

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową w niniejszym opracowaniu oprócz wskazania ujętego w *ChPL Ultomiris®* określają także kryteria włączenia oraz wyłączenia chorych zawarte w projekcie programu lekowego *Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) Rawulizumabem*, w ramach którego planowana jest refundacja analizowanej terapii. Projekt programu lekowego precyzuje zapisy diagnozy aHUS oraz charakteryzuje objawy choroby, nie ograniczając jednak przy tym populacji wskazanej w *ChPL Ultomiris®*.

Populacja wskazana we wniosku refundacyjnym oraz oceniana w niniejszej analizie pokrywa się więc z jednym ze wskazań przedstawionych w *ChPL Ultomiris®*, a więc jest zbieżna z populacją chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana we wskazaniu aHUS. Wielkość tej populacji przedstawiono powyżej (2.5.1., Tabela 5.).

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 2.5.2.).

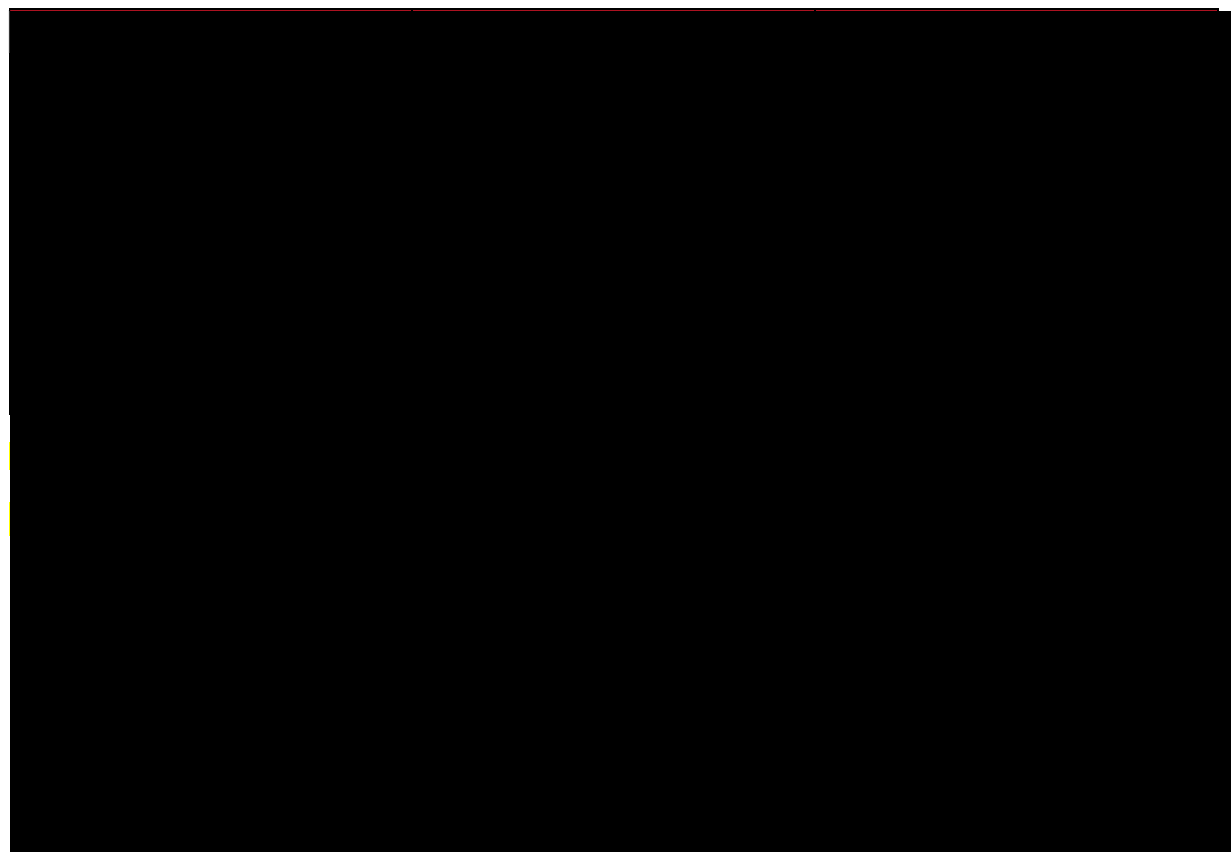
2.5.4.1. Udziały w rynku

Udziały w rynku technologii wnioskowanej i komparatora określono na podstawie danych



Udziały w rynku przedstawiono w tabeli poniżej.

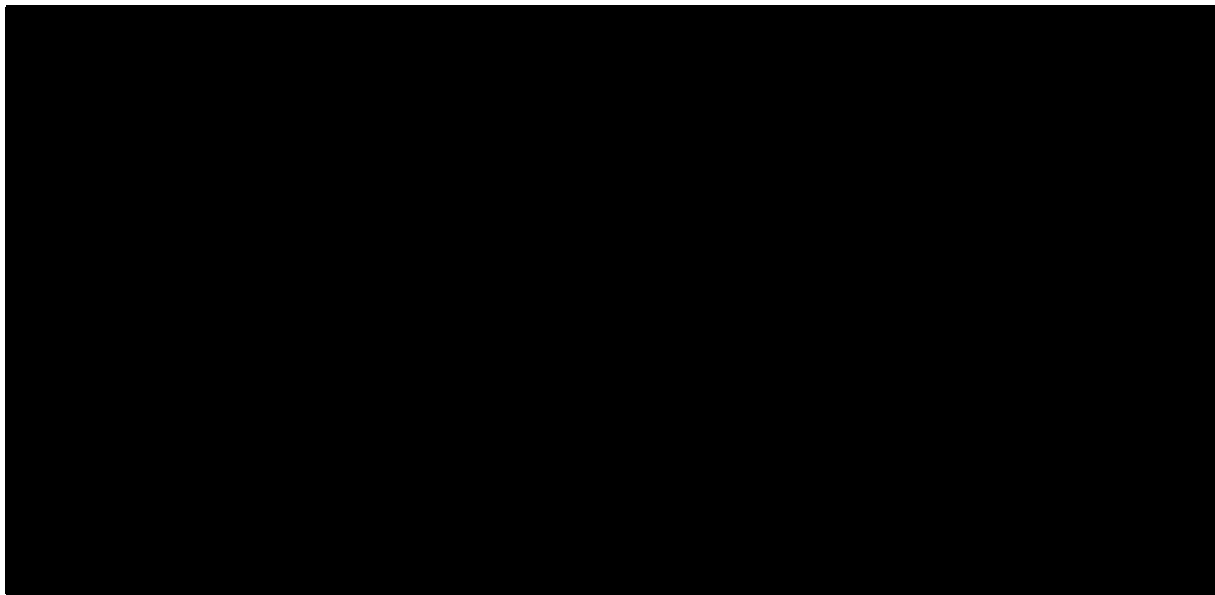
Tabela 6.
Udziały RAW w rynku



2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.), wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2) oraz odsetki dzieci i młodzieży oraz dorosłych chorych na podstawie statystyk NFZ oszacowano liczbę chorych leczonych technologią wnioskowaną.

Tabela 7.
Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana



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

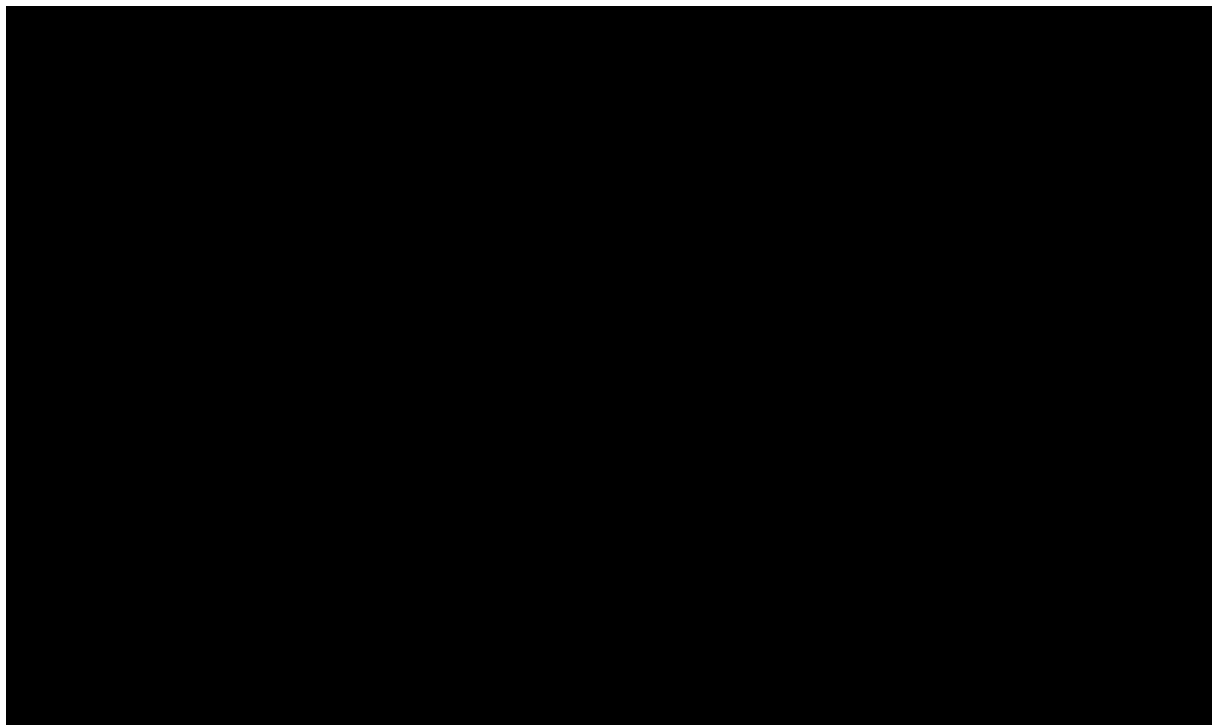
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

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. – 2.5.2.).

Tabela 8.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań



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 przepisania i podania leków;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego dla chorych, którzy byli wcześniej leczeni ekulizumabem (analiza wrażliwości);

Koszt z adnotacją *analiza wrażliwości* uwzględniono jedynie w dodatkowym wariancie analizy wrażliwości. Założenie dotyczące uwzględnienia kosztu kwalifikacji chorych do programu

lekowego w ramach analizy wrażliwości dla chorych, którzy leczeni byli wcześniej ekulizumabem argumentowane jest podobieństwem badań wykonywanych w ramach początkowej diagnostyki oraz kwalifikacji w projekcie *Programu lekowego leczenia aHUS Rawulizumabem*, jak również wątpliwościami dotyczącymi rozliczania tego świadczenia dla chorych na aHUS. Brak rozliczenia świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* dla już istniejącego *Programu lekowego leczenia aHUS* w sprawozdaniach z działalności NFZ sugerowałaby, iż wszystkie badania wykonywane w programie mogą być rozliczane w ramach ryczału związanego z diagnostyką w programie leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS).

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszt szczepienia przeciw meningokokom;
- koszt leczenia działań/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 wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 9.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt szczepienia przeciwko meningokokom	Przyjęto, że wszyscy chorzy, którzy nie byli leczeni wcześniej EKU, czy RAW powinni mieć wykonane szczepienie – koszt jest więc nieróżniący. Chorzy, którzy leczeni byli wcześniej ekulizumabem, a w scenariuszu nowym rozpoczną leczenia rawulizumabem, odbyli szczepienie przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem terapii EKU.
Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W <i>Analizie klinicznej</i> określono, że profil bezpieczeństwa obu leków należy uznać jako porównywalny.

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 atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) Rawalizumabem* określono dawkowanie rawulizumabu we wnioskowanym wskazaniu. Zalecany schemat dawkowania u pacjentów z aHUS obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki uzależnione są od masy ciała pacjenta. Dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni (co 4 tygodnie w przypadku dzieci o masie ciała pomiędzy 10 a 20 kg), rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej. Szczegółowe dawkowanie zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 10).

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 10.
Dawkowanie leku Ultomiris® (rawulizumab)

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)	Interwał pomiędzy dawkami podtrzymującymi (tygodnie)
Od 10 do 20	600	600	4
Od 20 do 30	900	2 100	8
Od 30 do 40	1 200	2 700	8
Od 40 do 60	2 400	3 000	8
Od 60 do 100	2 700	3 300	8
Powyżej 100	3 000	3 600	8

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

EKULIZUMAB

Na podstawie *ChPL Soliris®* i *Programu lekowego leczenia aHUS* określono, że schemat dawkowania ekulizumabu u dorosłych chorych w leczeniu aHUS 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 1 200 mg produktu Soliris® podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 1 200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut co 14 ± 2 dni.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży uzależnione jest od masy ciała chorych. Chorzy w tej grupie wiekowej o masie ciała powyżej 40 kg przyjmują tę samą dawkę co dorośli chorzy. Schemat dawkowania w przypadku chorych o masie ciała poniżej 40 kg (oraz dla pozostałych chorych) przedstawiono szczegółowo w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Schemat dawkowania ekulizumabu w oparciu o masę ciała

Zakres masy ciała (kg)	Dawka nasycająca (mg)	Dawka podtrzymująca (mg)
Powyżej 40 kg	900 mg przez 4 tygodnie (raz na tydzień)	1 200 w tyg. 5., a następnie 1 200 co 2 tyg.
Od 30 do 40	600 mg przez 2 tygodnie (raz na tydzień)	900 w tyg. 3., a następnie 900 co 2 tyg.
Od 20 do 30	600 mg przez 2 tygodnie (raz na tydzień)	600 w tyg. 3., a następnie 600 co 2 tyg.
Od 10 do 20	600 mg w tyg. 1.	300 w tyg. 2., a następnie 300 co 2 tyg.
Od 5 do 10	300 mg w tyg. 1.	300 w tyg. 2., a następnie 300 co 3 tyg.

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*.

Początkowy rozkład względem masy ciała dla obu rozpatrywanych kohort określono na podstawie danych jednostkowych z badań klinicznych dla RAW – wspomniane *ALXN1210-aHUS-311* (dorośli) i *ALXN1210-aHUS-312* (dzieci) – oraz w przypadku kohorty dziecięcej badań, w których chorzy przyjmowali EKU - *C08-002*, *C08-003* i *C10-003*. Dla kohorty dziecięcej dołączono dane z szerszego zakresu badań ze względu na niską liczebność danych jednostkowych z *ALXN1210-aHUS-312*.

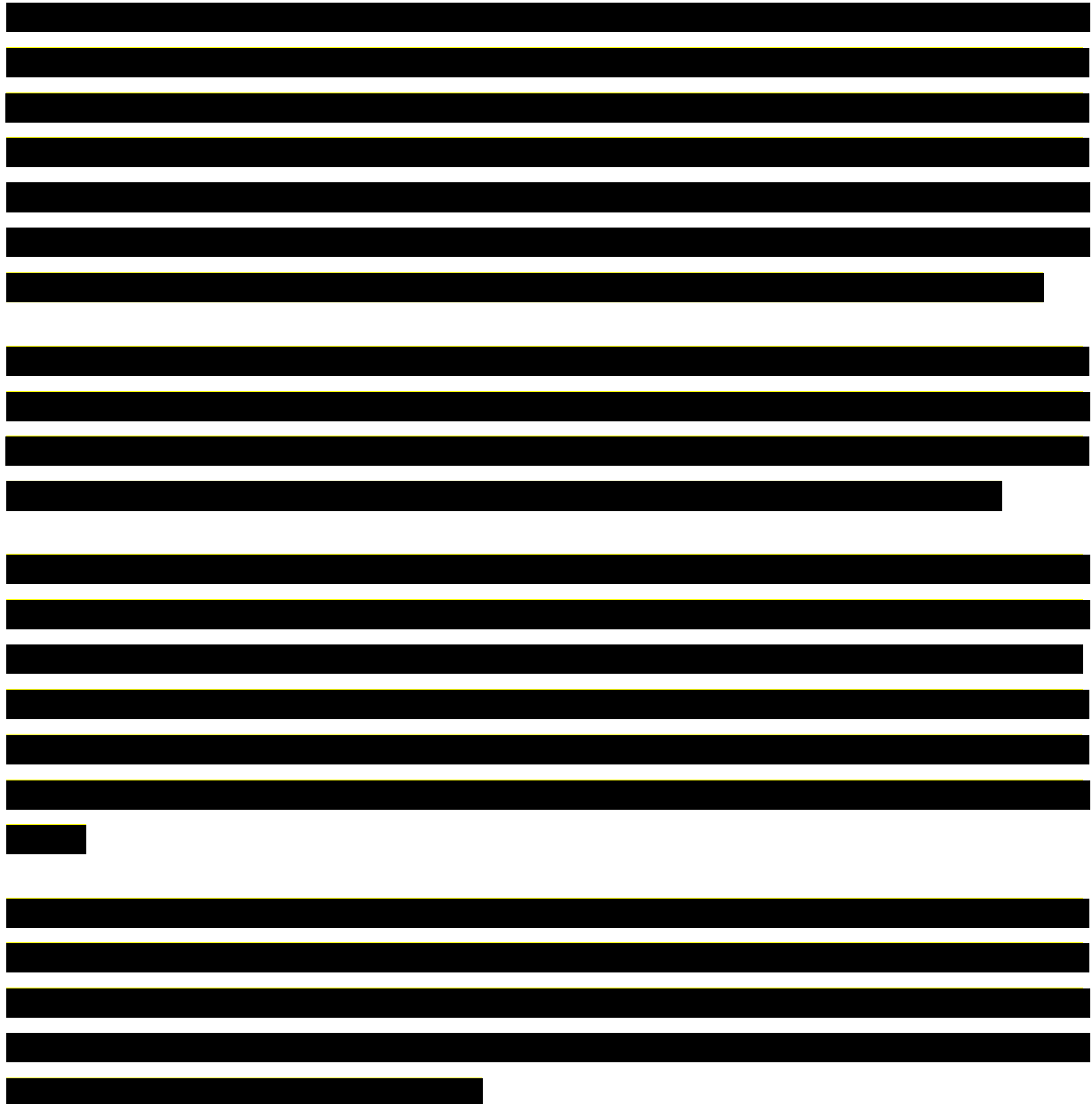
Tabela 12.
Odsetki chorych z daną masą ciała

RAW			EKU		
Zakres masy ciała (kg)	Odsetek dorosłych	Odsetek dzieci	Zakres masy ciała (kg)	Odsetek dorosłych	Odsetek dzieci
Od 10 do 20	0,0%	32,1%	Od 10 do 20	0%	32,1%
Od 20 do 30	0,0%	17,0%	Od 20 do 30	0%	17,0%
Od 30 do 40	0,0%	13,2%	Od 30 do 40	0%	13,2%
Od 40 do 60	19,3%	24,5%	Powyżej 40	100%	37,7%
Od 60 do 100	71,9%	13,2%			
Powyżej 100	8,8%	0,0%			

Dynamikę przyrostu masy ciała wraz z wiekiem u dzieci i młodzieży określono na podstawie danych publikowanych w GUS [Dane GUS]. Oszacowano, iż roczny przyrost masy ciała u dzieci do 18 roku życia wynosi ok. 3,3 kg.

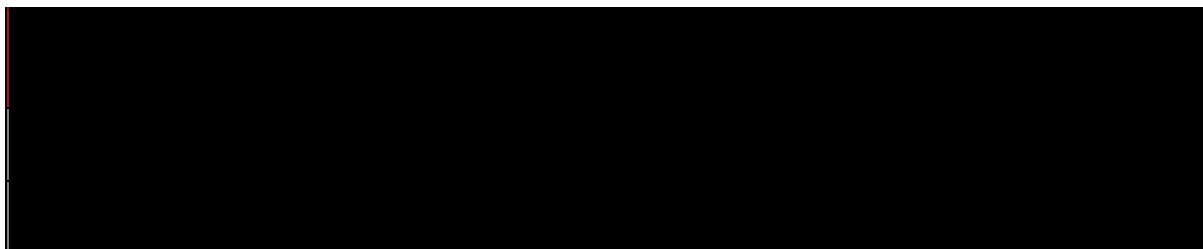
2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

RAWULIZUMAB




Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 13).

Tabela 13.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

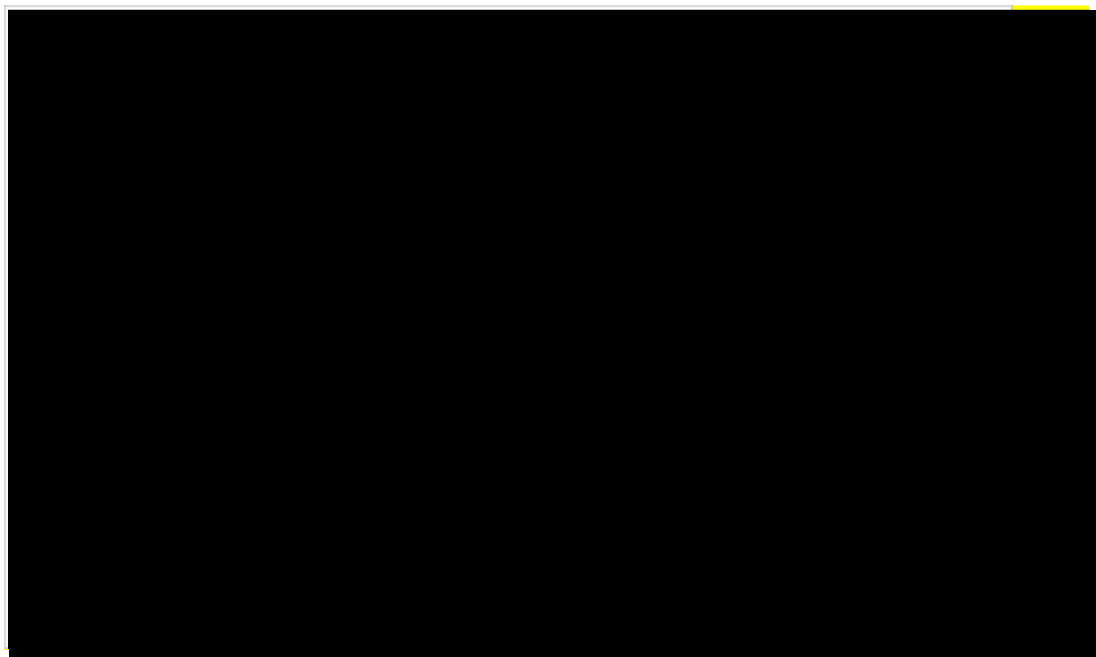


EKULIZUMAB

Ekulizumab jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Finansowanie dotyczy dwóch wskazań: PNH i atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS). Zgodnie z aktualnym *Wykazem leków refundowanych* limit finansowania dla leku Soliris® wynosi 19 279,13 PLN. 



Rysunek 2.



2.6.1. Koszt podania leków

Spośród substancji opisanych w rozdziale 2.6.1, zarówno RAW jak i EKU podawane są choremu w postaci infuzji dożylnnej przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny (*ChPL Ultomiris®*, *ChPL Soliris®*). Zgodnie ze *Sprawozdaniem z działalności NFZ z lat 2018-2021* w ramach *Programu lekowego leczenia aHUS* sfinansowano następujące produkty rozliczeniowe przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach Programu lekowego leczenia aHUS

Nazwa produktu rozliczeniowego	2018		2019		2020		2021	
	Jednostki	Pacjenci	Jednostki	Pacjenci	Jednostki	Pacjenci	Jednostki	Pacjenci
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	29	4	18	7	24	6	24	14
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	30	7	41	17	13	14	22	13

Nazwa produktu rozliczeniowego	2018		2019		2020		2021	
	Jednostki	Pacjenci	Jednostki	Pacjenci	Jednostki	Pacjenci	Jednostki	Pacjenci
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	136	17	371	27	563	43	957	63
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5	2	10	5	5	3	12	5
Eculizumab - P – Pozajelitowo (Parental) - 1 mg	177 300	20	433 040	34	540 317	51	980 100	77

Zgodnie z przedstawionymi powyżej danymi w przypadku znaczącej większości chorych można stwierdzić, że najczęściej finansowanym świadczeniem była *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Wskazano także rozliczenia świadczeń *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*. W analizie przyjęto więc, iż odpowiednie świadczenia hospitalizacji będą przyporządkowane chorym w zależności od ich wieku. Wycena świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* wynosi 486,74 PLN, natomiast *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* – 540,80 PLN, przy przyjęciu kosztu 1 punktu = 1,00 PLN. Obie wyceny zostały uwzględnione w analizie podstawowej.

W analizie wrażliwości, ze względu na wykazanie rozliczenia świadczenia *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* w sprawozdaniach z działalności NFZ uwzględniono warianty wyceny kosztu podania dla dzieci oraz dorosłych chorych z wykorzystaniem wspomnianego świadczenia. Wycena tego świadczenia wynosi 108,16 PLN (przyjęto koszt 1 punktu = 1,00 PLN) [Zarządzenie programy lekowej].

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 niniejszej analizie uwzględniono dwie podgrupy chorych na aHUS³ rozdzielone ze względu na wiek:

³ W tym chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab

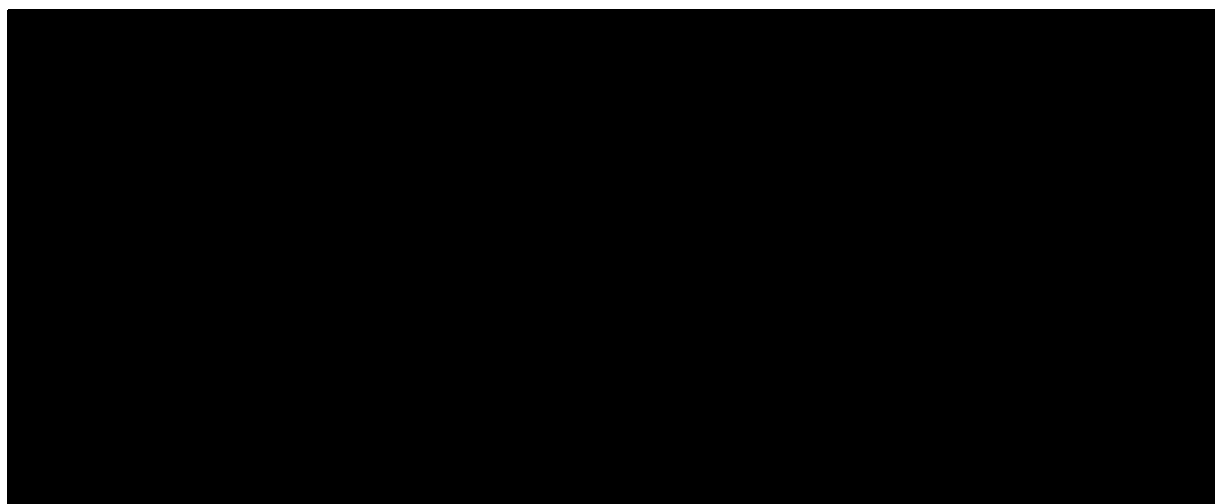
- dzieci i młodzież o masie co najmniej 10 kg;
- dorośli.

W analizie uwzględniono, że dla wszystkich chorych rozpoczęcie terapii będzie odbywało się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych będzie rozpoczynał terapię w 2 tygodniowych interwałach⁴. W ten sposób około 1/26 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie na początku stycznia, 1/26 populacji po upływie 2 tygodni itd. Choremu, który rozpocznie terapię w styczniu pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający dwu latom leczenia w modelu ekonomicznym (niezdyskontowany), przy czym w pierwszym roku analizy BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 26 cykli (52 tygodni terapii), w drugim roku koszt od 26 do 52 cyklu w modelu (od 53 do 104 tygodnia terapii). Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 12 cyklu w modelu, w pierwszym roku analizy BIA zostanie przyporządkowany koszt pierwszych 15 cykli w modelu, w drugim roku BIA koszt od 16 do 42 cyklu w modelu, itd.

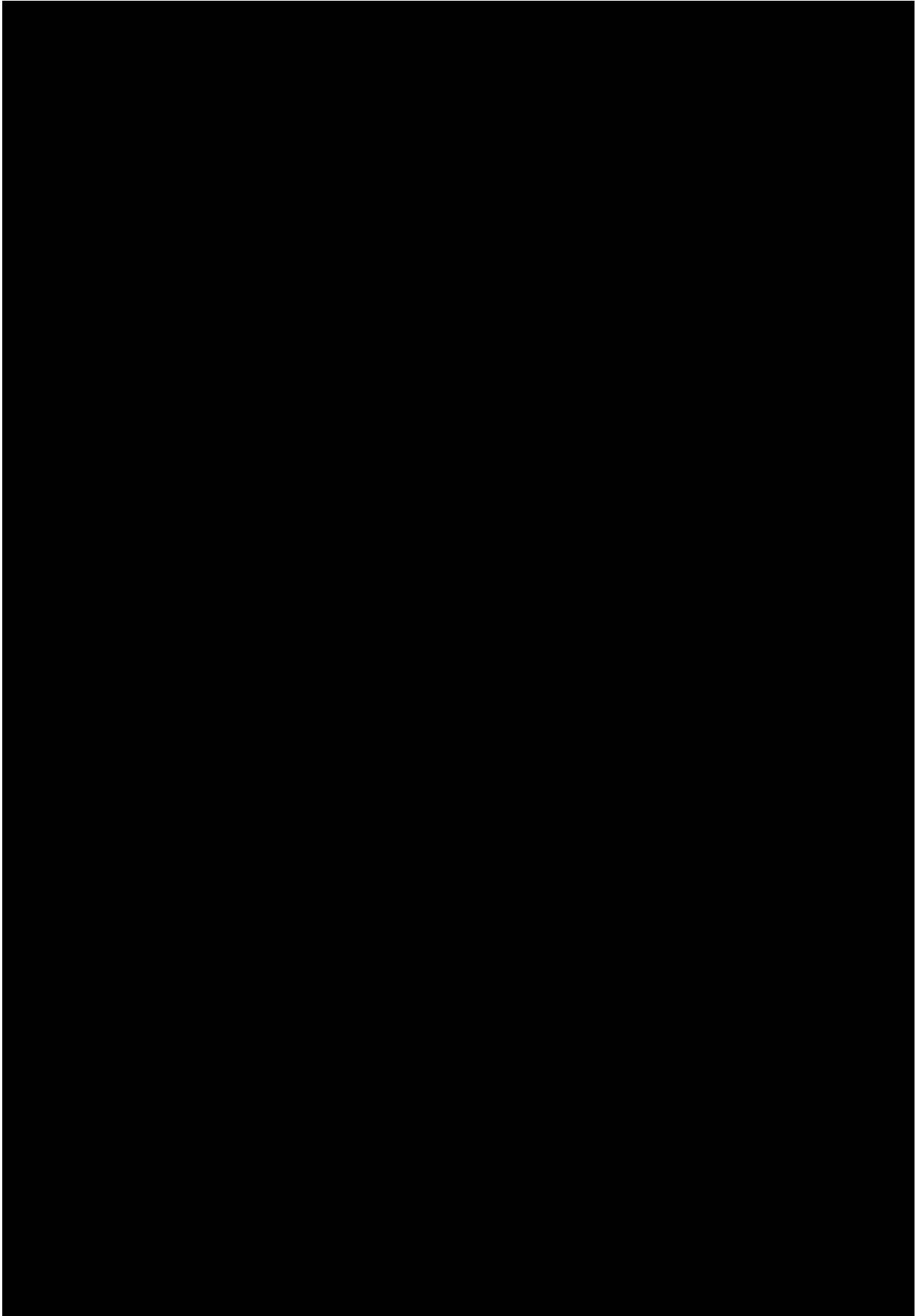
W poniższej tabeli przedstawiono przykładowe koszty rocznej terapii chorego wnioskowaną technologią w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia (odpowiedni cykl w modelu). W przypadku, gdy chory przystąpi do leczenia w drugim roku horyzontu czasowego analizy BIA, na jego całkowity koszt leczenia będą składać się jedynie koszty 1. roku terapii.

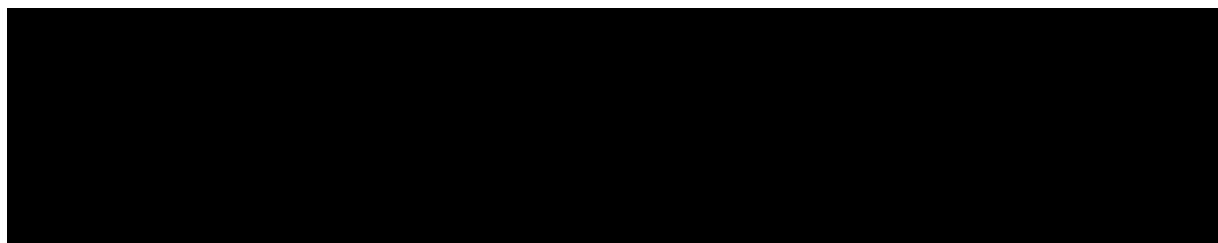
Tabela 15.

Koszty ponoszone w terapii lekiem Ultomiris® w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN) 



⁴ Przyjęto okresy dwutygodniowe a nie miesięczne z uwagi na fakt, że modelowanie w analizie ekonomicznej zostało wykonane z dokładnością do cykli dwutygodniowych.





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 16.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)*		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry analizy wpływu na budżet					
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d		n/d	Rozdział 2.2
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.1.	Rozdział 2.5.1.		Rozdział 2.5.1.	<i>Badanie kwestionariuszowe</i>
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.		Rozdział 2.5.4.1.	<i>Dane dostarczone przez Zamawiającego</i>
Odsetek dzieci w całkowitej populacji leczonej w <i>Programie lekowym leczenia aHUS</i>	84%	min	0%	Uwzględnienie wartości skrajnych	Statystyki NFZ
		max	100%		
Odsetek dorosłych w całkowitej populacji leczonej w <i>Programie lekowym leczenia aHUS</i>	16%	min	100%		
		max	0%		
Parametry kosztowe					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (alter, min, max)*		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt podania leku - infuzji dożylniej u dorosłych (PLN)	486,72	alter	108,16	Analiza podstawowa: wycena świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym</i> związana z wykonaniem programu lub <i>hospitalizacja</i> związana z wykonaniem programu Wartość alternatywna: wycena świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym</i> związane z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt podania leku - infuzji dożylniej u dzieci (PLN)	540,80	alter	108,16	Analiza podstawowa: wycena świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym</i> związana z wykonaniem programu lub <i>hospitalizacja</i> związana z wykonaniem programu Wartość alternatywna: wycena świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym</i> związane z wykonaniem programu	Zarządzenie programy lekowe
Koszt kwalifikacji do PL Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) Rawulizumabem (PLN)	338,00	n/d		n/d	Analiza ekonomiczna, Zarządzenie programy lekowe
Pozostałe parametry analizy ekonomicznej					
Parametry kliniczne związane z charakterystyką chorych oraz skutecznością	Analiza ekonomiczna	Opis zakresu zmienności pozostałych parametrów został zawarty w <i>Analizie ekonomicznej</i> , w której testowane były dodatkowe warianty wpływające na wyniki analizy ekonomicznej.			Analiza ekonomiczna

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

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej właściwej dla 2021 roku. Do oszacowania wydatków budżetowych wykorzystano liczbę chorych aktualnie stosujących Soliris® (na podstawie prognozy), rozdzielone odsetkiem na podgrupę dzieci i dorosłych oraz przypisane im analogiczne koszty, jak dla scenariusza istniejącego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo modelowanie kosztów w analizie uwzględnienia założenia związane z dyskontynuacją terapii oraz leczeniem po nawrocie na podstawie danych z literatury. Wiąże się to z tym, że w horyzoncie dwóch lat, dyskontynuacja leczenia nie jest na wysokim poziomie chorym naliczane są koszty prawie ciągłej terapii. Brak niestety danych z polskiej praktyki klinicznej dotyczących dyskontynuacji bądź przerw w leczeniu i wznowień, by móc przeprowadzić bardziej wiarygodne i realistyczne dla polskiej populacji kalkulacje.

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 w wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny).

Tabela 17.

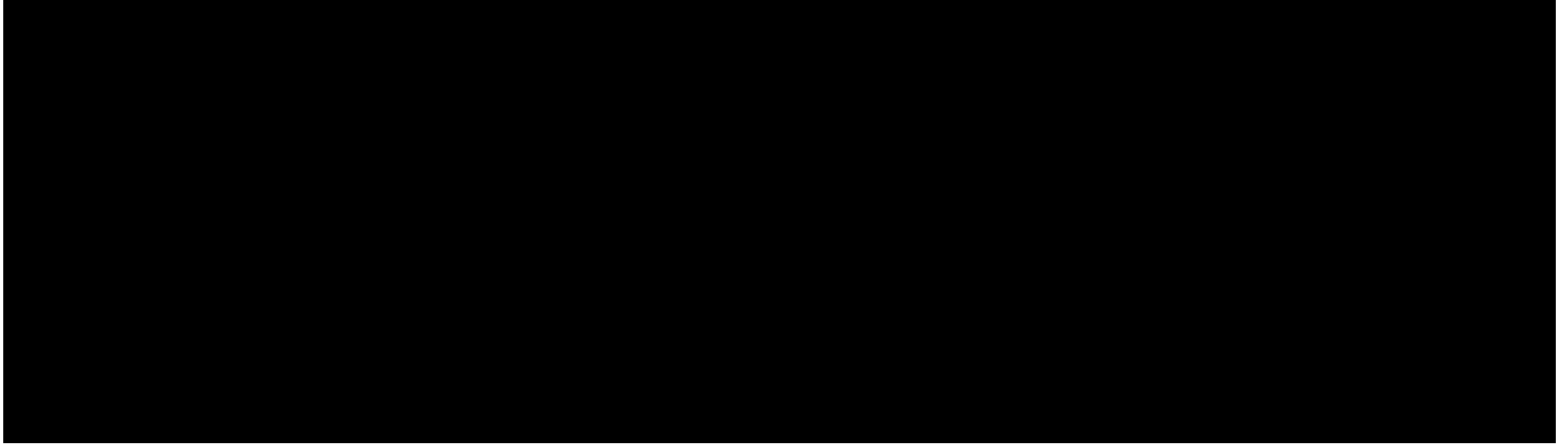
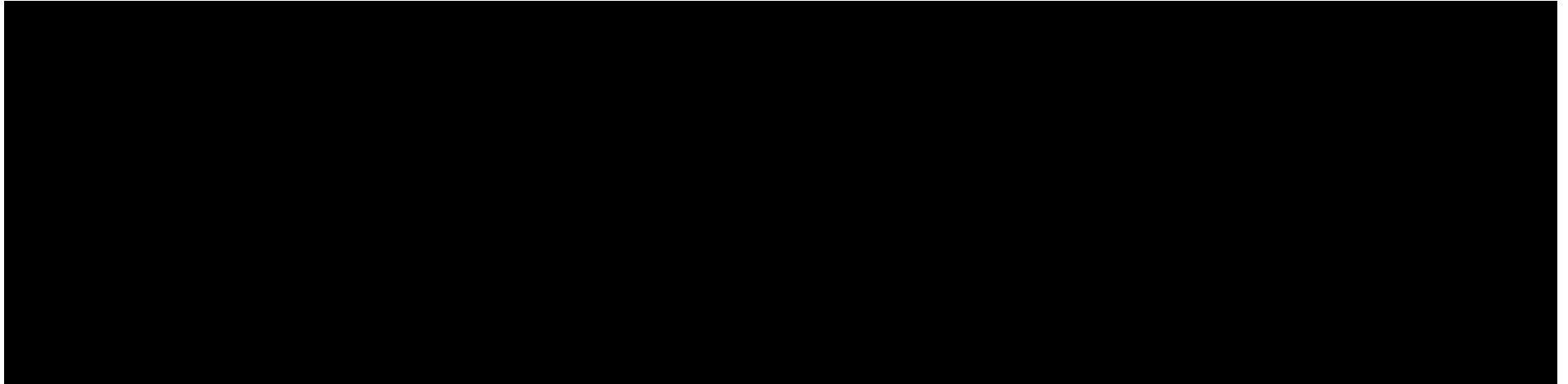
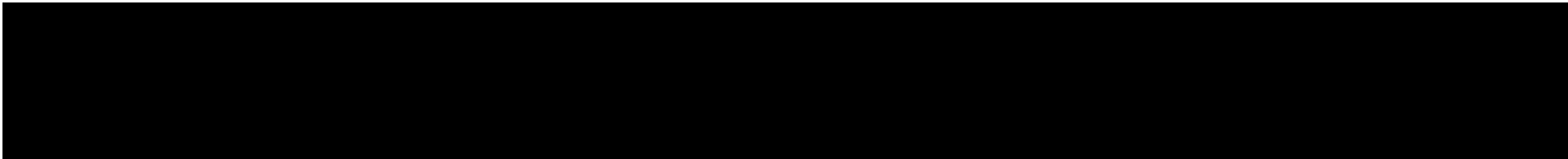
A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 17.

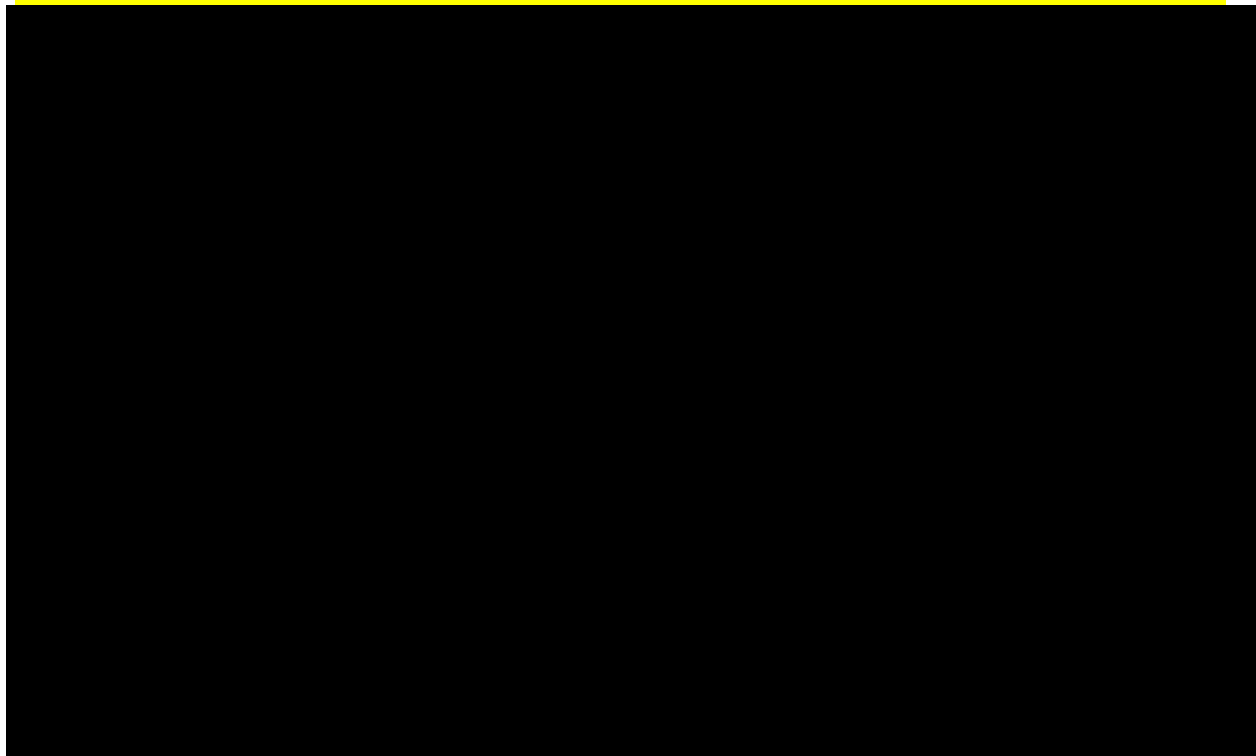
Tabela 18.

A large black rectangular redaction box covering the entire content of Table 18.

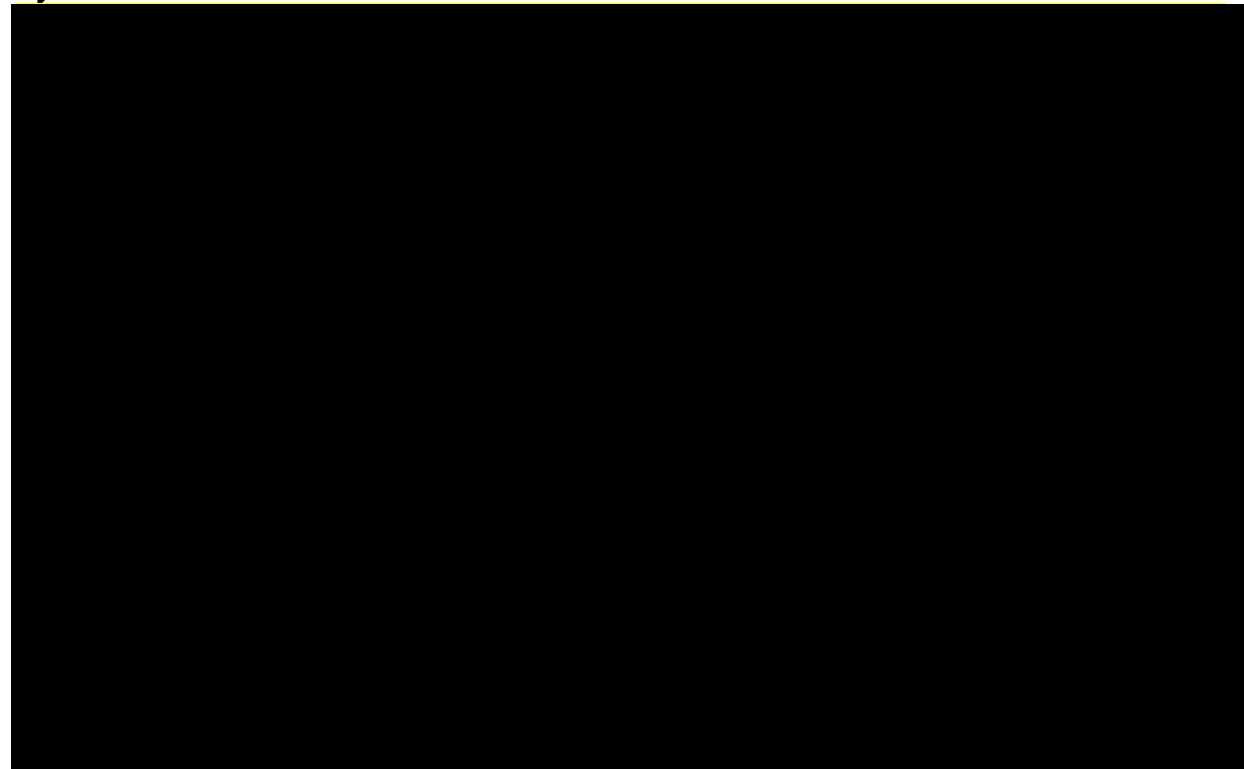


Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Rysunek 3.



Rysunek 4.



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.

Tabela 19.

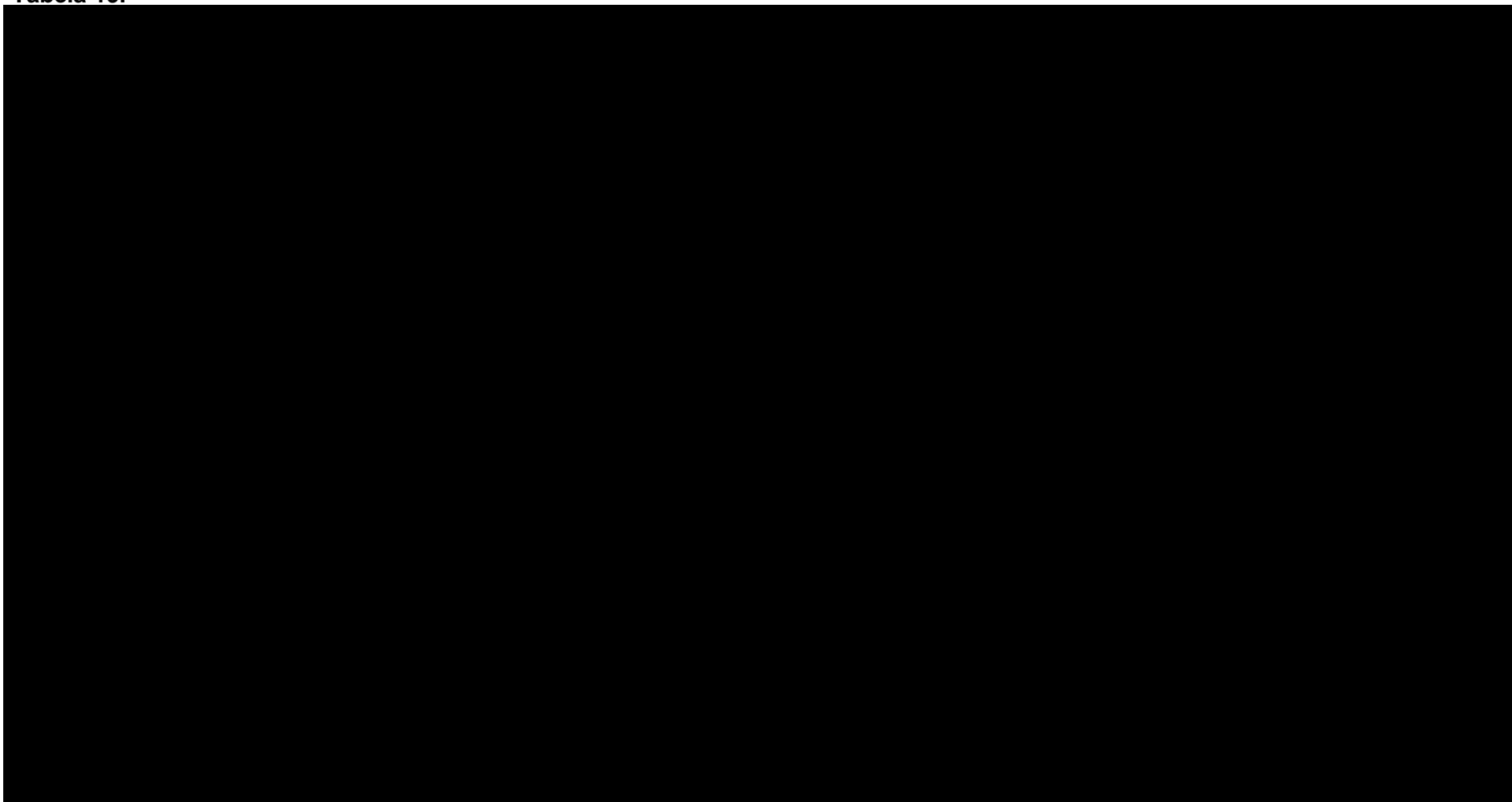


Tabela 20.

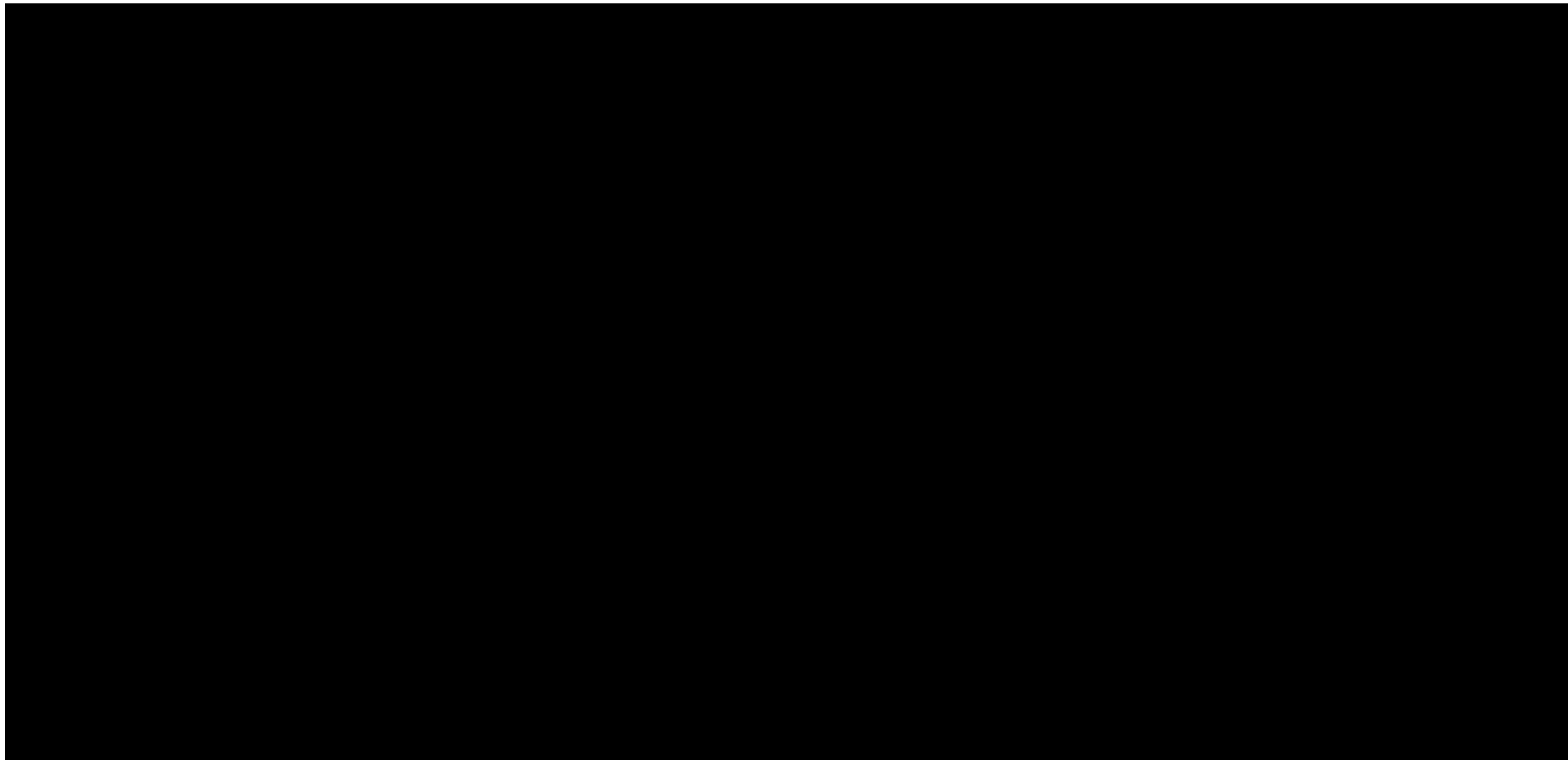


Tabela 21.

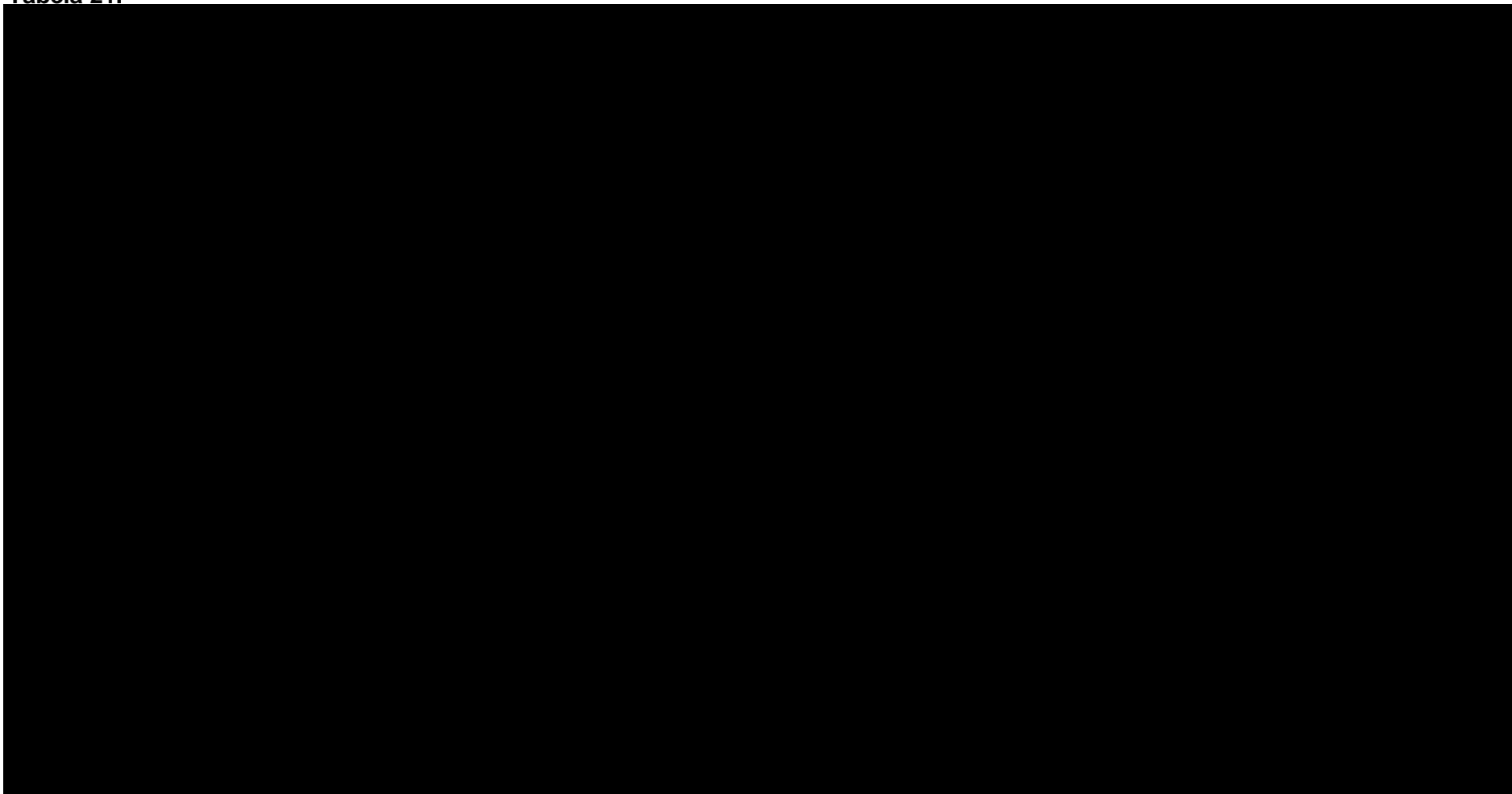
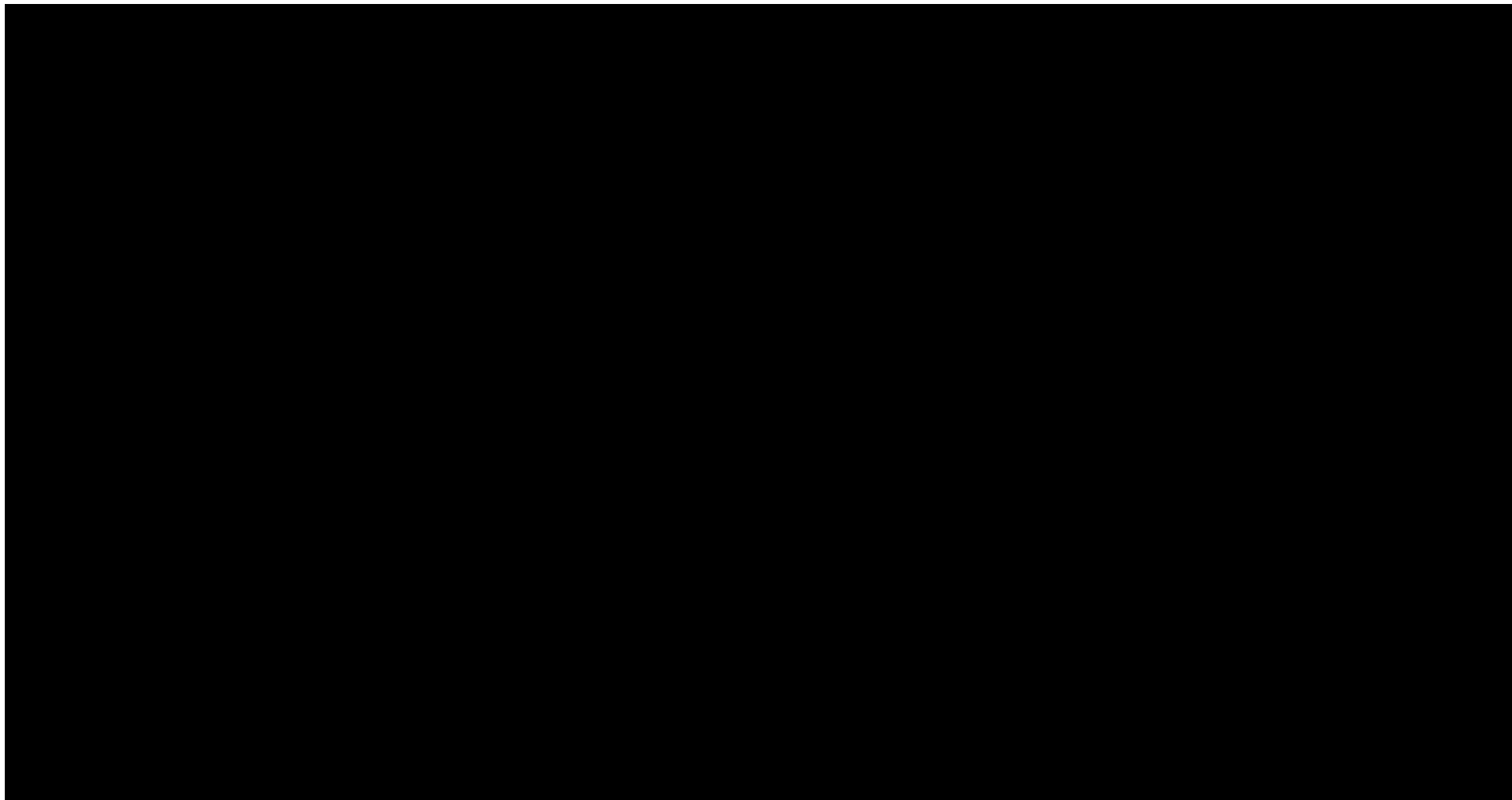


Tabela 22.



4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS), 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. Zmniejszenie częstotliwości podawania chorym leku w przypadku refundacji rawulizumabu mogłoby jednak wpłynąć zarówno na komfort chorych, jak i potencjalnie na organizację pracy personelu medycznego odpowiedzialnego za leczenie pacjentów chorych na aHUS, a także zmniejszenie zużycia zasobów i świadczeń szpitalnych związanych z rzadszym wykonaniem iniekcji dożylnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

Wnioskowana populacja chorych odznacza się niekorzystnym rokowaniem, zwłaszcza w grupie chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza. Brak kontroli objawów atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego może prowadzić do progresji choroby, aż do stopniowego uszkodzenia organów wewnętrznych pacjenta. Dla chorych, którzy wcześniej stosowali ekulizumab refundacja rawulizumabu może doprowadzić do zwiększenia komfortu życia i poprawy ich jakości życia. Technologia wnioskowana przy zapewnieniu skuteczności leczenia, jak w przypadku ekulizumabu, pozwala także na zwiększenie interwału pomiędzy kolejnymi infuzjami leku.

Progresywna i przewlekła choroba jaką jest atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy może prowadzić do znacznego pogorszenia jakości życia chorych, a nawet niepełnosprawności i uzależnienia od opieki osób trzecich. W przypadku braku kontroli objawów choroby oraz zaawansowanego stopnia niewydolności nerek chory może być zmuszony do wykonywania dializ, co znacząco wpływa na życie pacjenta, podporządkowując je chorobie.

Oprócz potencjalnej poprawy komfortu życia chorych oraz zwiększenia aktywności pacjentów terapia lekiem Ultomiris® może także prowadzić do zmniejszenia prawdopodobieństwa rozwoju powikłań oraz zmniejszenia liczby infekcji związanych z częstymi infuzjami dożylnymi.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Ulomiris® w ramach projektu programu lekowego *Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) 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.

Tabela 23.
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

Warunek	Wartość
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

Liczebność populacji docelowej oparto na statystykach oraz sprawozdaniach z działalności NFZ, a także analizie weryfikacyjnej dla leku Soliris® (Rozdział 2.5.2). Udziały w rynku technologii i komparatora w poszczególnych scenariuszach analizo przyjęto biorąc pod uwagę możliwość przejmowania rynku przez równie skuteczną technologię mogącą znacząco poprawić jakość życia, przy jednoczesnym braku alternatywnych do ekulizumabu komparatorów - inhibitorów układu dopełniacza mogących zahamować rozwój atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego.

W trakcie szacowania populacji docelowej założono, że liczba chorych oszacowana na podstawie prognozy danych dla ekulizumabu, obejmuje pacjentów, u których wykazano skuteczność leczenia ekulizumabem w okresie przynajmniej 3 miesięcy oraz nowo kwalifikowanych chorych. Przyjęto również, że oszacowania wykonane na danych związanych z refundacją ekulizumabu zakładają, iż wszyscy chorzy, którzy przyjmowali lek mieli wagę niemniejszą niż 10 kg. Zważywszy na dane zawarte w *Statystykach NFZ*, które wykazują, że żaden pacjent leczony ekulizumabem nie był poniżej 1 r.ż., jest mało prawdopodobne by którykolwiek z rozpatrywanych chorych mógłby wyróżniać się niższą wagą niż wskazana w stosowaniu rawulizumabu. Nie tworzy to więc znaczącego ograniczenia w oszacowaniach niniejszej analizy.

W analizie uwzględniono koszty leczenia przedstawione w *Analizie ekonomicznej*, z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego. Oszacowane koszty leków obejmują zarówno koszty leczenia chorych, którzy nie stosowali wcześniej inhibitorów dopełniacza, jak i chorych, którzy stosowali wcześniej ekulizumab. Przy czym uwzględniono oddzielne koszty leczenia dla dzieci oraz dorosłych. Dodatkowo, założono stopniowo kwalifikację chorych do leczenia rawulizumabem, w cyklach 2-tygodniowych. Takie podejście prowadzi do sytuacji, w której płatnik w danym roku poniesie większy koszt leczenia chorych rozpoczynających leczenie we wcześniejszej części roku niż chorych rozpoczynających leczenie w późniejszej

części roku. Koszty leczenia chorych rozpoczynających leczenie w pierwszym roku będą przerzucane na drugi rok refundacji.

Zużycie technologii medycznych oszacowano na podstawie wyników modelu ekonomicznego. Koszty naliczono zgodnie z prawdopodobieństwami przejść między kolejnymi stanami na podstawie modelu ekonomicznego w związku z czym ograniczenia dotyczące modelowania oraz szacowania kosztów występujące w *Analizie ekonomicznej* dotyczą również niniejszej analizy. Niniejsza analiza wpływu na budżet wykorzystuje jedynie wyniki kosztowe uwzględniające przyjęty 2-letni horyzont czasowy, w związku z czym z modelu ekonomicznego uwzględniane są tylko pierwsze 2 lata leczenia.

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.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa 364 dni.

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 chorzy o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym:

- którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub
- u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

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 ze: sprawozdań Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących liczby chorych leczonych ekulizumabem w *Programie lekowym Leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)*, analizy weryfikacyjnej dla leku Soliris® oraz statystyk dotyczących refundacji ekulizumabu stosowanego w Programie lekowym, dostępnych na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia.

Z uwagi na zaobserwowany trend wzrostowy odnośnie zachorowalności na aHUS wykonano prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, którą wykorzystano do oszacowania wariantów populacji docelowej.

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego. Analizę wykonano dla okresu od stycznia 2023 roku do grudnia 2024 roku, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Uwzględniono koszty leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty związane z przepisaniem i podaniem leków. W analizie wrażliwości uwzględniono również koszty kwalifikacji do programu lekowego.

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 [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne o lek zapewniający skuteczną oraz długotrwałą kontrolę objawów choroby, przy jednoczesnym zmniejszeniu obciążenia chorego związanego ze zmniejszeniem częstotliwości podawania leku, w porównaniu z refundowanym u chorych na aHUS lekiem *Soliris*®.

W konsekwencji finansowanie leku Ultomiris® zapewni dorosłym chorym na atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy dostęp do skutecznego leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Ultomiris® 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.

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 $< 0,5$ $\mu\text{g/ml}$). Nie potwierdzono istotnej statystycznie wyższości RAW nad EKU, jednak leczenie rawulizumabem, ze względu na mniejszą częstotliwość podania leków może mieć wpływ na poprawę jakości życia chorych. 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 24.

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.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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.
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

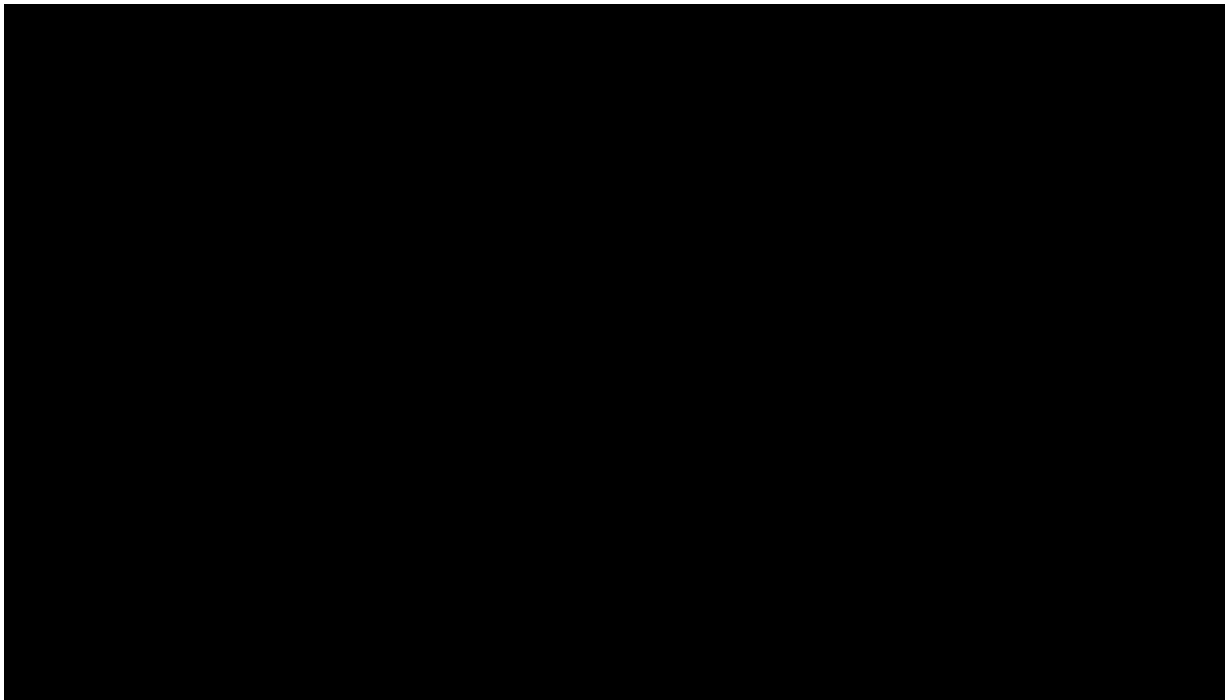
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania 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.

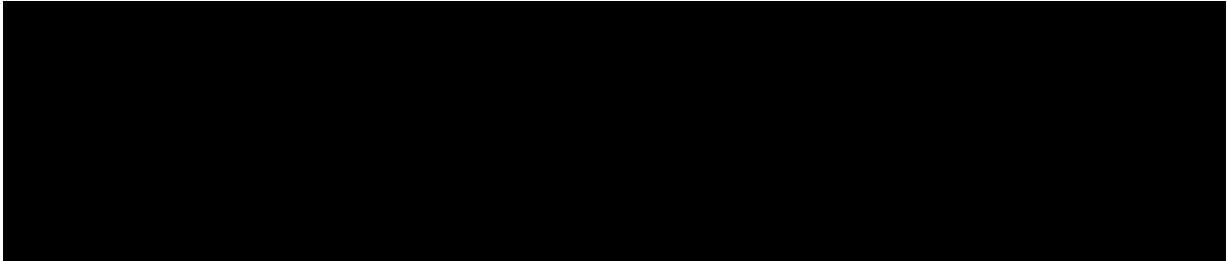
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 25.

A large black rectangular area redacting the content of Table 25.

Tabela 26.

A large black rectangular area redacting the content of Table 26.



9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych stanowiąca populację u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	15
Tabela 2. Oszacowanie maksymalnej populacji, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana na podstawie danych literaturowych.....	16
Tabela 3. Dane dotyczące liczby chorych stanowiących populację, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana we wskazaniu aHUS	17
Tabela 4. Liczba chorych stanowiąca populację, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana we wskazaniu aHUS	18
Tabela 5. Populacja, u której technologia wnioskowana może zostać zastosowana we wskazaniu aHUS	19
Tabela 6. Udziały RAW w rynku	21
Tabela 7. Oszacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	22
Tabela 8. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	23
Tabela 9. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	24
Tabela 10. Dawkowanie leku Ultomiris® (rawulizumab)	25
Tabela 11. Schemat dawkowania ekulizumabu w oparciu o masę ciała	27
Tabela 12. Odsetki chorych z daną masą ciała.....	27
Tabela 13. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	29
Tabela 14. Produkty rozliczeniowe sfinansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenia aHUS</i>	30

Tabela 15.	[REDACTED]	[REDACTED]32
Tabela 16.	Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....		35
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
	[REDACTED]		
Tabela 23.	Aspekty społeczne i etyczne		48
Tabela 24.	Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		53
Tabela 25.	Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej – Ultomiris [®] 300 mg – w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)		56
Tabela 26.	Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej – Ultomiris [®] 1100 mg – w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku (w miesięcznych okresach)		56

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet13

Rysunek 2. Obniżka kosztu stosowania EKU30



11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	[redacted] <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2022
Analiza kliniczna	[redacted] i in., <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg</i> , Analiza kliniczna, MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] <i>Ultomiris® (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) u dorosłych oraz dzieci o masie ciała ≥ 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2022
AWA Soliris 2016	AOTMIT, <i>Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.29.2016 do Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (ICD-10 D59.3)</i> , 2016
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: 3.09.2020)
ChPL Ultomiris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 3.09.2020)
Dane GUS	Dane dostępne na stronie Głównego Urzędu Statystycznego https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html
[redacted]	[redacted]
Protokół aHUS	Protokół Nr 1., z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia Atypowego Zespołu Hemolityczno-mocznicowego, dostępny na stronie: https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujace/leczenie-atypowego-zespołu-hemolityczno-mocznicowego-protokoly,79.html (data dostępu: 02.09.2020)
Program lekowy aHUS	Program lekowy „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 L 59.3) regulowany załącznikiem B.95 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 2018 r.	Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-212018iii,6465.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2018 r.	Uchwała Nr 12/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 czerwca 2019 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2018 r. Strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-122019iii,6491.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2019 r.	Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-222019iii,6505.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2019 r.	Uchwała Nr 4/2020/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2019 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42020iv,6534.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2020 r.	Uchwała Nr 26/2020/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/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-112020iv,6543.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2020 r.	Uchwała Nr 12/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 czerwca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2020 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-122021iv,6562.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za II kwartał 2021 r.	Uchwała Nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-262021iv,6575.html
Sprawozdanie z działalności NFZ za 2021 r.	Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2021 r. strona internetowa: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-32022iv,6592.html
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ dotyczące refundacji w <i>Programie lekowym leczenia atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS)</i> , dostępne na stronie: https://statystyki.nfz.gov.pl/
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	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe