



IGNORANTIA NOCET

Crysvita[®] (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Wersja 1.2

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 Sp. z o.o.

Warszawa, 13.06.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza została zaktualizowana 13 czerwca 2023 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.18.2023.3.OG. Pierwotnie analiza została zakończona 29 marca 2023 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Zdefiniowanie populacji; ⊗ Oszacowanie wielkości populacji docelowej; ⊗ Opracowanie możliwych scenariuszy; ⊗ Aspekty etyczne i społeczne
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ocena kosztów; ⊗ Wnioski końcowe
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ 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 Sp. z o.o., 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.....	11
2. Analiza wpływu na budżet.....	12
2.1. Metodyka analizy	12
2.2. Horyzont czasowy.....	13
2.3. Perspektywa	13
2.4. Scenariusze porównywane	14
2.5. Populacja	15
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	15
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	17
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	18
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	18
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	20
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	21
2.6. Analiza kosztów	22
2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	23

2.6.2. Pozostałe kategorie kosztowe	26
2.6.3. Modelowanie kosztów	26
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	28
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	35
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	35
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	35
3. Analiza wrażliwości	38
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	42
5. Aspekty etyczne i społeczne	43
6. Ograniczenia.....	45
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	46
8. Załączniki	48
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...48	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....49	
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....51	
9. Spis tabel	53
10. Spis rysunków	55
11. Bibliografia.....	56

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
BUR	burosumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
FGF23	ang. <i>fibroblast growth factor 23</i> - czynnik wzrostu fibroblastów 23
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
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
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
r.ż.	rok życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
XLH	ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i> – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X

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 Crysvita® (burosumab, BUR) w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X.

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 i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (ang. X-linked hypophosphataemia, XLH) – dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych (populacja docelowa jest dodatkowo ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego). Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

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 publicznego.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której burosumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X stosowana jest terapia konwencjonalna (fosfor + aktywna witamina D). W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której burosumab będzie stosowany w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X i finansowany ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy

rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

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

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztów kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, kosztów monitorowania leczenia, kosztów leczenia bólu i problemów w poruszaniu się oraz kosztów zabiegów ortopedycznych związanych z chorobą.

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

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (w arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość oszacowania wyników z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta). Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości i analizę scenariuszy.

WYNIKI

Oszacowanie populacji

Wariant populacji	Liczebność w 1. roku refundacji	Liczebność w 2. roku refundacji
Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Prognozowana łączna liczba chorych leczonych z wykorzystaniem leku Crysvita®		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki analizy z uwzględnieniem RSS

Wariant populacji	Wartość inkrementalna w 1. roku refundacji (PLN)	Wartość inkrementalna w 2. roku refundacji (PLN)
Wydatki inkrementalne ogółem		
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne związane z ceną leku Crysvita®		
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS

Wariant populacji	Wartość inkrementalna w 1. roku refundacji (PLN)	Wartość inkrementalna w 2. roku refundacji (PLN)
Wydatki inkrementalne ogółem		
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki inkrementalne związane z ceną leku Crysvita®		
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy [REDACTED] mają scenariusze z obszarów modelowanych jako:

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

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

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

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować jedynie leczenie konwencjonalne (fosfor + aktywna witamina D), teraz będą mogli skorzystać z terapii lekiem Crysvita®. Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach *Analizy klinicznej* wskazują na znaczną przewagę skuteczności burosumabu nad terapią konwencjonalną. Przewaga ta została wykazana dla kluczowych w ocenie chorych na XLH punktów końcowych również w długim okresie obserwacji.

Należy podkreślić, że celem terapii konwencjonalnej nie jest trwała normalizacja poziomu fosforanów – efekt ten jest przejściowy, a próba normalizacji fosforanów w surowicy może prowadzić do nadmiernego leczenia fosforanami, co z kolei może zwiększać ryzyko powikłań związanych z leczeniem. Co więcej, terapia konwencjonalna nie ma wpływu na patofizjologię choroby oraz ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka – korzyści kliniczne wynikające z konwencjonalnego leczenia w dzieciństwie są nieoptymalne, a przy niekontrolowanej przewlekłej hipofosfatemii następstwa choroby postępują w dłuższej perspektywie. W przebiegu choroby dochodzi do rozwinięcia szeregu powikłań, a chorzy mają znacznie obniżoną jakość życia i większość z nich codziennie doświadcza bólu.

W przeciwieństwie do terapii konwencjonalnej burosumab prowadzi do prawidłowego wchłaniania fosforanów. Oznacza to, że dzięki unikalnemu mechanizmowi działania leczona jest przyczyna choroby, a nie wyłącznie jej objawy. Lek podawany jest w formie zastrzyków dwa razy w miesiącu. Wyklucza to konieczność codziennego podawania mieszanek fosforowych i witaminy D, które istotnie obciążają nerki, a zatem podanie burosumabu eliminuje ryzyko niewydolności nerek. Terapia produktem leczniczym Crysvita® odznacza się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością, tym samym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z XLH.

Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii burosumabem skorzysta prawdopodobnie około [REDAKTOWANE], w drugim roku refundacji około [REDAKTOWANE]. W konsekwencji finansowanie leku Crysvita® zapewni chorym z hipofosfatemią sprzężoną z

chromosomem X dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. [REDACTED]

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

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Crysvita® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, 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 Crysvita® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

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 Crysvita® (burosumab) w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Crysvita® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, 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. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego. [REDACTED]
3. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.
4. Na podstawie wyników przeprowadzonej *Analizy ekonomicznej* oszacowano koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych (terapii konwencjonalnej).
5. 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.
6. 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.
7. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
8. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na

wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników) poza oszacowaniami wielkości populacji, które zaokrąglano w górę do pełnej liczby chorych.

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

2.2. Horyzont czasowy

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

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od stycznia 2024 roku. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest brak alternatywnej technologii refundowanej w rozpatrywanym wskazaniu, w związku z czym lek Crysvita[®] powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku ([REDACTED]).

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 minimalnych wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny¹).

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

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.

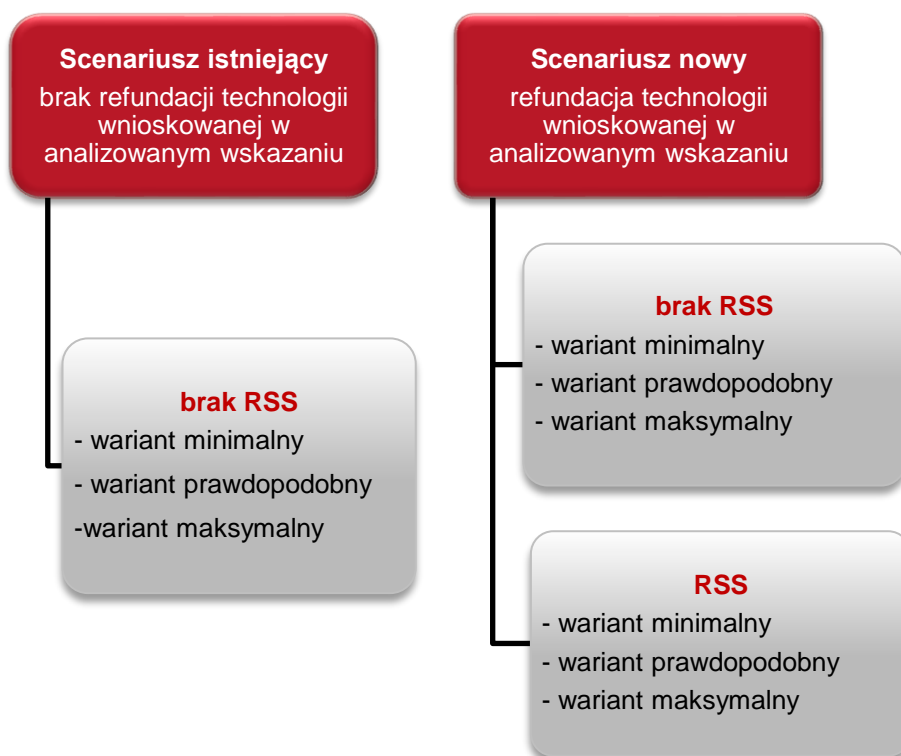
W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii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

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

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

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

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



2.5. Populacja

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

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniania technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o ChPL wnioskowanej technologii. Zgodnie z *ChPL Crysvita®* burosumab wskazany jest w leczeniu:

- ⊕ hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (ang. X-linked hypophosphataemia, XLH) u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych oraz u osób dorosłych;
- ⊕ hipofosfatemii sprzężonej z czynnikiem FGF23 w onkogenicznej osteomalacji związanej z fosfaturowymi guzami mezenchymalnymi, których nie można poddać leczniczej resekcji albo zlokalizować, u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat oraz u osób dorosłych.



Tabela 1.

Liczba chorych z XLH w Polsce zgodna ze wskazaniem z ChPL Crysvita®

Tabela 2.

Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana – wskazanie hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X

* Wyniki w tabeli przedstawiono w zaokrągleniu do pełnych jednośc, natomiast w arkuszu kalkulacyjnym obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń – z związku z tym widoczna w tabeli suma nie jest równa sumie zaokrąglonej liczbie chorych w grupie dzieci oraz zaokrąglonej liczbie chorych w grupie dorosłych.

Liczebność populacji hipofosfatemii sprzężonej z czynnikiem FGF23 w onkogenicznej osteomalacji związanej z fosfaturowymi guzami mezenchymalnymi oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z publikacji *Abrahamsen 2021*. Chorobowość w badaniu oceniono wg różnych definicji i w poszczególnych wariantach wyniosła ona 0,47 na 100 000 mieszkańców (przyjęto za wariant minimalny), 0,70 na 100 000 mieszkańców (wariant prawdopodobny) lub 1,25 na 100 000 mieszkańców (wariant maksymalny). Biorąc pod uwagę liczbę Polaków w wieku od 1 roku (37 328 954 wg *Danych GUS – ludność rezydująca*), liczba chorych z hipofosfatemią sprzężoną z czynnikiem FGF23 w onkogenicznej osteomalacji

związanej z fosfaturowymi guzami mezenchymalnymi wynosi między 175 a 467, natomiast w wariancie prawdopodobnym 261.

Biorąc pod uwagę zaprezentowaną wyżej liczbę chorych w obu zarejestrowanych wskazaniach, całkowita liczebność populacji obejmującej wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, kształtuje się na poziomie przedstawionym w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana – ogółem

Wariant oszacowania	Liczba chorych
Minimalny	
Prawdopodobny	
Maksymalny	

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Wskazanie wnioskowane obejmuje węższą populację niż zarejestrowane, określone w *ChPL Crysvita®*. Zawężenie populacji miało na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wyselekcjonowanych grup chorych. Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat z XLH z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych. Populacja docelowa jest dodatkowo ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego, tj. kryteriami kwalifikacji oraz kryteriami uniemożliwiającymi włącznie do programu.

[Redacted text block]

Tabela 4.
Liczba chorych z XLH w Polsce spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego

[Redacted table content]



Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Populacja docelowa wskazana we wniosku²

Wariant oszacowania	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Burosumab nie jest aktualnie finansowany z budżetu płatnika publicznego.

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

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na

² Wartości przedstawione w tabeli odzwierciedlają stan na koniec danego roku analizy.

[Redacted text]

Tabela 6.
Liczba chorych rozpoczynających leczenie burosumabem w I i II roku refundacji –

[Redacted table content]

[Redacted text] Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Liczba chorych stosujących wnioskowaną technologię przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją³

Wariant oszacowania	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Minimalny	[Redacted]	[Redacted]
Prawdopodobny	[Redacted]	[Redacted]
Maksymalny	[Redacted]	[Redacted]

Wielkość dostaw burosumabu (leku Crysvita®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

³ Wartości przedstawione w tabeli odzwierciedlają stan na koniec danego roku analizy.

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 refundacyjnej dla burosumabu, lek Crysvita® 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 8.
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		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku		art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją		art. 6 ust. 1 pkt 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. 1 pkt 4

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie wpływu na budżet 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 kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- ⊗ koszty monitorowania leczenia;
- ⊗ koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu;
- ⊗ koszty zabiegów ortopedycznych.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i technologii alternatywnych) nie mają istotnego 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
Koszty podania leków	Możliwość samodzielnej aplikacji leków – brak dodatkowych kosztów podania (zgodnie z <i>ChPL Crysvita®</i> lekarz może zalecić pacjentowi, by samodzielnie wykonywał wstrzyknięcia sobie lub dziecku, jednak pierwsze samodzielne wstrzyknięcie po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki powinno zostać wykonane w obecności pracownika ochrony zdrowia – przyjęto, że podania te mają miejsce w ramach wizyt monitorujących)
Koszty przepisania leków	Założono, że przepisanie leków odbywać się będzie w ramach wizyt monitorujących
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	W badaniach ocenionych w <i>Analizie klinicznej</i> nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z leczeniem zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i terapii konwencjonalnej. W przypadku innych zdarzeń niepożądanych występujących najczęściej u chorych leczonych burosumabem (m.in. reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość) przyjęto, że albo nie generują one dodatkowego kosztu albo ich koszt jest pomijalnie mały.

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 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

Na podstawie *ChPL Crysvita®* i wnioskowanego programu lekowego określono, że w populacji dzieci i młodzieży burosumab podawany jest w dawce 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.

Celem oszacowania średniej masy ciała w poszczególnych rocznikach populacji docelowej uwzględniono dane GUS dotyczące średniej masy ciała chłopców i dziewcząt w wieku od 0 do 14 lat w 2019 r. [*Dane GUS – waga osób w wieku 0-14*]. W celu uzupełnienia brakujących danych dla wieku od 15 do 17 lat oszacowano prognozy dla poszczególnych roczników tego przedziału wiekowego przy zachowaniu proporcji z rozkładu masy ciała w populacji brytyjskiej [*NICE 2018b*]. W ten sposób uzyskano przeciętne masy ciała dla każdego rocznika chłopców i dziewcząt w wieku od 1 do 17 lat, które następnie uśredniono przy założeniu odsetka kobiet w populacji chorych na XLH na poziomie 66,7%. Dla tak oszacowanych mas ciała obliczono pojedynczą dawkę burosumabu zaokrągloną do najbliższej wielokrotności 10 mg, a dla tych dawek wyznaczono kombinację fiolek leku Crysvita® zapewniającą jak najmniejszą liczbę wstrzyknięć. Szczegółowe obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Dawkowanie leku Crysvita® w zależności od wieku

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Dawka zaokrąglona (mg)	Liczba fiolek 10 mg	Liczba fiolek 20 mg	Liczba fiolek 30 mg	Odsetek w populacji docelowej
1	11,2	9,0	10,0	1	0	0	5,39%
2	13,6	10,9	10,0	1	0	0	5,69%

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Dawka zaokrąglona (mg)	Liczba fiolek 10 mg	Liczba fiolek 20 mg	Liczba fiolek 30 mg	Odsetek w populacji docelowej
3	16,2	13,0	10,0	1	0	0	5,91%
4	18,2	14,6	10,0	1	0	0	6,17%
5	19,9	15,9	20,0	0	1	0	5,90%
6	23,3	18,6	20,0	0	1	0	5,70%
7	26,1	20,9	20,0	0	1	0	5,74%
8	29,6	23,7	20,0	0	1	0	5,65%
9	32,3	25,9	30,0	0	0	1	5,93%
10	36,8	29,5	30,0	0	0	1	5,92%
11	41,6	33,3	30,0	0	0	1	6,28%
12	46,1	36,9	40,0	1	0	1	6,52%
13	50,8	40,6	40,0	1	0	1	6,48%
14	54,7	43,7	40,0	1	0	1	6,06%
15	59,2	47,4	50,0	0	1	1	5,76%
16	63,0	50,4	50,0	0	1	1	5,54%
17	65,4	52,3	50,0	0	1	1	5,36%

W powyższej tabeli przedstawiono także prognozowane odsetki poszczególnych roczników w populacji docelowej wyznaczone na podstawie *Danych GUS – ludność rezydująca*. Odsetki te wraz z kombinacjami fiolek uwzględniono w oszacowaniu średniego zużycia fiolek leku Crysvita® w ramach pojedynczej dawki burosumabu podawanej co 2 tygodnie w populacji docelowej.

Tabela 11.

Średnie zużycie fiolek leku Crysvita® w populacji docelowej w ramach pojedynczej dawki

	10 mg	20 mg	30 mg
Liczba fiolek	0,42	0,40	0,54

2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

Obecnie lek Crysvita® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Przyjęto, że opakowanie leku *Crysvita® 10 mg roztwór do wstrzykiwań* będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 12.).

Tabela 12.
Ceny leku Crysvita® uwzględnione w analizie (PLN)

[Redacted table content]

Na podstawie wskazanego dawkowania (średniego zużycia fiolek z Tabela 11.) oraz cen leku Crysvita® (Tabela 12.) wyznaczono średnioroczny koszt burosumabu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszty roczne leczenia burosumabem uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

[Redacted table content]

2.6.2. Pozostałe kategorie kosztowe

W obliczeniach analizy wpływu na budżet wykorzystano oszacowania kosztów różniących wykonane w ramach *Analizy ekonomicznej* – dokładny opis sposobu wyznaczenia tych kosztów znajduje się w rozdziale 6. *Analizy ekonomicznej*. W poniższej tabeli zestawiono podsumowanie poszczególnych kategorii kosztów uwzględnionych w analizie wpływu na budżet.

Tabela 14.
Koszty różniące – podsumowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego

Kategoria kosztowa	Koszt w skali roku (PLN)
Koszt burosumabu w wariancie z RSS	
Koszt burosumabu w wariancie bez RSS	
Koszty doustnych fosforanów i witaminy D ⁴	
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym ⁵	1 436,02
Koszt monitorowania w programie lekowym	1 034,00
Koszt monitorowania leczenia konwencjonalnego	
Koszt leczenia bólu i problemów w poruszaniu się	
Koszt zabiegów ortopedycznych	

2.6.3. Modelowanie kosztów

Koszty w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano jako iloczyny kosztów różniących (Tabela 14.) przez odpowiednie liczby chorych leczonych terapią konwencjonalną oraz burosumabem w I i II roku analizy. Średnie liczby chorych leczonych terapią konwencjonalną oraz burosumabem w I i II roku analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

⁴ W analizie podstawowej przyjęto, że pacjent w całości pokrywa koszt witaminy D (alfakalcydolu), zatem kategoria ta w perspektywie płatnika publicznego obejmuje w praktyce tylko koszt doustnych fosforanów. W oszacowaniu średniej dawki fosforanów przyjęto te same średnie masy ciała oraz odsetki poszczególnych roczników w populacji chorych, które uwzględniono przy szacowaniu dawek burosumabu (Tabela 10.).

⁵ Koszt jednorazowy

Tabela 15.
Średnia liczba chorych leczonych terapią konwencjonalną oraz burosumabem w I i II roku analizy⁶

Poszczególne kategorie kosztowe szacowano w następujący sposób:

- ⊗ koszty technologii wnioskowanej (tylko w scenariuszu nowym) – iloczyn rocznego kosztu burosumabu (Tabela 14.) oraz średniej liczby chorych leczonych burosumabem w danym roku analizy (Tabela 15.);
- ⊗ koszty doustnych fosforanów i witaminy D – iloczyn rocznego kosztu doustnych fosforanów i witaminy D (Tabela 14.) oraz średniej liczby chorych leczonych konwencjonalnie w danym roku analizy (Tabela 15.);
- ⊗ koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (tylko w scenariuszu nowym) – iloczyn kosztu kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (Tabela 14.) oraz liczby chorych rozpoczynających leczenie burosumabem w danym roku analizy (Tabela 7.⁷);
- ⊗ koszty monitorowania leczenia – suma iloczynów rocznych kosztów monitorowania (w programie lekowym oraz leczenia konwencjonalnego (Tabela 14.) przez średnie liczby

⁶ Uwaga – w Tabela 5. i Tabela 7. przedstawiono liczby wg stanu na koniec roku analizy, natomiast w Tabela 15. wartości uśrednione w skali roku.


⁷ Liczba chorych rozpoczynających leczenie w I roku analizy jest równa liczbie chorych leczonych w I roku, natomiast liczba chorych rozpoczynających leczenie w II roku analizy jest równa różnicy liczby leczonych w II i I roku.

chorych leczonych (burosumabem oraz konwencjonalnie) w danym roku analizy (Tabela 15.);

- ⊕ koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się – iloczyn rocznego kosztu leczenia bólu i problemów w poruszaniu się (Tabela 14.) oraz średniej liczby chorych leczonych burosumabem lub konwencjonalnie w danym roku analizy (Tabela 15.)⁸;
- ⊕ koszty zabiegów ortopedycznych – iloczyn rocznego kosztu zabiegów ortopedycznych (Tabela 14.) oraz średniej liczby chorych leczonych burosumabem lub konwencjonalnie w danym roku analizy (Tabela 15.)⁹

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

⁸ W przypadku wszystkich chorych leczonych konwencjonalnie uwzględniono koszt leczenia bólu i problemów w poruszaniu się, natomiast w przypadku terapii burosumabem 

⁹ Uwzględniono to samo założenie dotyczące naliczania kosztów, które uwzględniono w przypadku kosztów leczenia bólu i problemów w poruszaniu się.

Tabela 16.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		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.
Początek horyzontu czasowego analizy	1 styczeń 2024	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.	min, max	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.	
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana	Rozdział 2.5.4.	min, max	Rozdział 2.5.4.	Rozdział 2.5.4.	
Okres po którym leczenie burosumabem rozpocznie 90% populacji prognozowanej na I rok analizy (w miesiącach)	3	Min	1	W związku ze stanem chorych czekających na aktywne leczenie XLH przyjęto, że rozpoczną oni leczenie stosunkowo szybko po objęciu refundacją burosumabu. Analiza podstawowa: wariant, w którym 90% populacji prognozowanej na I rok analizy rozpocznie leczenie BUR w ciągu pierwszych 3 miesięcy refundacji, a pozostałe 10% populacji w równych proporcjach w ciągu pozostałych 9 miesięcy I roku analizy.	Założenie
		max	6	Wartość min: wariant, w którym 90% populacji prognozowanej na I rok analizy rozpocznie leczenie BUR w ciągu pierwszego miesiąca refundacji, a pozostałe 10% populacji w ciągu pozostałych 11 miesięcy I roku analizy. Wartość max: wariant, w którym 90% populacji prognozowanej na I rok analizy rozpocznie leczenie BUR w ciągu pierwszych 6 miesięcy refundacji, a pozostałe 10% populacji w ciągu pozostałych 6 miesięcy I roku analizy.	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych leczonych BUR w populacji spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego	analiza podstawowa	alter	100%	Analiza podstawowa: Liczbę chorych stosujących BUR w horyzoncie czasowym analizy oszacowano na podstawie ██████████ jednakże liczba ta jest mniejsza niż liczba chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego Wariant alter: Hipotetyczny wariant, w którym po osiągnięciu stabilizacji rynkowej 100% chorych spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego będzie leczonych burosumabem	
Pozostałe parametry					
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Odsetek kobiet	66,7%	min		Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna
		max	70,3%		
Maksymalny wiek leczenia BUR	17	n/d	n/d	Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego w ramieniu BUR chorzy przyjmują lek do ukończenia 18 r.ż. (tj. wieku ukończonych 17 lat)	Założenie
Dawka standardowa BUR (mg/kg m.c.)	0,80	n/d	n/d	Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.	ChPL Crysvita®
Dawka dobową alfafalcydolu u dzieci i młodzieży (mcg/kg m.c.)					Analiza ekonomiczna
Dawka dobową elementarnego fosforu u dzieci i młodzieży (mg/kg m.c.)					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Dawka dobową kalcytriolu u dzieci i młodzieży (mcg/kg m.c.)		n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i> [Redacted]	<i>Analiza ekonomiczna</i>
DDD dla burosumabu (mg)	2,5	n/d	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Masa atomowa fosforu	30,974	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Masa cząsteczki diwodorofosforanu sodu	119,977	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Masa cząsteczki wodorofosforanu sodu	141,959	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Masa cząsteczki diwodorofosforanu potasu	136,086	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Parametry kosztowe (perspektywa płatnika publicznego)					
VAT	8%	n/d	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>
Lek będący podstawą limitu w grupie	Crysvita® 10 mg	n/d	n/d	n/d	Założenie
Minimalne wynagrodzenie za pracę (PLN)	3 490,00	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Odpłatność za lek recepturowy dla pacjenta (PLN)	17,50	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Marża detaliczna dla leków recepturowych	25%	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Ilość leku recepturowego w postaci roztworu, którego dotyczy odpłatność ryczałtowa (g)	250	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt wykonania leku recepturowego (PLN)	12,33	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt fosforu w ramach mieszanki fosforowej recepturowej (PLN/g)	1,59	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt fosforu w ramach produktu Reducto Spezial (PLN/g)	4,85	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt alfakalcydolu (PLN/mcg)	0,00	alter	4,50	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt kalcytriolu (PLN/mcg)	0,00	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)	1 436,02	alter	1 480,02	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny (PLN)	1 034,00	min	946,00	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
		max	1 122,00		
				<p><i>Analiza ekonomiczna</i></p> <p>Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło listy badań/zabiegów wchodzących w skład monitorowania leczenia konwencjonalnego, leczenia bólu i problemów z poruszaniem się, zabiegów ortopedycznych".</p>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

Tabela 17.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywany w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
				<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Źródło danych dla rozkładu masy ciała w populacji chorych z XLH	dane GUS	alter	dane brytyjskie	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Źródło listy badań/zabiegów wchodzących w skład monitorowania leczenia konwencjonalnego, leczenia bólu i problemów z poruszaniem się, zabiegów ortopedycznych	analiza podstawowa	alter 1		<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
		alter 2			
				<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
				<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
				<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>

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 udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie jak dla scenariusza istniejącego. Uwzględniono całkowite koszty różniące wyznaczone w wariantcie prawdopodobnym dla I roku analizy (2024 r.) pomniejszone o różnicę kosztów pomiędzy II rokiem (2025 r.) a I rokiem analizy – uzyskano w ten sposób szacunkowe koszty dla roku 2023. Obliczone w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą około [REDACTED]

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

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

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

Tabela 18.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

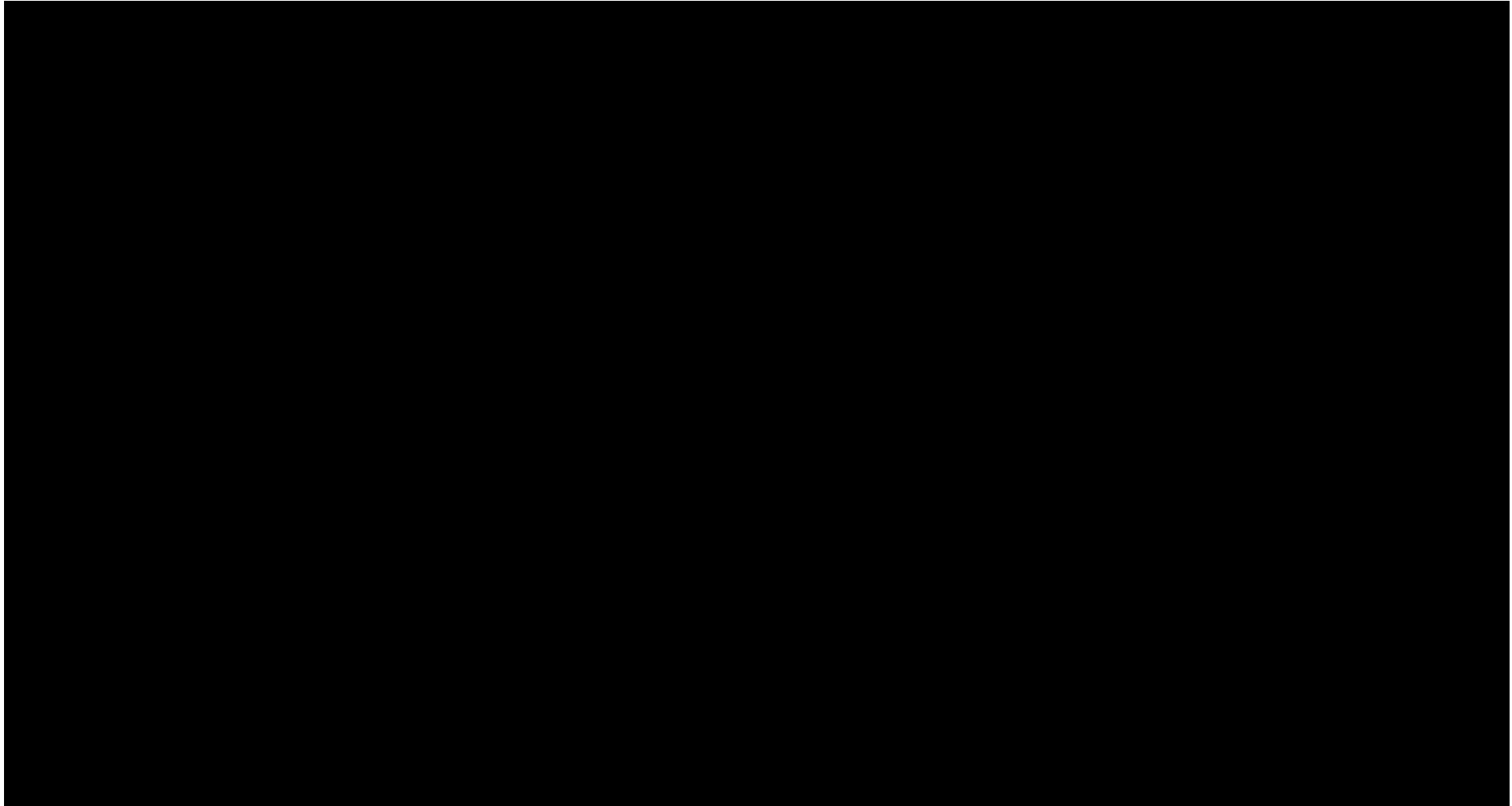
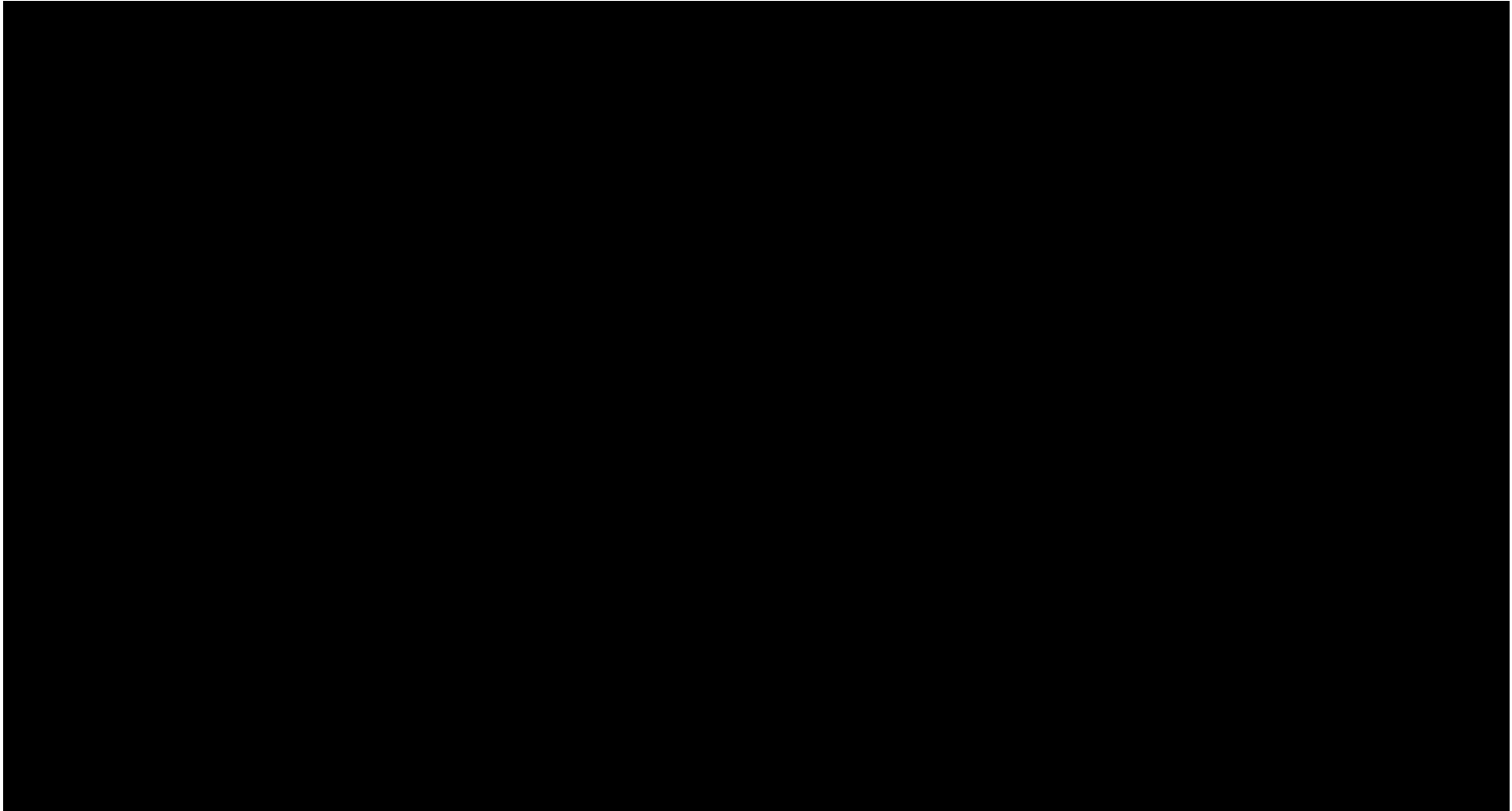


Tabela 19.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS



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.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

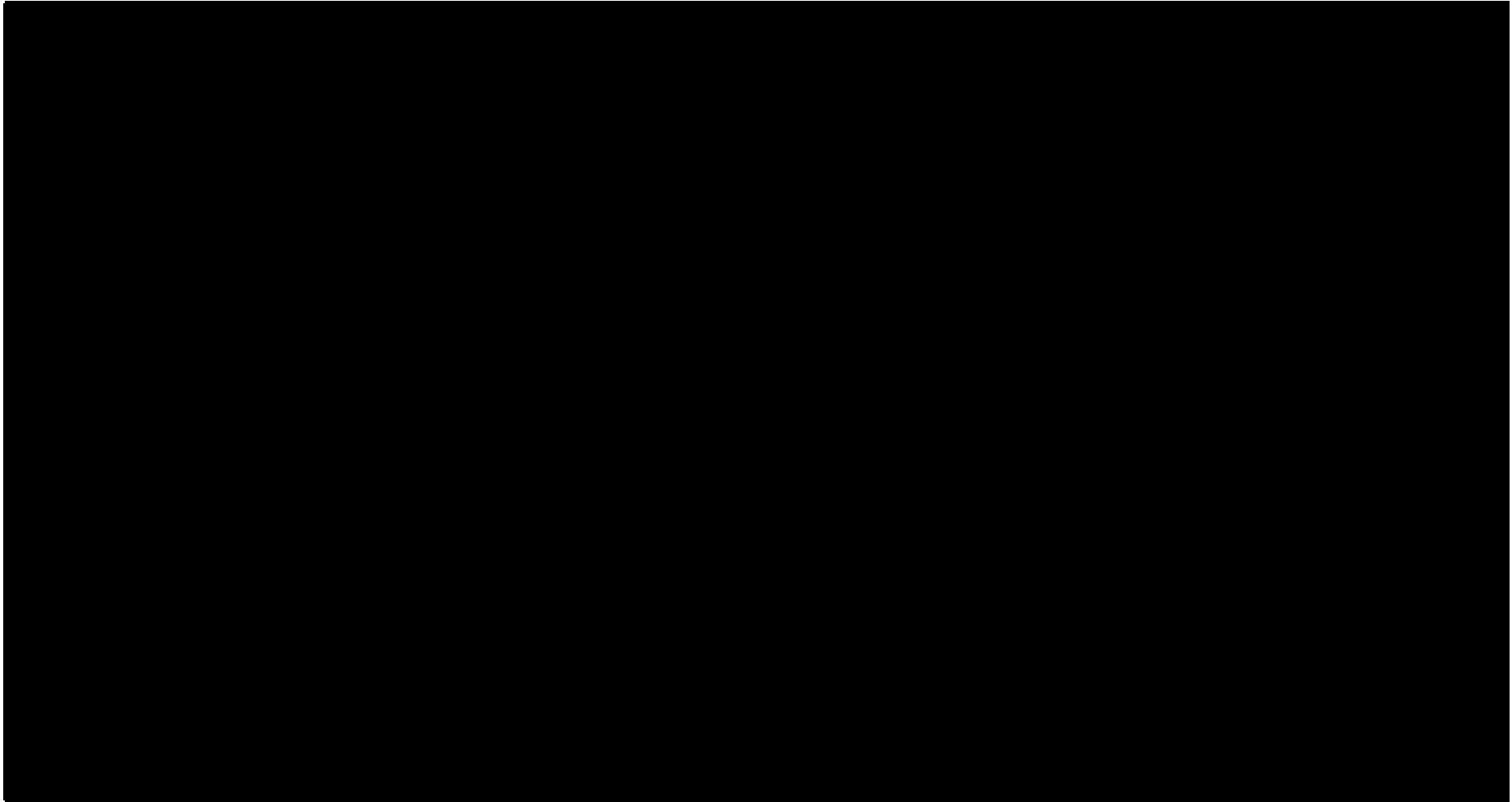
Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższych tabelach.

Należy podkreślić, że przy zmianie jakiegokolwiek parametru/scenariusza wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie.

Tabela 20.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS



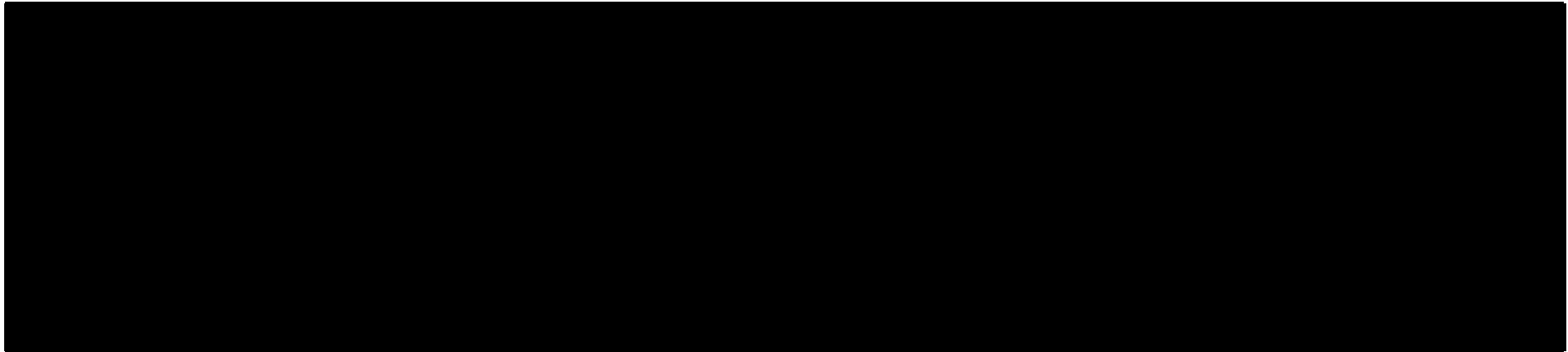
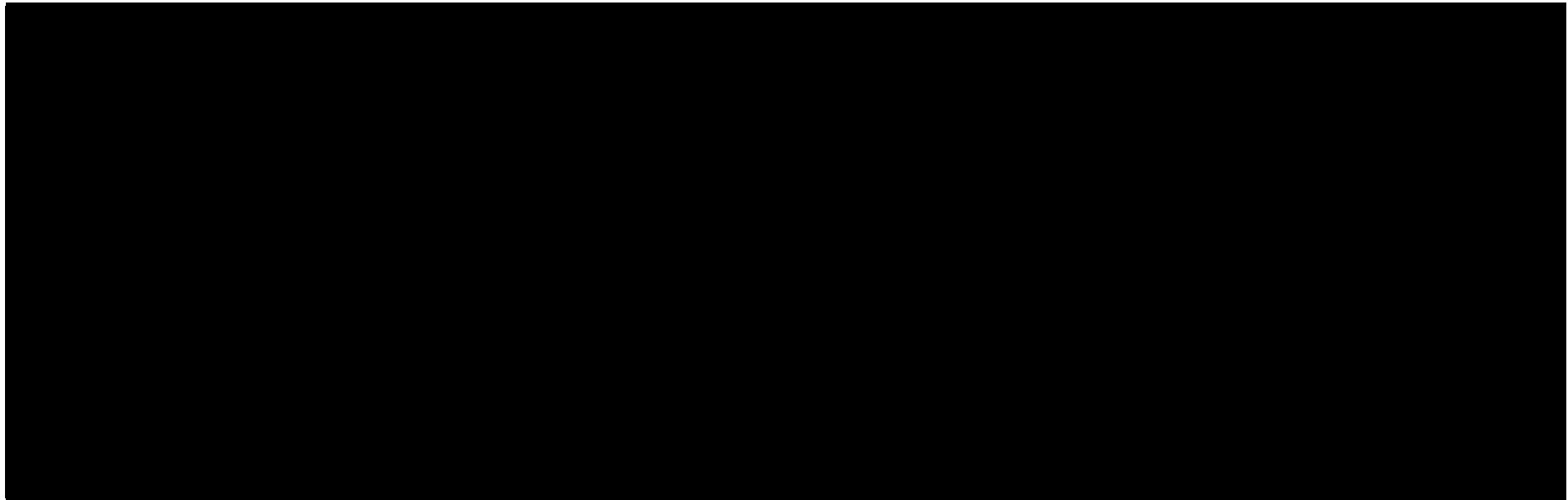
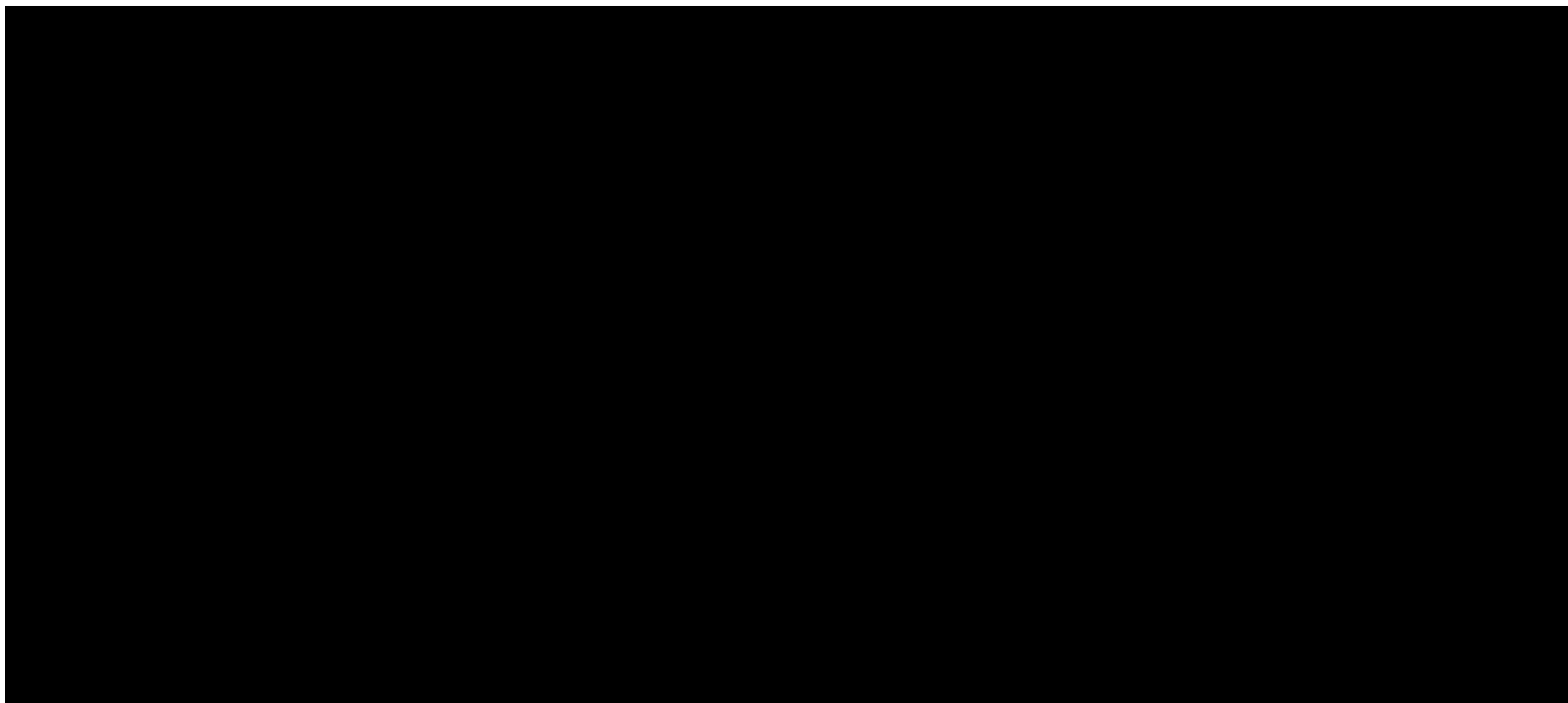


Tabela 21.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS





4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji leku Crysvita® w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X 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. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba społeczna na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy terapii konwencjonalnej nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Terapia konwencjonalna służy jedynie zrekompensowaniu utraty fosforanów w nerkach, przeciwdziałaniu niedoborowi witaminy D oraz zapobieganiu wtórnej nadczynności przytarczyc, nie ma jednak wpływu na patofizjologię choroby. Korzyści kliniczne wynikające z konwencjonalnego leczenia w dzieciństwie są nieoptymalne, a przy niekontrolowanej przewlekłej hipofosfatemii następstwa choroby postępują w dłuższej perspektywie. W przebiegu choroby dochodzi do rozwinięcia szeregu powikłań, a chorzy mają znacznie obniżoną jakość życia i większość z nich codziennie doświadcza bólu. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności. Koszty te są tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Obecnie chorzy nie mają zagwarantowanego dostępu do skutecznej metody leczenia, przez co koszty społeczne są eskalowane. Refundacja burosumabu pomoże ograniczyć te koszty.

Stosowanie burosumabu prowadzi do prawidłowego wchłaniania fosforanów, co oznacza, że dzięki unikalnemu mechanizmowi działania leczona jest przyczyna choroby, a nie wyłącznie jej objawy. Lek podawany jest w formie zastrzyków dwa razy w miesiącu. Wyklucza to konieczność podawania mieszanki fosforowej i witaminy D, co istotnie odciąża nerki, a zatem eliminuje ryzyko niewydolności nerek. Terapia produktem leczniczym Crysvita® odznacza się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością, tym samym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z XLH.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Crysvita® dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do programu lekowego, a zatem chorych 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 dotyczącą stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 22.
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.	Tak
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:	
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. Ograniczenia

W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną uwzględniono [REDACTED]

[REDACTED] Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obciążone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.

Jednym z głównych ograniczeń analizy jest niepewność dotycząca tempa, w jakim chorzy leczeni aktualnie konwencjonalnie i czekający na aktywną terapię działającą na przyczynę choroby (taką jak burosumab), będą rozpoczynać terapię lekiem Crysvita® po objęciu go refundacją. Przyjęto jednak konserwatywne założenie, że chorzy rozpoczną leczenie burosumabem stosunkowo szybko. W analizie podstawowej uwzględniono wariant, w którym 90% populacji prognozowanej na I rok analizy rozpocznie leczenie BUR w ciągu pierwszych 3 miesięcy refundacji, a pozostałe 10% populacji w równych proporcjach w ciągu pozostałych 9 miesięcy I roku analizy. W związku z niepewnością dotyczącą wspomnianego tempa oraz jego znaczący wpływ na wyniki wydatki inkrementalne, testowano alternatywne warianty w analizie scenariuszy.

W analizie założono 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 opakowanie leku *Crysvita® 10 mg roztwór do wstrzykiwań*.

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem niniejszej analizy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Crysvita® (burosumab) w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X – dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych (populacja docelowa jest dodatkowo ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego).

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;

Analizę wykonano dla okresu 2-letniego, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i estymację populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana oraz analizę kosztową. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy rozpatrywanymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego.

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

Oszacowanie populacji

Wariant populacji	Liczebność w 1. roku refundacji	Liczebność w 2. roku refundacji
Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Prognozowana łączna liczba chorych leczonych z wykorzystaniem leku Crysvita®		
Minimalny		

Wariant populacji	Liczebność w 1. roku refundacji	Liczebność w 2. roku refundacji
Prawdopodobny		
Maksymalny		

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 terapię konwencjonalną, teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Crysvita®. W konsekwencji finansowanie leku Crysvita® zapewni chorym z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X dostęp do skuteczniejszego niż dotychczas leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

Refundacja technologii wnioskowanej spowoduje

Należy jednak pamiętać, że terapia konwencjonalna nie ma wpływu na patofizjologię choroby. Korzyści kliniczne wynikające z konwencjonalnego leczenia w dzieciństwie są nieoptymalne, a przy niekontrolowanej przewlekłej hipofosfatemii następstwa choroby postępują w dłuższej perspektywie. W przebiegu choroby dochodzi do rozwinięcia szeregu powikłań, a chorzy mają znacznie obniżoną jakość życia, stąd tak ważne jest objęcie finansowaniem burosumabu, który prowadzi do prawidłowego wchłaniania fosforanów, zatem leczona jest przyczyna choroby, a nie wyłącznie jej objawy.

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

Dodatkowo w analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Crysvita® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, 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 Crysvita® przyczyni się do znaczącej poprawy sytuacji chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Crysvita® 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.

Technologie medyczne zawierające w swym składzie burosumab nie są obecnie refundowane z budżetu płatnika publicznego. W związku z tym objęcie refundacją leku Crysvita® może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej ze względu na fakt, że wszystkie substancje czynne stosowane w ramach programu lekowego są refundowane w ramach oddzielnych grup limitowych.

Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*: „po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie: odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny [...] odrębnej grupy limitowej dla środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, jeżeli zawartość składników odżywczych w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”. W związku z tym, że wnioskowany produkt jest lekiem, nie zachodzą zapisy art. 15 ust. 3 pkt 3 dotyczące środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Zapisy art. 15 ust. 3 pkt 1 zachodzą, ponieważ droga podania leku Crysvita® (wstrzyknięcia podskórne) wpływa na efekt zdrowotny względem dotychczas stosowanej terapii konwencjonalnej, która istotnie obciąża nerki (stosowanie wnioskowanej interwencji eliminuje zatem ryzyko niewydolności nerek).

Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku *Crysvita® 10 mg roztwór do wstrzykiwań*.

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

Tabela 23.

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

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 8.1.
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 wnioskowanej¹⁰

Tabela 24.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Crysvita® 10 mg (w miesięcznych okresach)

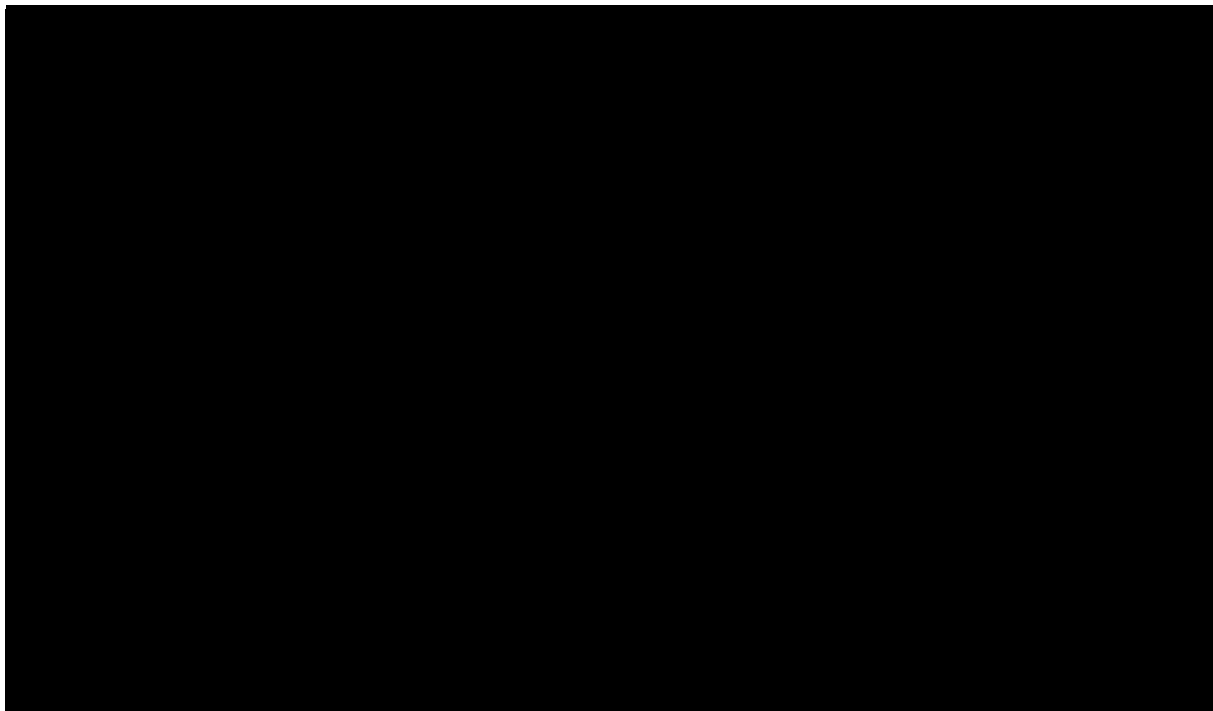
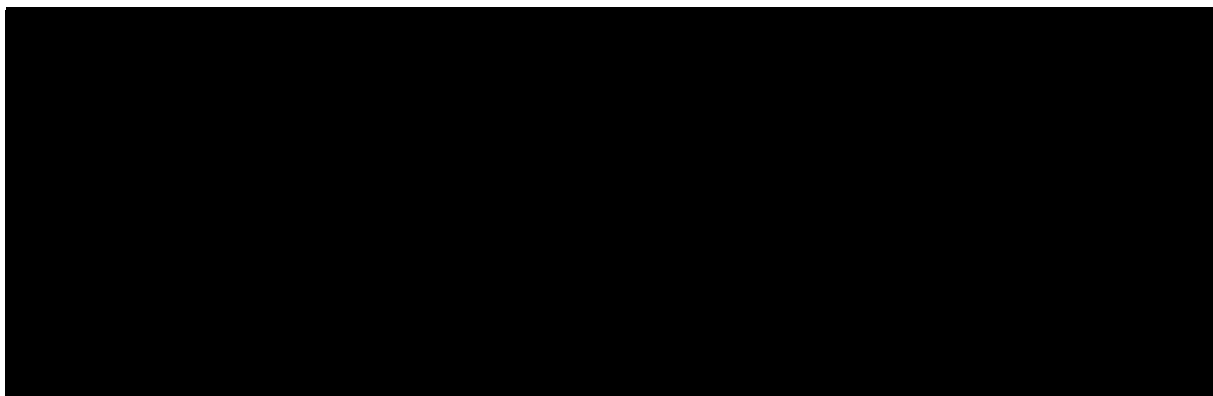


Tabela 25.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Crysvita® 20 mg (w miesięcznych okresach)



¹⁰ W tabelach dotyczących wielkości dostaw technologii wnioskowanej zaprezentowano oszacowania zaokrąglone do pełnej liczby opakowań. W arkuszu kalkulacyjnym obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń, z związku z czym sumy dla 1 lub 2 roku widoczne w zaprezentowanych tabelach nie zawsze są sumami zaokrąglonych wartości wyznaczonych dla poszczególnych miesięcy

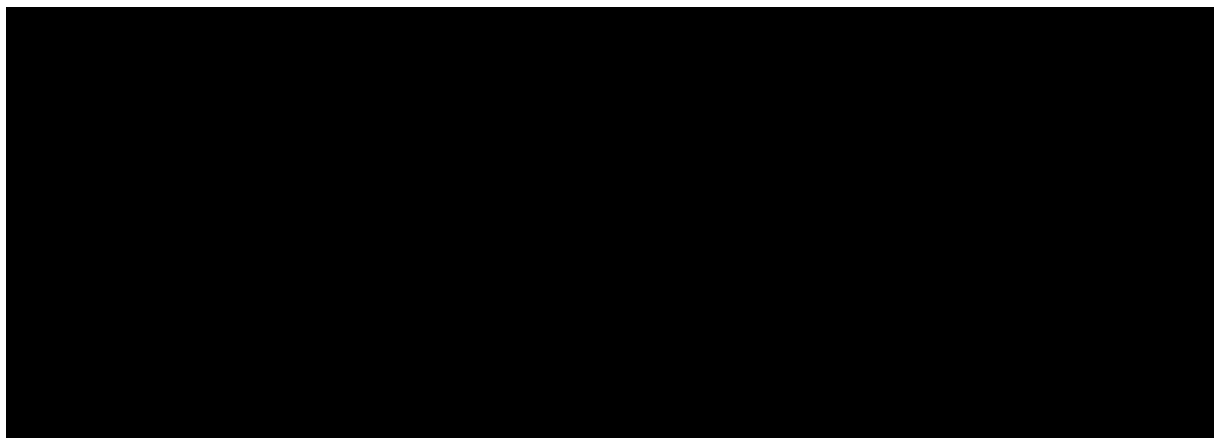
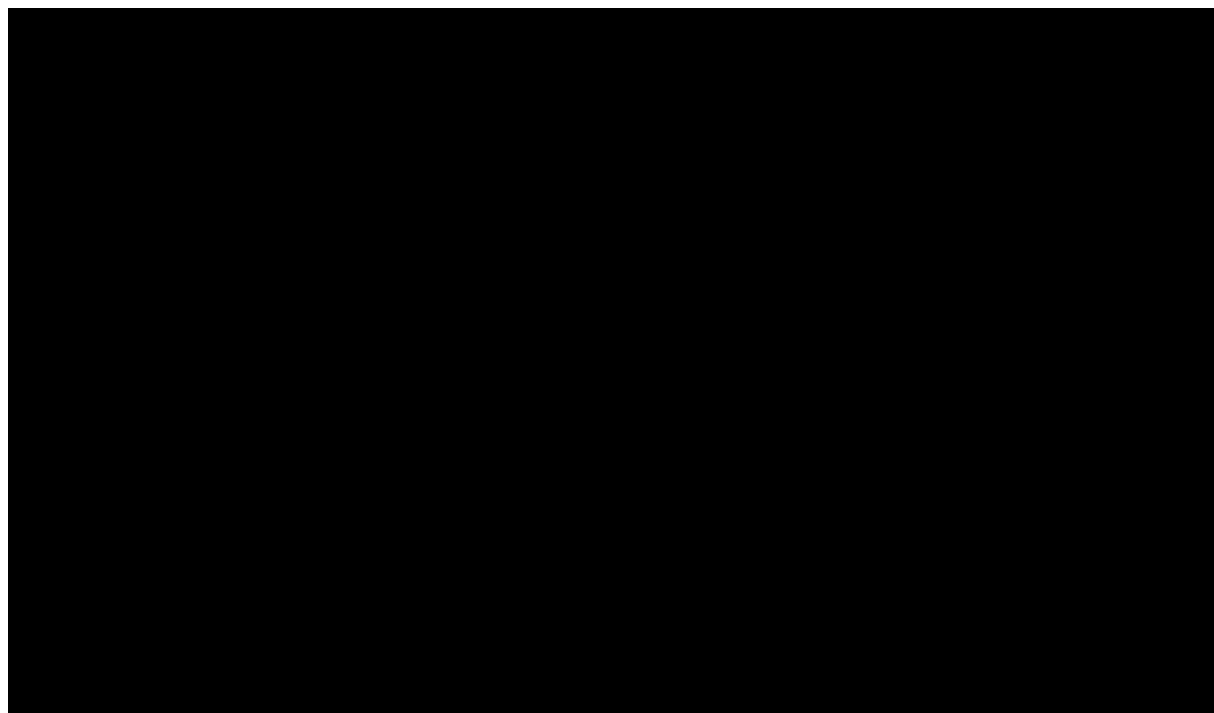


Tabela 26.
Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Crysvita[®] 30 mg (w miesięcznych okresach)



9. Spis tabel

Tabela 1. Liczba chorych z XLH w Polsce zgodna ze wskazaniem z <i>ChPL Crysvita[®]</i> – [REDACTED]	16
Tabela 2. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana – wskazanie hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X	16
Tabela 3. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana – ogółem	17
Tabela 4. Liczba chorych z XLH w Polsce spełniających kryteria wnioskowanego programu lekowego [REDACTED]	17
Tabela 5. Populacja docelowa wskazana we wniosku	18
Tabela 6. Liczba chorych rozpoczynających leczenie burosumabem w I i II roku refundacji [REDACTED]	19
Tabela 7. Liczba chorych stosujących wnioskowaną technologię przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	19
Tabela 8. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	21
Tabela 9. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	22
Tabela 10. Dawkowanie leku Crysvita [®] w zależności od wieku.....	23
Tabela 11. Średnie zużycie fiolek leku Crysvita [®] w populacji docelowej w ramach pojedynczej dawki	24
Tabela 12. Ceny leku Crysvita [®] uwzględnione w analizie (PLN).....	25
Tabela 13. Koszty roczne leczenia burosumabem uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)	25

Tabela 14. Koszty różniące – podsumowanie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego	26
Tabela 15. Średnia liczba chorych leczonych terapią konwencjonalną oraz burosumabem w I i II roku analizy	27
Tabela 16. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet.....	29
Tabela 17. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	34
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	36
Tabela 19. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS.....	37
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji z RSS.....	39
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS.....	40
Tabela 22. Aspekty społeczne i etyczne	44
Tabela 23. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	49
Tabela 24. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Crysvita® 10 mg (w miesięcznych okresach)	51
Tabela 25. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Crysvita® 20 mg (w miesięcznych okresach)	51
Tabela 26. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej w przypadku objęcia refundacją, wyrażonej w liczbie opakowań leku Crysvita® 30 mg (w miesięcznych okresach)	52

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet.....15

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Abrahamsen 2021	Abrahamsen B., Smith C.D., Minisola S. <i>Epidemiology of Tumor-Induced Osteomalacia in Denmark</i> . <i>Calcif Tissue Int.</i> 2021 Aug;109(2):147-156
Analiza ekonomiczna	██████████ Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Analiza ekonomiczna, MAHTA 2023
Analiza kliniczna	██████████ Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Analiza kliniczna, MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2023
ChPL Crysvita®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Crysvita®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.03.2023 r.)
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS – waga osób w wieku 0-14	Główny Urząd Statystyczny, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html (data dostępu: 24.03.2023 r.)
Dane GUS – ludność rezydująca	Główny Urząd Statystyczny, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/rezydenci-ludnosc-rezydujaca,19,1.html (data dostępu: 24.03.2023 r.)
NICE 2018b	Highly Specialised Technology Evaluation, Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people [ID1151], https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/documents/committee-papers (data dostępu 21.03.2023 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
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2023 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016