

Analiza Wpływu na Budżet

Respreeza[®] (ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc
u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 listopada 2021 r.

Spis treści

| | |
|---|----|
| Wykaz skrótów..... | 6 |
| Streszczenie | 8 |
| 1 Wprowadzenie | 12 |
| 2 Cel analizy..... | 13 |
| 3 Metodyka | 13 |
| 4 Porównywane scenariusze | 15 |
| 5 Perspektywa analizy | 15 |
| 6 Horyzont czasowy | 15 |
| 7 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Respreeza® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją..... | 16 |
| 8 Liczebność populacji..... | 19 |
| 8.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku | 19 |
| 8.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana..... | 27 |
| 8.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana | 28 |
| 9 Struktura udziałów w scenariuszu nowym i aktualnym..... | 28 |
| 9.1.1 Scenariusz istniejący..... | 28 |
| 9.1.2 Scenariusz nowy | 29 |
| 10 Koszty i zużyte zasoby | 30 |
| 10.1 Koszt leku Respreeza | 30 |
| 10.1 Koszt podania leku Respreeza® | 34 |
| 10.2 Koszt kwalifikacji do programu leczenia i monitorowaniem leczenia..... | 36 |
| 10.3 Koszty leczenia rozedmy płuc..... | 38 |
| 10.4 Koszty przeszczepienia płuc..... | 39 |
| 10.5 Zestawienie kosztów przyjętych w modelu | 43 |
| 11 Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet..... | 44 |
| 12 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń | 46 |

| | | |
|--------|--|----|
| 13 | Wyniki analizy wpływu na budżet | 47 |
| 13.1 | Wariant podstawowy | 48 |
| 13.1.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka | 48 |
| 13.1.1 | Analiza bez uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka | 50 |
| 13.2 | Wariant minimalny | 52 |
| 13.2.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka | 52 |
| 13.2.1 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka | 54 |
| 13.3 | Wariant maksymalny | 56 |
| 13.3.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka | 56 |
| 13.3.1 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka | 58 |
| 14 | Założenia wariantów analizy wrażliwości | 60 |
| 14.1 | Wyniki analizy wrażliwości | 62 |
| 14.1.1 | Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) | 62 |
| 14.1.2 | Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka | 63 |
| 15 | Aspekty etyczne i społeczne | 64 |
| 16 | Dyskusja i ograniczenia | 66 |
| 17 | Wnioski końcowe | 68 |
| 18 | Załączniki | 70 |
| 18.1 | Wkład autorów w opracowanie raportu | 70 |
| 18.2 | Epidemiologia – dane uzupełniające | 70 |
| 18.2.1 | Częstość występowania allelu Pi*S oraz Pi*Z oraz częstość głównych fenotypów niedoborowych AAT w Polsce w populacji ogólnej | 70 |
| 18.2.2 | Częstość występowania allelu Pi*S oraz Pi*Z oraz częstość głównych fenotypów niedoborowych AAT w Polsce w populacji chorych z chorobami układu oddechowego | 73 |
| 18.3 | Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji chorych z wrodzonym niedoborem AAT | |
| | 76 | |
| 18.4 | Wyniki badania ankietowego | 77 |
| 18.5 | Oszacowanie strat leku (z ang. <i>wastage</i>) | 79 |
| 18.6 | Ceny badań diagnostycznych | 81 |
| 18.1 | Ceny leków immunosupresyjnych | 83 |
| 18.2 | Rozkład udziałów chorych wg stanów zdrowia | 85 |
| 18.3 | Średnie koszty leczenia objawowego i przeszczepienia płuc | 85 |

| | |
|--|----|
| 18.1 Koszty związane z programem lekowym – uwzględnienie śmiertelności pacjentów | 86 |
| Spis tabel..... | 87 |
| Spis wykresów..... | 90 |
| Piśmiennictwo..... | 91 |

Wykaz skrótów

| | |
|------------|--|
| AAT | Alfa1-antytrypsyna (z ang. <i>alpha-1 antitrypsin</i>) |
| AATD | Niedobór alfa 1 antytrypsyny (z ang. <i>Alpha-1 Antitrypsin Deficiency</i>) |
| AE | Analiza ekonomiczna |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza problemu decyzyjnego |
| ASDK | Ambulatoryjne Świadczenia Diagnostyczne Kosztochłonne |
| AW | Analiza wrażliwości |
| AWA | Analiza weryfikacyjna |
| BIA | Analiza wpływu na budżet płatnika |
| BSC | Leczenie objawowe (z ang. <i>Best supportive care</i>) |
| CHB | Cena hurtowa brutto |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>) |
| CO | Tlenek węgla |
| CPI | Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych |
| CZN | Cena zbytu netto |
| DBS | Pobranie suchej kropli krwi (z ang. <i>Dried blood spot</i>) |
| DDD | Dobowa dawka definiowana (z ang. <i>Daily defined dose</i>) |
| DGN | Dolna granica normy |
| FEV1/%FEV1 | Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume In 1 Second</i>)/ natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej |
| FVC | Natężona pojemność życiowa płuc (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>) |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HTA | Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PCR | Reakcja łańcuchowa polimerazy |
| PL | Program lekowy |
| POChP | Przewlekła obturacyjna choroba płuc |
| PPP | Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych |
| PPP+P | Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów |
| RSS | Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk sharing scheme</i>) |

| | |
|-----|--|
| RTG | Rentgenogram |
| SD | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>) |
| TK | Tomografia komputerowa |
| TLC | Pojemność całkowita płuc (z ang. <i>total lungs capacity</i>) |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia |
| WZW | Wirusowe zapalenie wątroby |

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Respreeza® (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy), stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy), w ramach proponowanego programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Respreeza® 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, Respreeza® 4000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji oraz Respreeza® 5000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego „Leczenie ludzką alfa1-proteinazą chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”.

Metodyka

Wpływ na budżet płatnika oszacowano przez porównanie wydatków płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- **scenariuszu istniejącym**, w którym produkt leczniczy Respreeza® jak również inne preparaty zawierające ludzką alfa1-proteinazę nie są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu leczenia chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc.
- **scenariuszu nowym**, w którym zakłada się wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Respreeza® we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, a jako datę wprowadzenia refundacji przyjęto styczeń 2023 r. Po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego, produkt Respreeza® będzie stopniowo przejmował udziały rynkowe w rozważanej populacji aż do osiągnięcia docelowego poziomu [REDAKTED] pacjentów z populacji docelowej, co jest uzasadnione niezaspokojoną potrzebą kliniczną w tej grupie chorych, wynikającą z braku dostępności skutecznego leczenia podtrzymującego AATD.

Wynikiem inkrementalnej analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym i wydatkami w scenariuszu istniejącym dla każdego roku horyzontu czasowego.

Horyzont czasowy objął pierwsze trzy lata kalendarzowe od prognozowanej daty objęcia refundacją produktu Respreeza® (ustalonej na 1 stycznia 2023 r.), tj. przedział czasowy obejmujący okres 01.2023-12.2025 roku.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych z niedoborem alfa₁-antytrypsyny (koszty leczenia w programie lekowym, koszty

leczenia rozedmy i przeszczepienia płuc). Cenę produktu Respreeza® ustalono zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w alternatywnych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne oszacowania liczebności populacji docelowej. Liczebność populacji docelowej wyznaczono w oparciu o dane z polskiego rejestru osób z niedoborami AAT oraz informacje uzyskane od eksperta klinicznego (██████████).

Analizę wpływu na budżet uzupełniono o analizę aspektów etycznych, społecznych, prawnych i organizacyjnych wynikających z decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Respreeza® ze środków publicznych.

Analizę wykonano zgodnie z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) oraz treścią Rozporządzenia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021). Wszystkie obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2019.

Wyniki

Liczebność populacji docelowej

W wariantcie podstawowym analizy, prognozowana liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z zastosowaniem produktu Respreeza® wynosi kolejno ██████████ w pierwszych trzech latach refundacji leku Respreeza.

Oszacowana – w oparciu o prognozy udziałów rynkowych wnioskowanej technologii – liczba pacjentów włączonych do leczenia z zastosowaniem leku Respreeza® wynosi kolejno ██████ (Rok 1), ██████ (Rok 2) i ██████ (Rok 3) w wariantcie podstawowym.

Wpływ na budżet płatnika z uwzględnieniem RSS

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Respreeza, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie podtrzymujące dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy ██████████ w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2025).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Respreeza® w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 01.2023-12.2025.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] a w wariantcie maksymalnym [REDACTED] w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu leczenia dorosłych chorych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc.

Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika bez uwzględnienia RSS

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Respreeza, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie podtrzymujące dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinyazy [REDACTED] w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu

wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2025).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Respreeza® w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDACTED] w latach 01.2023-12.2025.

Warianty skrajne: minimalny i maksymalny

W wariantcie minimalnym analizy, prognozowane wydatki płatnika publicznego [REDACTED] w stosunku do scenariusza istniejącego, kolejno o [REDACTED] a w wariantcie maksymalnym - [REDACTED] w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu leczenia dorosłych chorych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc.

Analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Respreeza® w leczeniu pacjentów z ciężkimi niedoborami alfa1-antytrypsyny (AATD) spowoduje [REDACTED] wydatków płatnika publicznego, kolejno o [REDACTED] w wariantcie

uwzględniającym RSS w pierwszych trzech latach realizacji wnioskowanego programu lekowego.

Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozzerwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Respreeza.

Z uwagi na fakt, że A1ATD jest zaliczana do chorób rzadkich, a jej manifestacje płucne są bardzo zbliżone w obrazie klinicznym m.in. do PO-ChP choroba bywa długo niediagnozowana prawidłowo, co zdecydowanie zmniejsza szansę chorych na spowolnienie jej przebiegu. Szacuje się, że średni czas do postawienia diagnozy wynosi około 5 lat (Quinn 2020).

Brak dostępu w ramach finansowania ze środków publicznych do leczenia przyczynowego jakim jest podawana dożylnie alfa1-antytrypsyna nie pozwala na leczenie tych pacjentów zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej. Uniemożliwia też pacjentom osiągnięcie realnych, popartych badaniami klinicznymi korzyści z wdrożenia takiego postępowania, a wśród nich najważniejszej jaką jest spowolnienie progresji utraty funkcjonalności płuc. Należy podkreślić, że istotny jest moment rozpoczęcia podawania preparatu alfa1-antytrypsyny – obecnie zaleca się, aby u chorych potwierdzono obecność umiarkowanej lub ciężkiej obturacji (FEV1 30-70% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz obecność ciężkich wariantów niedoborowych, gdyż jak wykazano to właśnie ci pacjenci mogą odnieść największe korzyści kliniczne.

1 Wprowadzenie

Niedobór alfa₁-antytrypsyny (AATD) jest spowodowany wrodzonymi, genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami budowy lub produkcji AAT i stanowi jedyną znaną dziedziczną przyczynę występowania rozedmy płuc. Pomimo występowania defektu od urodzenia, pierwsze oznaki i objawy chorób płuc wywołanych niedoborem AAT, takie jak skrócenie oddechu występujące po średniej aktywności fizycznej, świszczący oddech i uporczywy kaszel ujawniają się zazwyczaj dopiero w wieku ok. 45 lat u palaczy i 60 lat u osób niepalących (*Ranes 2005*). Występowanie ciężkich niedoborów prowadzi do istotnego obniżenia jakości życia oraz skrócenia oczekiwanej długości życia chorych do ok. 60 lat.

Przed wprowadzeniem pierwszych preparatów ludzkiej osoczopochodnej AAT, nie istniały opcje terapeutyczne o działaniu modyfikującym przebieg choroby. Standardowo leczenie niedoborów AAT ma charakter wyłącznie objawowy i obejmuje: leczenie farmakologiczne zgodnie z obowiązującymi wytycznymi leczenia POChP, przewlekłe leczenie tlenem, rehabilitację oddechową i leczenie zaostrzeń. W stadium schyłkowym możliwe jest wykonanie przeszczepienia płuc, jednak dostępność to tego leczenia jest ograniczona wysokimi kosztami i zmiennymi wynikami klinicznymi (*Stoller 2004, ATS/ERS 2003*). Dostępne i refundowane w Polsce metody leczenia nie leczą jednak przyczyny choroby, podczas gdy zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, podstawowym celem leczenia pacjentów z rozedmą spowodowaną ciężkim deficytem alfa₁-antytrypsyny powinno być spowolnienie progresji choroby płucnej poprzez uzupełnienie niedoborów AAT w surowicy (*Stoller 2004*). Leczenie przyczynowe zmniejsza utratę tkanki płucnej, prowadząc w konsekwencji do wydłużenia oczekiwanego przeżycia chorych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Respreeza® oceniano w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo (badanie *RAPID*). Łącznie 180 pacjentów z niedoborem alfa₁-antytrypsyny i klinicznymi objawami rozedmy płuc przydzielono losowo do grupy przyjmującej dożylnie produkt Respreeza® w dawce 60 mg/kg mc. na tydzień (93 pacjentów) lub do grupy otrzymującej placebo (87 pacjentów) przez okres do 24 miesięcy. Pierwszorzędownym punktem końcowym była progresja rozedmy płuc oceniana na podstawie pomiarów gęstości tkanki płucnej za pomocą densytometrii z wykorzystaniem tomografii komputerowej (TK). Utrata gęstości płuc mierzona densytometrycznie metodą TK stanowi najlepszy wskaźnik progresji choroby płucnej u chorych z niedoborem AAT (*Chapman 2015*). W badaniu wykazano istotne statystycznie, 34% spowolnienie rocznej utraty gęstości tkanki płucnej określanej na podstawie pomiaru całkowitej pojemności płuc (TLC) w obrazowaniu TK ($p=0,03$; *Chapman 2015*). W dodatkowej, 2-letniej fazie wydłużonej badania

wykazano zbliżoną, 36% redukcję utraty gęstości płuc u pacjentów, którzy przeszli z ramienia placebo na aktywne leczenie produktem Respreeza, podczas gdy opóźnienie wprowadzenia terapii zastępczej prowadziło do nieodwracalnej utraty tkanki płucnej.

Przeprowadzona analiza wpływu na budżet stanowi jeden z elementów dokumentacji złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych w związku z wnioskiem o finansowanie produktu Respreeza® w ramach programu leczenia niedoborów AAT. Na chwilę obecną, dożylnie leczenie zastępcze ludzką osoczopochodną AAT nie jest refundowane w Polsce (MZ 21/10/2021), przez co – biorąc pod uwagę wysoki koszt leczenia – terapia ta pozostaje w praktyce niedostępna dla polskich pacjentów.

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Respreeza® (ludzki inhibitor alfa₁-proteinyazy), stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa₁-proteinyazy), w ramach proponowanego programu lekowego.

Analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Respreeza® 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, Respreeza® 4000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji oraz Respreeza® 5000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego „Leczenie ludzką alfa₁-proteinyazą chorych z wrodzonym niedoborem alfa₁-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”.

3 Metodyka

Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia inhibitorem alfa₁-proteinyazy w kolejnych latach założonego horyzontu czasowego;
- określenie pozycji rynkowych (udziałów) technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (odzwierciedlającym stan aktualny, tj.

sytuację, w której lek Respreeza® nie jest refundowany w Polsce) oraz nowym (stan po wprowadzeniu refundacji produktu leczniczego Respreeza® w ramach programu lekowego);

- ustalenie struktury leczonych w scenariuszu nowym i aktualnym;
- oszacowanie kosztów opcjonalnych strategii leczenia stosowanych w populacji docelowej;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Respreeza.

Analiza została przeprowadzona zgodnie z następującymi wytycznymi przeprowadzania analiz HTA:

- 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*);
- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (*AOTMIT 2016*).

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Respreeza, oszacowano w oparciu o dane rzeczywiste z Krajowego Rejestru Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny przekazane przez [REDACTED]

Analizę przeprowadzono w wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia związane z liczebnością populacji docelowej. Analiza wpływu na budżet zawiera również analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu (szczegóły: Rozdział 14).

Model wpływu na budżet przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft Office Excel 2019.

W modelu (arkusz MS Excel) wszystkie obliczenia dotyczące liczebności populacji oraz wydatków przeprowadzono bez zaokrąglania poszczególnych wartości, natomiast w niniejszym dokumencie przedstawiono wartości zaokrąglone.

4 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: istniejącym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz istniejący obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), w którym produkt leczniczy Respreeza® jak również inne preparaty zawierające ludzką alfa1-proteinazę nie są finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu leczenia chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc. W scenariuszu istniejącym w rozważanym wskazaniu stosowane jest leczenie objawowe.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Respreeza® w prezentacjach 1000 mg, 4000 mg oraz 5000 mg w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie ludzką alfa1-proteinazą chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc”. Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Respreeza® spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające ze stopniowego zastąpienia leczenia objawowego (BSC) aktualnie stosowanego w rozważanym wskazaniu przez terapię produktem leczniczym Respreeza.

5 Perspektywa analizy

Ze względu na pełne finansowanie świadczeń zdrowotnych w zakresie programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (brak współpłacenia ze strony świadczeniobiorców za wnioskowaną interwencję), w analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP). Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, gdyż analiza wpływu na budżet przedstawia przepływ środków finansowych w czasie.

6 Horyzont czasowy

W analizie wpływu na budżet zaleca się stosowanie przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych (AOTMiT 2016).

W niniejszej analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Respreeza® w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem ludzkiej alfa1-proteinazy. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedury refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono 1 stycznia 2023 r. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmuje okres 01.2023 - 12.2025 roku.

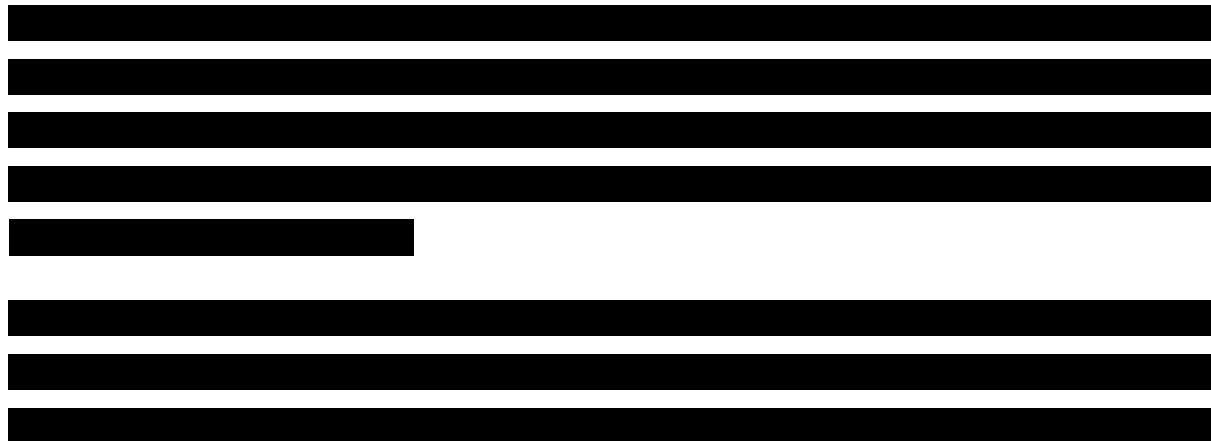
7 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Respreeza® i wnioskowanie warunku objęcia refundacją

W chwili obecnej w Polsce żaden z zarejestrowanych w Polsce preparatów alfa₁-antytrypsyny (w tym produkt leczniczy Respreeza) nie jest objęty refundacją ze środków budżetowych.

Propozycja Wnioskodawcy zakłada pełne finansowanie produktu leczniczego Respreeza® w następujących prezentacjach:

- Respreeza® 1000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji;
- Respreeza® 4000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji;
- Respreeza® 5000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji;

ze środków publicznych w ramach świadczeń z zakresu programu lekowego. Projekt opisu programu „Leczenie ludzką alfa₁-proteinazą chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)” zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego (*Respreeza® APD 2021*). W związku z zakładaną refundacją leku Respreeza® w ramach programu lekowego, przyjęto, że będzie on wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie.



[Redacted text block]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Respreeza® obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Respreeza® w programie leczenia ciężkiego niedoboru inhibitora alfa₁-proteinazy podsumowano w poniższej tabeli.

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Respreeza® (ludzki inhibitor alfa1-proteinyzy).

| Warunek refundacji | Respreeza® 1 000 mg | Respreeza® 4 000 mg | Respreeza® 5 000 mg |
|--|--|---|--|
| Substancja czynna | ludzki inhibitor alfa1-proteinyzy | | |
| Dawka | 1000 mg | 4 000 mg | 5 000 mg |
| Postać farmaceutyczna | proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji | | |
| Zawartość opakowania jednostkowego | 1 fiolka zawierająca 1000 mg ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyzy | 1 fiolka zawierająca 4 000 mg ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyzy | 1 fiolka zawierająca 5000 mg ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyzy |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek stosowany w ramach wnioskowanego programu lekowego | | |
| Cena zbytu netto ⁰ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Urzędowa cena zbytu ¹ | ██████ | ██████ | ██████ |
| Cena hurtowa brutto ² | ██████ | ██████ | ██████ |
| Grupa limitowa ³ | ██ | | |
| DDD ⁴ | | 600 mg | |
| Liczba DDD w opakowaniu | 1,67 | 6,67 | 8,33 |
| Cena hurtowa/DDD | ██████ | ██████ | ██████ |
| Podstawa limitu w grupie | ██ | ██ | ██ |
| Wysokość limitu finansowania | ██████ | ██████ | ██████ |
| Poziom odpłatności ⁵ | | bezpłatnie | |
| Dopłata świadczeniobiorcy (pacjent) ⁵ | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne | ██████ | ██████ | ██████ |
| Koszt dziennej terapii (wg ceny zbytu netto i DDD) | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wnioskowany RSS | ██ ██ ██ ██████ | | |

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby produkt leczniczy Respreeza.⁴ DDD dla ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyzy, określone przez WHO (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02AB02)⁵ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

8 Liczebność populacji

8.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku

Niedobór alfa 1-antytrypsyny (AAT, ang. *alpha-1-antitrypsin*) jest jedną z trzech najczęstszych uwarunkowanych genetycznie chorób w populacji dorosłych osób rasy kaukaskiej. Niedobór AAT wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem rozwoju postępujących chorób płuc, zwłaszcza przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz chorób wątroby (zapalenie, marskość, rak). Choroba ta charakteryzuje się złym rokowaniem i często pozostaje nierozpoznana ze względu na fakt, że większość chorych zostaje poddanych diagnostyce dopiero wówczas, gdy zmiany w układzie oddechowym są zaawansowane i nieodwracalne (*Chorostowska-Wynimko 2010, Popławska 2013*).

Alfa1-antytrypsyna jest białkiem kodowanym przez gen *SERPINA1* (wcześniej określanym jako PI) zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 14 w pozycji q13-q13.2 (*Popławska 2013*). Znanych jest ponad 130 wariantów allelicznych tego białka, sklasyfikowanych w układzie określanym jako system Pi (z ang. *protease inhibitor*) (*Popławska 2013*). Podstawowym wyróżnikiem wariantu genu AAT jest odmienna ruchliwość elektroforetyczna produktu białkowego, odzwierciedlająca zmiany w budowie białka, pośrednio korespondująca z jego stężeniem w surowicy i/lub aktywnością biologiczną. Większość wariantów AAT jest spotykana rzadko, jedynie cztery allele prawidłowe M1-M4 oraz dwa warianty deficytowe Pi*Z i Pi*S są istotnie częściej obecne w populacji europejskiej (*Popławska 2013*). Blisko 95% populacji to homozygoty MM – u nich stężenie AAT w surowicy i płynach ustrojowych jest prawidłowe. Częstość występowania homozygot ZZ w populacji polskiej wynosi około 1:9 000 żywych urodzeń, wówczas stężenie białka w surowicy oraz we krwi jest obniżone do 10-15% normy. U osób z fenotypem Pi*ZZ rozedma płuc rozwija się w wieku około 30 lat, wówczas, gdy palą tytoń lub około 45 roku życia w przypadku osób niepalących. Heterozygoty MZ lub MS stanowią około 2-4% populacji, w tej populacji stężenie AAT jest zmniejszone ale nie spada poniżej 50% normy. Rozedma płuc nie rozwija się, z wyjątkiem przypadków, w których występują inne silne czynniki ryzyka. Około 2% populacji stanowią heterozygoty SZ – w tej podgrupie ryzyko wystąpienia POChP jest wyższe (*Pierzchała 2020*). Łączna liczba pacjentów z niedoborem AAT z najczęstszymi fenotypami Pi*ZZ, Pi*SZ oraz Pi*SS w 2002 roku została oszacowana na 3,4 miliona osób na całym świecie (*de Serres 2002*).

Zidentyfikowane polskie dane dotyczące częstości występowania allelu Pi*S oraz Pi*Z oraz częstości głównych fenotypów niedoborowych AAT w Polsce nie są spójne (*Szczeklik 1974, Opolska 1974, Walter*

1992, Titenko-Holland 1992, Kowalska 1994, Kowalska 1995, , Blanco 2006, Kaczor 2007, Chorostowska-Wynimko 2012, Chorostowska-Wynimko 2014a, Chorostowska-Wynimko 2014a). Większość polskich analiz dotyczących osób dorosłych została wykona w niedużych grupach liczących od 195 osób w badaniu Walter 1992 do 859 osób w badaniu Kaczor 2007. Wyjątkiem jest badanie Opolska 1974, do którego zrekrutowano relatywnie dużą liczbę zdrowych ochotników liczącą 3 560 osób. Ponieważ przy ocenie częstości występowania głównych alleli niedoborowych ważny jest dobór odpowiednio czulej metody badawczej, wyniki tego badania nie są wiarygodne. Zastosowana w badaniu Opolska 1974 oraz w badaniu Szczeklik 1974 metoda elektroforezy w żelu skrobiowym w chwili obecnej nie jest stosowana ze względu na niezadawalającą czułość. Jedynym badaniem wykonanym w dostatecznie dużej grupie ($n = 4\ 984$) oraz za pomocą wiarygodnych technik jest praca Chorostowska-Wynimko 2014a. Z kolei dane dotyczące Polski przedstawione w populacji Blanco 2006 i de Serres 2012 wydają się mało prawdopodobne między innymi z powodu zastosowania przestarzałych metod z lat 70. i 80. XX wieku. Poza tym polskie badania uwzględnione w tych publikacjach charakteryzowały się zróżnicowanymi populacjami, np. w badaniu Kowalska 1995 oceniano noworodki, w próbie Titenko-Holland 1992 osoby zdrowe, a w badaniu Szczeklik 1974 astmatyków (Blanco 2006, Kuca 2015).

Należy zauważyć, że w badaniach z ostatnich lat (Kaczor 2007, Chorostowska-Wynimko 2012, Chorostowska-Wynimko 2014a) wykorzystywane są najnowsze techniki analizy genetycznej (*real-time PCR*, *DBS*) co zdecydowanie zwiększa wiarygodność otrzymywanych wyników. W pracy Kaczor 2007, w ramach której przebadano 859 dorosłych mieszkańców Krakowa - oceniono częstość Pi^*Z i Pi^*S w badanej populacji na odpowiednio 10,5 i 17,5 na 1 000. W tym samym badaniu obliczono częstość występowania fenotypu Pi^*ZZ na 1:9 110, fenotypu Pi^*SZ na 1:2 733, a fenotypu Pi^*SS na 1:3 279. Natomiast na podstawie badania Chorostowska-Wynimko 2012 oszacowano częstość występowania alleli niedoborowych Z i S , odpowiednio $Pi^*Z - 13,7$ na 1 000 osób (95% CI 5,8-21,5) oraz $Pi^*S - 7,6$ na 1 000 osób (95% CI 1,7-13,5). Częstość występowania fenotypów Pi^*ZZ , Pi^*SZ oraz Pi^*SS oszacowano na 1:5 345, 1:4 810 oraz 1:17 319 (Chorostowska-Wynimko 2012). Badaniem obejmującym najliczniejszą populację noworodków ($n = 4\ 984$) jest praca Chorostowska-Wynimko 2015a opublikowana w postaci plakatu konferencyjnego. Częstość występowania alleli niedoborowych Pi^*Z i Pi^*S oszacowano na 11,5 na 1 000 osób w przypadku Pi^*Z oraz na 10,6 na 1 000 osób dla Pi^*S . Udział chorych u których wystąpiły główne genotypy zawierające allele deficytowe wyniósł 2,3% (115 z 4 984) dla Nie-S,Z oraz 2,1% (106 z 4 984) w przypadku genotypu Z, Nie-S. Wyniki badania pozwoliły na dokładne oszacowanie częstości występowania fenotypów $Pi^*ZZ - 1:7\ 513$, $Pi^*SS - 1:8\ 843$ i $Pi^*SZ - 1\ 4\ 075$. Szczegółowe dane dotyczące częstości

występowania allelu Pi*S oraz Pi*Z oraz częstości głównych fenotypów niedoborowych AAT w Polsce przedstawiono w Załączniku 18.2.1. Dodatkowo w załączniku przedstawiono również zidentyfikowane informacje dotyczące częstości występowania allelu Pi*S oraz Pi*Z oraz częstości głównych fenotypów niedoborowych AAT w populacji pacjentów z chorobami układu oddechowego (Załącznik 18.2.2).

Od 2010 r. w Polsce realizowany jest program badań przesiewowych obejmujący pacjentów z obstrukcyjnymi chorobami płuc, celowany na wykrycie osób z wrodzonym niedoborem AAT. Według ostatnich dostępnych danych z 2015 roku skumulowana liczba chorych z niedoborem AAT wynosi 67 osób (*Chorostowska-Wynimko 2015c*). Wydaje się, że liczba ta jest mocno niedoszacowana. Po pierwsze należy zwrócić uwagę, że badanie przesiewowe obejmuje wyłącznie chorych z obstrukcyjnymi chorobami płuc, co prawdopodobnie w znacznym stopniu ogranicza liczbę identyfikowanych przypadków. Zwłaszcza, że eksperci kliniczni są zgodni, że jedną z głównych trudności w diagnozowaniu osób z wrodzonym niedoborem AAT jest podobieństwo tego schorzenia do chorób układu oddechowego takich jak astma (*Horváth 2018*). Zidentyfikowane dane literaturowe dotyczące liczebności populacji chorych z wrodzonym niedoborem AAT są niejednoznaczne. Badanie *Horváth 2018* miało na celu usystematyzowanie wiedzy dotyczącej poziomu rozpoznawania i leczenia chorych z wrodzonym niedoborem AAT w krajach europejskich. W tym celu przeprowadzono badanie ankietowe wśród 15 ekspertów klinicznych z 14 centrów w 13 krajach, w tym z Polski. Szacunki lekarzy dotyczące liczby zdiagnozowanych przypadków pacjentów z niedoborem AAT znacznie różniły się między analizowanymi krajami i ogólnie były zdecydowanie niższe niż liczebność chorych z ciężkim niedoborem AAT oszacowana na podstawie opublikowanych danych epidemiologicznych w literaturze. Według oszacowań eksperta klinicznego uczestniczącego w tym badaniu w Polsce jest 100 chorych z ciężkim niedoborem AAT. Podczas, gdy oszacowana w oparciu o literaturowe dane epidemiologiczne liczba chorych z niedoborami AAT wynosi 662 (421-1 039) pacjentów przy uwzględnieniu wyłącznie fenotypu Pi*ZZ. Natomiast liczba chorych z niedoborem AAT obliczona przy wykorzystaniu modelu matematycznego opartego na częstości występowania allelu Pi*Z wynosi 6 791 (4 395-10 454) chorych (*Horváth 2018*). Zbliżoną liczebność populacji chorych z przewlekłym niedoborem AAT uzyskano również w oszacowaniu własnym w oparciu o dane dotyczące częstości występowania głównych genotypów zawierających allele deficytowe Pi*Z oraz Pi*S z badań *Kaczor 2007* oraz *Chorostowska-Wynimko 2014a*. Według oszacowania własnego liczba chorych z niedoborem AAT z fenotypem Pi*ZZ wynosi 4 970 osób (stan na 2020 rok, szczegóły w załączniku 18.3). Podobną liczbę wskazała pani prof. Batura-Gabryel, która na podstawie literatury szacowała, że liczebność populacji z ciężkim AATD w Polsce wynosi od 4 189 do 7 000 (genotyp Pi*ZZ) osób (*AWA Prolastin 2017*).

Podsumowując oszacowanie liczebności populacji chorych z wrodzonym niedoborem AAT na podstawie danych literaturowych ma ograniczoną wiarygodność. Uzyskane liczebności znacząco różnią się w zależności od wyboru danych źródłowych, które są wysoce heterogeniczne – odnotowano znaczne różnice w zależności od wykorzystanej techniki analizy genetycznej, charakterystyki populacji czy wielkości przebadanej próby. Poza tym różnice w obrębie tych samych populacji, wynikają z nielosowego doboru prób. Wobec czego nie jest możliwe jednoznaczne oszacowanie wielkości rzeczywistej populacji chorych z wrodzonym niedoborem AAT na podstawie opublikowanych analiz epidemiologicznych. Wydaje się, że najbardziej wiarygodnym źródłem danych dotyczącym liczby rzeczywiście diagnozowanych chorych z wrodzonym niedoborem AAT w Polsce jest rejestr chorych na AAT. Poza tym ze względu na brak powszechnych badań przesiewowych w kierunku diagnozy niedoborów AAT, a także trudności w diagnozie wynikające z przebiegu choroby tj. pozostawanie w utajonej postaci przez dłuższy okres życia czy podobieństwo do POChP czy astmy, liczba rzeczywiście diagnozowanych pacjentów zdecydowanie odbiega od liczebności otrzymywanych z oszacowań epidemiologicznych.

W związku z brakiem aktualnych danych z rejestru chorych (ostatnie opublikowane dane z rejestru pochodzą z 2015 roku - 67 chorych) zwrócono się z prośbą o aktualne informacje epidemiologiczne do [REDAKTOWANO]. Zgodnie z wiedzą [REDAKTOWANO] [REDAKTOWANO] aktualnie w Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny z potwierdzonym fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem Alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc ujęte jest [REDAKTOWANO] dorosłych chorych. Uwzględniając przewidywany zakres diagnostyki w kierunku wykrywania AATD w najbliższych latach oraz powyższe kryteria corocznie będzie diagnozowanych [REDAKTOWANO] nowych pacjentów. U [REDAKTOWANO] osób ([REDAKTOWANO]) spełniających powyższe kryteria wartość należna FEV1 jest w zakresie 30-70%. Rocznie od [REDAKTOWANO] do [REDAKTOWANO] pacjentów kwalifikowałoby się (w pierwszym roku) do programu leczenia ludzkim alfa1-inhibitorem proteinaz chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc, uwzględniając przewidywane kryteria kwalifikacji do programu. W załączniku 18.4 przedstawiono szczegółowe wyniki badania ankietowego.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Populację docelową stanowią chorzy spełniający łącznie poniższe kryteria:

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

- ciężki wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) (A1AT), z udokumentowanym stężeniem A1AT < 11µM (0,5 g/l), potwierdzony badaniem genetycznym –genotypy ZZ, SZ, Z(null), (null,null) lub inne rzadkie warianty niedoborowe;
- rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej;
- wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela w zakresie 30-70%, FEV1/FVC < DGN (dolnej granicy normy);
- niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia;
- wiek ≥18 roku życia;
- udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B.

Ze względu na niejednoznaczne dane literaturowe dotyczące epidemiologii niedoborów alfa1-antytrypsyny (Horváth 2018) oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o dane uzyskane od [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie otrzymanych od [REDACTED] informacji przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej w następujących etapach:

1. Oszacowanie aktualnej liczby chorych na zdiagnozowanych chorych w wieku powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc;
2. Ustalenie corocznej liczby nowych chorych spełniających powyższe kryteria kwalifikacji;
3. Ustalenie udziału chorych spełniających kryteria kwalifikacji z etapu 1 oraz wartością FEV1 w zakresie 30-70%;
4. Ustalenie udziału chorych spełniających pozostałe szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (m.in. niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, gotowość pacjenta do podjęcia leczenia w programie lekowym).

Etap 1

Aktualnie w Polsce jest [] zdiagnozowanych chorych w wieku powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc – są to pacjenci ujęci w Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny.

Etap 2

Uwzględniając przewidywany zakres diagnostyki w kierunku wykrywania AATD oraz powyższe kryteria kwalifikacji w najbliższych latach rocznie pojawiałoby się [] nowo zdiagnozowanych pacjentów. W oszacowaniu liczebności populacji docelowej przyjęto, że rocznie będzie diagnozowane

- [] pacjentów w wariacie podstawowym (średnia z zakresu wskazanego w badaniu ankietowym),
- [] pacjentów w wariacie minimalnym,
- [] pacjentów w wariacie maksymalnym,

spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (tj. wiek powyżej 18 r.ż., potwierdzony fenotypowaniem lub genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny, stężenie A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l), potwierdzona rozedma płuc). W poniższej tabeli przedstawiono liczebności chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego uwzględnione w etapie 1 oszacowania.

Tabela 2. Liczebność chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

| Przykładowa kolumna | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--|-------|-------|-------|
| Wariant podstawowy | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL, | [] | [] | [] |
| w tym nowych | [] | [] | [] |
| Wariant minimalny | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL, | [] | [] | [] |
| w tym nowych | | [] | [] |
| Wariant maksymalny | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL, | [] | [] | [] |

| Przykładowa kolumna | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---------------------|-------|-------|-------|
| w tym nowych | | ■ | ■ |

Etap 3

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji ujętymi w proponowanym programie lekowym do leczenia lekiem Respreeza® będą włączani wyłącznie chorzy z niedoborem alfa1-antytrypsyny u których wartość należna FEV1 po leku rozszerzającym oskrzela jest w zakresie 30-70% - kryterium to spełnia ■■■■■ pacjentów.

Tabela 3. Liczebność chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego z FEV1 w zakresie 30-70%.

| Przykładowa kolumna | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--|-------|-------|-------|
| Wariant podstawowy | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL, | ■ | ■ | ■ |
| Udział chorych z wartością należą FEV1 w zakresie 30-70% | | ■ | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL z FEV 1 w zakresie 30-70%, | ■ | ■ | ■ |
| Wariant minimalny | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL, | ■ | ■ | ■ |
| Udział chorych z wartością należą FEV1 w zakresie 30-70% | | ■ | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL z FEV 1 w zakresie 30-70%, | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL, | ■ | ■ | ■ |
| Udział chorych z wartością należą FEV1 w zakresie 30-70% | | ■ | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL z FEV 1 w zakresie 30-70%, | ■ | ■ | ■ |

Etap 4

W pierwszym roku realizacji programu lekowego kwalifikowałoby się do niego ■■■■■ chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto, że średnio będzie to ■■■■■ pacjentów (średnia z zakresu) włączonych do programu lekowego w pierwszym roku. Będą to chorzy spełniający podstawowe kryteria kwalifikacji uwzględnione w pierwszym etapie oszacowanie (Etap 1) z FEV1 w zakresie 30-70% (Etap 3) oraz spełniający szczegółowe kryteria kwalifikacji tj. niepalenie tytoniu co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, udokumentowane wykonane szczepień przeciwko WZW typu A i B, gotowość pacjenta do podjęcia leczenia w programie

lekowym. W wariantcie podstawowym, oszacowano, że w pierwszym roku chorzy spełniający szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego uwzględnione w odpowiedzi [REDAKTOWANE] stanowią

- [REDAKTOWANE] chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji uwzględnione w pierwszym etapie oszacowanie (Etap 1) z FEV1 w zakresie 30-70% (Etap 3).

W kolejnych latach przyjęto udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji na tym samym poziomie.

W wariantcie minimalnym i maksymalnym wykonano analogiczne oszacowania i założono, że:

- [REDAKTOWANE] w wariantcie minimalnym,
- [REDAKTOWANE] w wariantcie maksymalnym,

chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji uwzględnione w pierwszym etapie oszacowanie (Etap 1) z FEV1 w zakresie 30-70% (Etap 3) spełnia również szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego (Etap 4).

Tabela 4. Liczebność populacji docelowej chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

| Przykładowa kolumna | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--|-------|-------|-------|
| Wariant podstawowy | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL z FEV 1 w zakresie 30-70%, | ■ | ■ | ■ |
| <i>Udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do PL</i> | | ■ | |
| Liczebność populacji docelowej | ■ | ■ | ■ |
| Wariant minimalny | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL z FEV 1 w zakresie 30-70%, | ■ | ■ | ■ |
| <i>Udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do PL</i> | | ■ | |
| Liczebność populacji docelowej | ■ | ■ | ■ |
| Wariant maksymalny | | | |
| Liczba chorych spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do PL z FEV 1 w zakresie 30-70%, | ■ | ■ | ■ |
| <i>Udział chorych spełniających szczegółowe kryteria kwalifikacji do PL</i> | | ■ | |
| Liczebność populacji docelowej | ■ | ■ | ■ |

W wariantcie podstawowym liczebność populacji docelowej wynosi:

- ■ chorych w 1 roku,
- ■ chorych w 2 roku,
- ■ chorych w 3 roku,

W wariantach skrajnych analizy liczebność populacji docelowej wynosi w wariancie minimalnym ■■■■■■■■■■■■ chorych, a w wariancie maksymalnym ■■■■■■■■■■■■ chorych kolejno w 1, 2 oraz 3 roku.

8.2 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, lek Respreeza® jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteiny (np. z genotypem PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pacjenci powinni być objęci optymalnym postępowaniem farmakologicznym i niefarmakologicznym i wykazywać oznaki postępującej choroby płuc (np. mniejsza natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1), upośledzona zdolność chodzenia lub zwiększona liczba zaostrzeń) w ocenie lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru inhibitora alfa1-proteiny (*ChPL Respreeza*).

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej interwencji nie są tak dokładnie sprecyzowane jak kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (np. w zakresie FEV1, niepalenia tytoniu co przed rozpoczęciem leczenia czy udokumentowanym wykonaniem szczepień przeciwko WZW typu A i B), wobec czego wydaje się, że wskazanie rejestracyjne obejmuje nieco szerszą populację niż wnioskowany program. W związku z czym liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w dużej mierze będzie tożsama z liczbą osób obecnie ujętych w Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny z potwierdzonym fenotypowaniem/genotypowaniem ciężkim wrodzonym niedoborem Alfa1-Antytrypsyny (ZZ, SZ, Z/null, null/null i inne rzadkie mutacje) oraz stężeniem A1AT we krwi obwodowej < 11uM (0,5 g/l) (pomiar metodą nefelometryczną) oraz potwierdzoną rozedmą płuc i wynosi maksymalnie ok. ■■■■■■■■■■■■ pacjentów (zob. Rozdział 18.4).

Tabela 5. Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.

| Uzasadnienie | Roczna liczba pacjentów |
|---|-------------------------|
| Krajowym Rejestrze Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyny (Badanie ankietowe, zob. Rozdział 18.4) | ■ |

8.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Ze względu na brak systemowej refundacji oraz wysoki koszt przewlekłej terapii podtrzymującej dla świadczeniobiorców założono, że produkt leczniczy Respreeza® nie jest obecnie stosowany w Polsce (liczba chorych jest równa zero).

Tabela 6. Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

| Uzasadnienie | Roczna liczba pacjentów |
|---|-------------------------|
| Brak refundacji leku w Polsce (MZ 21/10/2021) | 0 |

9 Struktura udziałów w scenariuszu nowym i aktualnym

9.1.1 Scenariusz istniejący

Obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna technologia medyczna stosowana w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa₁-proteinyazy. W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanym wskazaniu nie nastąpią zmiany w znaczeniu wprowadzenia refundacji nowych leków; w szczególności, produkt leczniczy Respreeza® nie będzie podlegać finansowaniu ze środków publicznych; w konsekwencji, 100% udziałów rynkowych będzie przypadać strategii braku aktywnego leczenia ciężkiego niedoboru inhibitora alfa₁-proteinyazy (Tabela 7).

Tabela 7. Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym.

| Strategia leczenia | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---------------------------|-------|-------|-------|
| Udziały procentowe | | | |
| Respreeza | 0% | 0% | 0% |
| Brak aktywnego leczenia | 100% | 100% | 100% |
| Liczba leczonych | | | |
| Respreeza | 0 | 0 | 0 |
| Brak aktywnego leczenia | ■ | ■ | ■ |

9.1.2 Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że po wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego Respreeza® będzie stopniowo przejmował udziały rynkowe w rozważanej populacji. Docelowe udziały produktu Respreeza® przyjęto na poziomie [REDACTED] pacjentów z populacji docelowej, co jest uzasadnione niezaspokojoną potrzebą kliniczną w tej grupie chorych, wynikającą z braku dostępności skutecznego leczenia podtrzymującego. [REDACTED]

Podsumowanie założeń dotyczących udziałów poszczególnych interwencji w wariantcie podstawowym przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Udziały rynkowe w scenariuszu nowym (wariant podstawowy).

| Strategia leczenia | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---------------------------|------------|------------|------------|
| Udziały procentowe | | | |
| Respreeza | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Brak aktywnego leczenia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Liczba leczonych | | | |
| Respreeza | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Brak aktywnego leczenia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Liczbę leczonych w wariantach skrajnych, których założenia omówiono w Rozdziale 8.1, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Udziały rynkowe w scenariuszu nowym (warianty skrajne).

| Strategia leczenia | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--|------------|------------|------------|
| Liczba leczonych – wariant minimalny | | | |
| Respreeza | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Brak aktywnego leczenia | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Liczba leczonych – wariant maksymalny | | | |
| Respreeza | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

| Strategia leczenia | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|-------------------------|-------|-------|-------|
| Brak aktywnego leczenia | ■ | ■ | ■ |

10 Koszty i zużyte zasoby

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych z niedoborem alfa₁-antytrypsyny. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyycznych, nie uwzględniano również kosztów pośrednich.

Na łączny roczny koszt dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny składają się następujące kategorie kosztowe:

- Koszt leczenia zastępczego AAT:
 - koszt leku Respreeza;
 - koszt podania leku Respreeza;
- Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym;
- Koszty leczenia rozedmy płuc;
- Koszt przeszczepienia płuc.

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

10.1 Koszt leku Respreeza

Zgodnie z zakładanymi warunkami objęcia refundacją produktu Respreeza, leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji będzie realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie ludzką alfa₁-proteinazą chorych z ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. W związku z pełnym finansowaniem z budżetu płatnika publicznego substancji czynnych stosowanych w programach lekowych, lek będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie.

Zakłada się, że w ramach programu lekowego dostępne będą trzy prezentacje leku Respreeza:

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

- o zawartości 1 000 mg ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny (50 mg/ml w roztworze uzyskanym po rekonstytucji z użyciem 20 ml rozpuszczalnika);
- o zawartości 4 000 mg ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny (50 mg/ml w roztworze uzyskanym po rekonstytucji z użyciem 76 ml rozpuszczalnika);
- o zawartości 5 000 mg ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny (50 mg/ml w roztworze uzyskanym po rekonstytucji z użyciem 95 ml rozpuszczalnika).

Szczegółowy opis produktu leczniczego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Respreeza® (1000 mg, 4000 mg, 5000 mg.).

| Nazwa i numer pozwolenia EU | Moc | Postać farmaceutyczna | Droga podania | Rodzaj opakowania | Zawartość (stężenie) | Wielkość opakowania |
|-----------------------------|----------|---|------------------|--|--|---|
| Respreeza EU/1/15/1006/001 | 1 000 mg | Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do in-fuzji | Podanie dożylnie | Proszek: fiolka (szklana) Rozpuszczalnik: fiolka (szklana) | Proszek: 1000 m Rozpuszczalnik: 20 ml | 1 fiolka + 1 fiolka + 1 system do transferu 20/20 (zestaw Mix2Vial) |
| Respreeza EU/1/15/1006/002 | 4 000 mg | Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do in-fuzji | Podanie dożylnie | Proszek: fiolka (szklana) Rozpuszczalnik: fiolka (szklana) | Proszek: 4 000 m Rozpuszczalnik: 76 ml | 1 fiolka + 1 fiolka + 1 system do transferu 20/20 (zestaw Mix2Vial) |
| Respreeza EU/1/15/1006/003 | 5 000 mg | Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do in-fuzji | Podanie dożylnie | Proszek: fiolka (szklana) Rozpuszczalnik: fiolka (szklana) | Proszek: 5 000 m Rozpuszczalnik: 95 ml | 1 fiolka + 1 fiolka + 1 system do transferu 20/20 (zestaw Mix2Vial) |

Zgodnie z informacją otrzymaną od Wnioskodawcy, proponowana cena zbytu netto za jedno opakowanie produktu Respreeza® o mocy 1000 mg wynosi [REDACTED]. Po dodaniu 8% stawki VAT i urzędowej marży hurtowej (5%), cena opakowania produktu Respreeza® o mocy 1000 mg dla płatnika wynosi [REDACTED]. Koszty opakowań produktu Respreeza® o mocy 4 000 mg oraz 5 000 mg są proporcjonalne do kosztu opakowania Respreeza® o mocy 1000 mg (Tabela 11).

Tabela 11. Cena produktu Respreeza® w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych (bez RSS)

| Produkt leczniczy | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania |
|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Respreeza, 1 000 mg | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Respreeza, 4 000 mg | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Respreeza, 5 000 mg | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozemdy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

W ramach proponowanego RSS Wnioskodawca [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 12. Cena produktu Respreeza® z uwzględnieniem proponowanego RSS.

| Produkt leczniczy | Max cena hurtowa brutto (CHB)] |
|---------------------|--------------------------------|
| Respreeza, 1 000 mg | [REDACTED] |
| Respreeza, 4 000 mg | [REDACTED] |
| Respreeza, 5 000 mg | [REDACTED] |

Średni roczny koszt leku Respreeza® obliczono na podstawie następujących założeń:

- Dawkowania leku Respreeza® w programie 60 mg/kg masy ciała raz w tygodniu;
- Średniej masy ciała pacjentów w badaniu *RAPID* ([REDACTED]);
- Wnioskowanych cen jednostkowych produktu Respreeza® w wariantach bez RSS:
 - [REDACTED] za opakowanie 1 000 mg
 - [REDACTED] za opakowanie 4 000 mg
 - [REDACTED] za opakowanie 5 000 mg
- Wnioskowanych cen jednostkowych produktu Respreeza® w wariantach z RSS:
 - [REDACTED] za opakowanie 1 000 mg
 - [REDACTED] za opakowanie 4 000 mg
 - [REDACTED] za opakowanie 5 000 mg
- Rozkładu zużycia fiolek o poszczególnych mocach: 1 000 mg, 4 000 mg oraz 5 000 mg oszacowanego na podstawie rozkładu normalnego masy ciała chorych z badania *RAPID* (Rozdział 18.2)
- W oparciu o opinię eksperta klinicznego przyjęto, że podawanie leku odbywać się będzie w warunkach domowych, w związku z czym zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń płatnik publiczny będzie finansował pełne fioleki leku (tj. z uwzględnieniem kosztu niewykorzystanej części leku), z wyjątkiem trzech pierwszych podań w pierwszym roku terapii, które odbywają się w ośrodku specjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego i wówczas płatnik ponosi koszty w zależności od ilości podanego leku.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu leczenia lekiem Respreeza.

Tabela 13. Roczny koszt terapii lekiem Respreeza® (z RSS/ bez RSS).

| Kategoria | Respreeza® 1 000 mg | Respreeza® 4 000 mg | Respreeza® 5 000 mg |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| Zapotrzebowanie na fiołki (fiol/pacj.) ¹ | ■ | ■ | ■ |
| Rzeczywiste zużycie fiołki (fiol/pacj.) ¹ | ■ | ■ | ■ |
| Liczba podań na rok na pacjenta ² w ośrodku specjalistycznym w 1 roku | 3 | 3 | 3 |
| Liczba podań na rok na pacjenta ² w warunkach domowych w 1 roku | 49,18 | 49,18 | 49,18 |
| Liczba podań na rok na pacjenta ² w warunkach domowych od 2 roku | 52,18 | 52,18 | 52,18 |
| Z uwzględnieniem RSS | | | |
| Koszt jednostkowy opakowania [zł] | ■ | ■ | ■ |
| Koszt roczny bez uwzględnienia <i>wastage</i> ³ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie | | ■ | |
| Koszt roczny z uwzględnieniem <i>wastage</i> ³ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie | | ■ | |
| Koszt roczny ważony - Rok 1⁴ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie – Rok 1 | | ■ | |
| Koszt roczny ważony – Od 2 roku | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie – Od 2 roku | | ■ | |
| Bez uwzględnienia RSS | | | |
| Koszt jednostkowy opakowania [zł] | ■ | ■ | ■ |
| Koszt roczny bez uwzględnienia <i>wastage</i> ³ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie | | ■ | |
| Koszt roczny z uwzględnieniem <i>wastage</i> ³ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie | | ■ | |
| Koszt roczny ważony - Rok 1⁴ | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie – Rok 1 | | ■ | |
| Koszt roczny ważony - Od 2 roku | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie – Od 2 roku | | ■ | |

1 dawka zależna od masy ciała (60 mg/kg), oszacowanie na podstawie rozkładu normalnego masy ciała chorych z badania RAPID (szczegóły Tabela 61, Tabela 62);

2 roczna liczba podań jest ilorzem średniej liczby dni w roku (365,25 dni) i długości tygodnia wyrażonego liczbą dni (7 dni);

3 liczba zużytych fiołek × cena za fiołkę × roczna liczba podań;

4 w pierwszym roku terapii pierwsze 3 wizyty odbywają się w specjalistycznym ośrodku – koszt wyłącznie części leków podanej pacjentowi (bez niewykorzystanej części leku) (*wastage*).

Łączny roczny koszt leku Respreeza® w przeliczeniu na pacjenta w pierwszym roku leczenia wynosi ██████████ z RSS oraz ██████████ bez RSS, natomiast w kolejnych latach terapii jest równy ██████████ z RSS oraz ██████████ bez RSS.

10.1 Koszt podania leku Respreeza®

Świadczenia w celu podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym, hospitalizacji lub w warunkach domowych, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych.

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego, rozpoczęcie leczenia produktem Respreeza® odbywa się w ośrodku wysokospecjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego wskazanym przez Prezesa NFZ i obejmuje podanie leku przez co najmniej 3 kolejne tygodnie.

Biorąc pod uwagę zakładany sposób refundacji (program lekowy) oraz sposób podania leku założono, że pierwsze trzy podania leku Respreeza® świadczeniobiorcom będą rozliczane poprzez świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 167/2021). Koszt ten będzie naliczony wyłącznie w pierwszym roku leczenia.

Wycenę uwzględnionego świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wycena świadczenia w celu podania leku świadczeniobiorcom – inicjacja leczenia (NFZ 167/2021).

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Całkowity koszt świadczenia | Częstotliwość | Całkowity koszt świadczenia |
|-----------------|---|-----------------------------|--|-----------------------------|
| 5.08.07.0000001 | hospitalizacja związana z wykonaniem programu | 486,72 | 3 jednodniowe hospitalizacje w pierwszym roku leczenia | 1 460,16 zł/pierwszy rok |

Po rozpoczęciu leczenia produktem Respreeza® w ośrodku wysokospecjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego wskazanym przez Prezesa NFZ leczenie może być kontynuowane przez ośrodek specjalistyczny kwalifikujący do programu, lokalny ośrodek opieki zdrowotnej pod nadzorem specjalisty chorób płuc, chorób wewnętrznych lub medycyny rodzinnej w warunkach ambulatoryjnych lub w warunkach domowych, o ile jest wykonywane przez uprawniony personel medyczny w porozumieniu z lokalnym ośrodkiem opieki zdrowotnej zatrudniającym specjalistów chorób płuc, chorób wewnętrznych

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

lub chorób medycyny rodzinnej, przy czym lek do podawania w warunkach domowych może być wydany na okres nie przekraczający 3 miesięcy.

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE]

u wszystkich pacjentów leczenie ludzkim alfa1-inhibitorem proteinaz będzie kontynuowane w warunkach domowych przez uprawniony personel medyczny (Załącznik 18.4). W analizie przyjęto, że zostanie utworzone świadczenie „leczenie w warunkach domowych”, którego koszt będzie zawarty w wycenie ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy. Analogiczne rozwiązanie aktualnie jest stosowane w przypadku programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią, gdzie koszt leczenia w warunkach domowych zawarty jest w wycenie koncentratu czynnika krzepnięcia (NFZ 167/2021). W związku z czym w celu otrzymania recepty na lek, pacjent będzie odbywał co 3 miesiące wizytą ambulatoryjną.

Wycenę uwzględnionego świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wycena świadczenia w celu wydania leku świadczeniobiorcom – kontynuacja leczenia (NFZ 167/2021).

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Całkowity koszt świadczenia | Częstotliwość | Całkowity koszt świadczenia |
|-----------------|---|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 5.08.07.0000004 | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 zł | 4 wizyty/ rok ¹ | 432,64 zł/rok ¹ |

¹ zgodnie z wnioskowanym programem lekowym lek może zostać wydany pacjentowi na okres nie dłuższy niż 3 miesiące, natomiast badania związane z monitorowaniem leczenia należy wykonywać raz na 6 miesięcy. Przyjęto, że w czasie dwóch wizyt w trybie ambulatoryjnym zostaną wykonane zarówno badania związane z monitorowaniem leczenia jak i wydany lek. Natomiast dwie wizyty będą związane wyłącznie z wydaniem leku (szczegółowy opis oszacowania kosztu monitorowania leczenia opisano Rozdziale 10.2).

Podsumowując przyjęty w modelu koszt podania produktu Respreeza® świadczeniobiorcom wynosi 1 892,80 zł (1 460,16 zł + 432,64 zł) w przeliczeniu na roczny cykl w pierwszym roku leczenia oraz 432,64 zł w kolejnych latach.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny wariant, w którym inicjacja leczenia odbywa się w ośrodku wysokospecjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego wskazanym przez Prezesa NFZ, obejmuje podanie leku przez co najmniej 3 kolejne tygodnie, a następnie kontynuacja leczenia odbywa się w warunkach ambulatoryjnych (cotygodniowe wizyta pacjenta w trybie ambulatoryjnym). W tym wariantcie ze względu na podanie leków w ośrodku wysokospecjalistycznym płatnik publiczny będzie finansował wyłącznie zużyte mg i leku (tj. bez uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części leku). Szczegóły założeń przyjętych w analizie wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 14.

10.2 Koszt kwalifikacji do programu leczenia i monitorowaniem leczenia

Zgodnie z zasadami finansowania świadczeń w programach lekowych założono, że badania diagnostyczne wykonywane w programie będą rozliczane w ramach ryczału za diagnostykę.

Wartość rocznego ryczału we wnioskowanym programie oszacowano w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia, określonych w opisie projektu programu (*Respreeza® APD 2021*).

1. stężenie A1AT (pomiar metodą nefelometryczną);
2. badanie genetyczne – wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat programu zewnątrz laboratoryjnej kontroli jakości dla danego testu (dopuszczalne wyniki w dokumentacji medycznej);
3. spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, pletyzmografia całego ciała i ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO;
4. tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej, badanie wykonane do 12 miesięcy przed włączeniem do programu;
5. pomiar wzrostu i masy ciała;
6. badania wirusologiczne w kierunku zakażeń HAV, HBV, HCV, HIV;
7. stężenie przeciwciał IgA.

Natomiast monitorowanie leczenia w programie obejmuje wykonanie następujących badań co 6 miesięcy:

1. stężenie A1AT przed wykonaniem wlewu leku (pomiar metodą nefelometryczną);
2. spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO;
3. pomiar masy ciała celem dostosowania dawki na kolejny okres leczenia.

W ramach kwalifikacji do programu wymagane są badania genetyczne, przy czym nie jest konieczna weryfikacja ww. oznaczeń wykonanych w przeszłości. W wycenie kosztów diagnostyki uwzględniono koszt badania genetycznego, co można uznać za podejście konserwatywne zważywszy, że u większości pacjentów diagnostyka genetyczna będzie przeprowadzona w ramach badań przesiewowych (chorzy objęci Krajowym Rejestrem Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa₁-Antytrypsyny).

Ceny jednostkowe badań zaczerpnięto z następujących źródeł:

- cenę tomografii komputerowej obliczono w oparciu o wartość punktową badania z katalogu Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych (ASDK) (NFZ 182/2019)
- ze względu na brak oddzielnego kontraktowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia badań laboratoryjnych, genetycznych oraz niektórych badań obrazowych, ceny tych badań oszacowano w oparciu o najbardziej aktualne, dostępne *online* cenniki usług wybranych świadczeniodawców. Szczegółowe ceny w poszczególnych ośrodkach przedstawiono w Rozdziale 18.5

Roczną wartość ryczałtu za diagnostykę obliczono jako sumę iloczynów jednostkowych kosztów oraz liczby wykonań poszczególnych badań w okresie rocznym, przy czym liczbę wykonanych badań określono na podstawie zasad diagnostyki w projekcie programu lekowego. Kalkulacje rocznego ryczałtu przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie.

| Badanie | Koszt jednostkowy | Liczba jednostek na rok | Koszt roczny |
|---|-------------------|-------------------------|--------------------|
| Badania wykonywane przy kwalifikacji | | | |
| 1. stężenie A1AT (pomiar metodą nefelometryczną) | 44,00 zł | 1 | 44,00 zł |
| 2. badanie genetyczne – wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat programu zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości dla danego testu (dopuszczalne wyniki w dokumentacji medycznej); | 356,75 zł | 1 | 356,75 zł |
| 3. spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, pletyzmografia całego ciała i ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO | 317,10 z | 1 | 317,10 z |
| 4. tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej, badanie wykonane do 12 miesięcy przed włączeniem do programu | 320,00 zł | 1 | 320,00 zł |
| 5. pomiar wzrostu i masy ciała; | - | 1 | - |
| 6. badania wirusologiczne w kierunku zakażeń HAV, HBV, HCV, HIV; | 161,50 zł | 1 | 161,50 zł |
| 7. stężenie przeciwciał IgA. | 27,75 zł | | 27,75 zł |
| Razem | | | 1 227,10 zł |
| Badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia | | | |
| 1. stężenie A1AT przed wykonaniem wlewu leku (pomiar metodą nefelometryczną) | 44,00 zł | 2 | 88,00 zł |
| 2. spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO | 208,43 zł | 2 | 416,86 zł |
| 3. pomiar masy ciała celem dostosowania dawki na kolejny okres leczenia | - | 2 | - |

| Badanie | Koszt jednostkowy | Liczba jednostek na rok | Koszt roczny |
|--------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| Razem | | | 504,86 zł |

W ramach monitorowania leczenia pacjenta co 6 miesięcy zostanie rozliczona wizyta pacjenta w trybie ambulatoryjnym związana z monitorowaniem programu. Przyjęto, że badania związane z monitorowaniem leczenia będą wykonywane w czasie tej samej wizyty ambulatoryjnej co wydanie leku. W związku z tym nie doliczono dodatkowo kosztu wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem leczenia, gdyż zawiera się ona w koszcie wizyt związanych z wydaniem leku (zob. Rozdział 10.1) (NFZ 167/2021).

10.3 Koszty leczenia rozedmy płuc

Leczenie rozedmy płuc w przebiegu ciężkich niedoborów alfa₁-antytrypsyny powinno się odbywać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i obejmuje m.in. leczenie farmakologiczne, leczenie zaostrzeń, tlenoterapię i rehabilitację oddechową (Kaczor 2012). Koszty leczenia rozedmy płuc zostały zaczerpnięte z analizy weryfikacyjnej dla leku Prolastin (inhibitor alfa1-proteinazy) - wykonane oszacowanie zostało zaakceptowane przez Agencję (AWA Prolastin 2017). Koszt za 2017 r. zaktualizowano na rok bieżący przy użyciu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” publikowanego przez główny Urząd Statystyczny (GUS CPI 2020). Skumulowana wartość CPI w latach 2017-2020 wyniosła 12%.

Tabela 17. Koszty leczenia rozedmy płuc.

| | FEV1 > 50% | | 30% ≤ FEV1 < 50% | | FEV1 < 30% | |
|------------------------------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|
| | PPP | PPP+P | PPP | PPP+P | PPP | PPP+P |
| AWA Prolastin 2017 | 2 243,80 zł | 2 372,06 zł | 4 620,76 zł | 5 151,47 zł | 7 800,21 zł | 8 482,04 zł |
| Zaktualizowane koszty ¹ | 2 504,99 zł | 2 648,18 zł | 5 158,64 zł | 5 751,13 zł | 8 708,19 zł | 9 469,39 zł |

¹ zaktualizowano na rok 2020 przy użyciu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”.

Ostatecznie w analizie wpływu na budżet wykorzystano średni koszt leczenia rozedmy płuc z trzech lat obejmujących horyzont analizy oszacowany na podstawie zaczerpniętego z modelu ekonomicznego rozkładu pacjentów w kolejnych latach w stanach zdrowych zależnych od FEV1 oraz tempa ubytku gęstości tkanki (Respreeza® AE 2021). Szczegóły dotyczące oszacowania kosztów leczenia rozedmy płuc przedstawiono w załączniku 18.1 oraz 18.3.

Tabela 18. Średni koszt leczenia rozedmy płuc.

| Rok | Respreeza® + BSC | BSC |
|---------------------|--------------------------|-------------|
| Rok 1 | 4 279,58 zł | |
| Kontynuacja terapii | 4 763,33 zł ¹ | 4 592,45 zł |

¹ koszt oszacowany jako średnia z kosztów w 2 i 3 roku;

² koszt oszacowany jako średnia z kosztów w 1, 2 i 3 roku.

Średni koszt leczenia rozedmy płuc w pierwszym roku terapii lekiem Respreeza® wynosi 4 279,58 zł, natomiast u chorych kontynuujących leczenie powyżej jednego roku wynosi 4 763,33 zł z uwzględnieniem horyzontu przyjętego w analizie wpływu na budżet. Natomiast w ramieniu komparatora średnie roczny koszt leczenia rozedmy płuc jest równy 4 592,45 zł w przeliczeniu na pacjenta.

10.4 Koszty przeszczepienia płuc

W analizie przyjęto, że koszt procedury przeszczepienia płuc jest naliczany jednorazowo wszystkim nowym pacjentom przechodzącym do stanu „przeszczepienie płuc”. Dodatkowo w każdym kolejnym cyklu naliczany jest koszt leczenia immunosupresyjnego.

Koszt procedury przeszczepienia płuc ustalono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ z dnia 31 marca 2021 r. (NFZ 55/2021). Charakterystykę i wycenę procedur przeszczepienia pojedynczego płuca oraz obu płuc zamieszczono w tabeli.

Tabela 19. Koszt jednostkowy procedury przeszczepienia płuc (NFZ 55/2021).

| Kod zakresu | Nazwa zakresu | Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Taryfa ustalona przez AOTMiT | Wartość punktowa produktu rozliczeniowego |
|----------------|-----------------------|-----------------|--|------------------------------|---|
| 03.4662.033.02 | Przeszczepienie płuca | 5.54.01.0000017 | wariant 1- przeszczepienie jednego płuca | 3 783,98 | 204 638 |
| | | 5.54.01.0000018 | wariant 2- przeszczepienie obu płuc | 4 035,38 | 218 233 |

Według Biuletynu Informacyjnego Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”, w latach 2018-2019 w Polsce łącznie w 92 przypadkach wykorzystano do przeszczepienia oba płuca, a 8 razy przeszczepiono pojedyncze płuco (*Poltransplant 2019, Poltransplant 2020*). Obliczony na tej podstawie udział procedur przeszczepienia jednego płuca (8/100, tj. 8%) i obu płuc (92/100, tj. 92%) posłużył do wyznaczenia średniego ważonego kosztu transplantacji płuc w pierwszym roku.

Tabela 20. Średni koszt przeszczepienia płuc – pierwszy rok (*Poltransplant 2019, Poltransplant 2020, NFZ 55/2021*)

| Nazwa świadczenia | Liczba wykonań (%) | | | Koszt przeszczepienia |
|--|--------------------|-----------|--------------------|-----------------------|
| | 2018 rok | 2019 rok | 2018 rok +2019 rok | |
| przeszczepienie jednego płuca | 8 (19%) | 0 (0%) | 8 (8%) | 204 638 zł |
| przeszczepienie obu płuc | 35 (81%) | 57 (100%) | 92 (92%) | 218 233 zł |
| Średni ważony koszt przeszczepienia | | | | 217 145 zł |

* średni koszt ważony liczbę przeszczepień jednego i obu płuc (waga: udział przeszczepienia jednego płuca i przeszczepienia obu płuc w latach 2018-2019)

Średni koszt procedury przeszczepienia płuca w pierwszym roku oszacowano na 217 145,40 zł.

Po wykonaniu zabiegu przeszczepienia płuc konieczne jest leczenie immunosupresyjne, czyli hamujące układ odpornościowy, w celu niedopuszczenia do odrzucenia przeszczepu. Na podstawie *Durlik 2011* określono schemat leczenia immunosupresyjnego pacjentów po przeszczepieniu płuc. Przyjęto, że pacjenci przyjmują leki zawierające prednizon, cyklosporynę i azatioprynę. Ponadto założono, że wizyty kontrolne po przeszczepieniu płuc odbywają się co kwartał.

Dawkowanie prednizonu ustalono na podstawie *Durlik 2011*, natomiast dawkowanie cyklosporyny i azatiopryny przyjęto zgodnie z zalecanymi zawartymi w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Imuran, ChPL Equoral*). Przyjęte w analizie sposoby dawkowania leków immunosupresyjnych przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21. Dawkowanie leków immunosupresyjnych przyjęte w analizie.

| Substancja czynna | Dawkowanie | Źródło |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Prednizon | 5 mg / dzień | <i>Durlik 2011</i> |
| Azatiopryna | 2,5 mg / kg m.c. / dzień ¹ | <i>ChPL Imuran</i> |
| Cyklosporyna | 3 mg / kg m.c. / dzień ² | <i>ChPL Equoral</i> |

1 Zaleca się dawkę podtrzymującą w zakresie od 1 do 4 mg/kg mc. na dobę;

2 od 2 do 6 mg/kg mc. Na dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Koszt jednostkowy substancji czynnych przyjęto na poziomie preparatu będącego podstawą limitu. W przypadku cyklosporyny, której preparaty znajdują się w dwóch grupach limitowych ze względu na postać („137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, oraz „138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne”) wybrano preparat o wyższej cenie jednostkowej z perspektywy płatnika publicznego.

Respreeza®
(Iudzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

Tabela 22. Koszt za 1 mg leków immunosupresyjnych - PPP (MZ 21/10/2021).

| Substancja czynna | Podstawa limitu | Koszt jednostkowy |
|-------------------|--|-------------------|
| Prednizon | Encorton 5 mg x 100 szt (EAN 05909990641192) | 0,04854 zł/mg |
| Azatiopryna | Imuran, tabl. Powl.50 mg (EAN 05909990277810) | 0,01014 zł/mg |
| Cyklosporyna | Equoral, roztwór doustny 100mg/ml (EAN 05909990946716) | 0,06149 zł/mg |

Na podstawie obliczonych kosztów za 1 mg leków immunosupresyjnych oraz przyjętego sposobu dawkowania dla pacjenta o masie ciała ██████, wyznaczono roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej (Tabela 23).

Tabela 23. Roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej (PPP).

| Substancja czynna | Dzienna dawka | Roczny koszt |
|---|---------------|--------------|
| Prednizon | 5 mg | █████ |
| Azatiopryna | 189.75 mg | █████ |
| Cyklosporyna | 227.70 mg | █████ |
| Całkowity roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej na cykl | | █████ |

W analizie przyjęto również, że pacjenci po przeszczepieniu płuc korzystają z jednej wizyty kontrolnej u specjalisty w ciągu 3 miesięcy. Założono, że na co drugiej wizycie wykonywana jest bronchoskopia. W przypadku wizyty bez bronchoskopii wykonywane są inne badania oceniające stan pacjenta, tj. RTG klatki piersiowej i badanie spirometryczne. Koszt wizyt specjalistycznych zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Tabela 24, Tabela 25).

Tabela 24. Koszt bronchoskopii (NFZ 129/2021).

| Nazwa procedury | Kod produktu | Kod grupy | Wartość punktowa /koszt NFZ |
|-----------------------------------|-----------------|-----------|-----------------------------|
| Bronchoskopia przez przetokę | 5.31.00.0000057 | Z57 | 324,00 zł |
| Bronchoskopia fiberoskopowa | 5.31.00.0000057 | Z57 | 324,00 zł |
| Bronchoskopia autofluorescencyjna | 5.31.00.0000057 | Z57 | 324,00 zł |
| Bronchoskopia – inna | 5.31.00.0000057 | Z57 | 324,00 zł |

Średni koszt wizyty z wykonaniem bronchoskopii wynosi 324,00 zł.

Tabela 25. Koszt wizyty kontrolnej bez bronchoskopii (NFZ 129/2021).

| Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych | Kod produktu | Wartość punktowa /koszt NFZ |
|--|-----------------|-----------------------------|
| W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 5.30.00.0000012 | 75,00 zł |

Koszt wizyty bez wykonania bronchoskopii wynosi 75,00 zł.

Średni koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26. Koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie.

| Rodzaj wizyty | Koszt |
|------------------------------------|---|
| Wizyta kontrolna z bronchoskopią | 324,00 zł |
| Wizyta kontrolna bez bronchoskopii | 75,00 zł |
| Średni koszt wizyty kontrolnej | 199,50 zł/ wizyta (798,00 zł/rok ¹) |

¹ pacjenci po przeszczepieniu płuc korzystają z jednej wizyty kontrolnej u specjalisty w ciągu 3 miesięcy.

Obliczony średni koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc wynosi 199,50 zł.

Całkowity koszt rocznego leczenia pacjentów po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27. Roczny koszt leczenia pacjenta po przeszczepieniu płuca (PPP).

| Kategoria kosztowa | Koszt roczny |
|--|--------------|
| Koszt farmakoterapii | ██████████ |
| Koszt wizyt kontrolnych | 798,00 zł |
| Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego | ██████████ |

Z perspektywy płatnika publicznego całkowity koszt leczenia immunosupresyjnego w rocznym cyklu wynosi ██████████ – jest to koszt naliczany corocznie w każdym kolejnym roku po przeszczepieniu płuc.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano średni koszt przeszczepienia płuc z trzech lat obejmujących horyzont analizy oszacowany na podstawie zaczerpniętego z modelu ekonomicznego rozkładu pacjentów w kolejnych latach w stanach zdrowotnych zależnych od wykonania przeszczepienia (zob. Tabela 66). Szczegóły dotyczące oszacowania kosztów przeszczepienia płuc przedstawiono w załączniku 18.1 oraz 18.3.

Tabela 28. Średni koszt przeszczepienia płuc¹.

| Rok | Respreeza® + BSC | BSC |
|---------------------|------------------|-----|
| Rok 1 | ■ | ■ |
| Kontynuacja terapii | ■ | ■ |

¹ roczne koszty leczenia objawowego oraz koszty związane z przeszczepieniem płuca obliczono na podstawie rozkładu udziału pacjentów wg stanów zdrowotnych z modelu ekonomicznego w ciągu 3 lat (zob. Tabela 66);

² koszt oszacowany jako średnia z kosztów w 2 i 3 roku;

³ koszt oszacowany jako średnia z kosztów w 1, 2 i 3 roku.

Średni koszt przeszczepienia płuc w pierwszym roku terapii lekiem Respreeza® wynosi ■ natomiast u chorych kontynuujących leczenie powyżej jednego roku wynosi ■ z uwzględnieniem horyzontu przyjętego w analizie wpływu na budżet. Natomiast w ramieniu komparatora średni roczny koszt jest równy ■

Należy zwrócić uwagę, że wiele elementów uwzględnionych w ramach tych oszacowań obarczonych jest istotną niepewnością – wybór konkretnych preparatów immunosupresyjnych i ich dawek może być określony odmiennie od przyjętych założeń (w szczególności, dawki dopasowuje się indywidualnie i modyfikuje wraz z upływem czasu), nie odnaleziono informacji dotyczących standardów prowadzenia diagnostyki u pacjentów po przeszczepieniu. Pomimo skali tej niepewności, nie wpływa ona znacząco na ostateczne wyniki analizy ze względu na bardzo niski odsetek pacjentów u których wykonuje się przeszczepienie płuc w warunkach polskich.

10.5 Zestawienie kosztów przyjętych w modelu

W poniższej tabeli zestawiono średnie roczne koszty leczenia dla porównywanych strategii opcjonalnych, przyjęte w analizie wpływu na budżet.

Tabela 29. Koszty roczne przyjęte w analizie wpływu na budżet.

| Kategoria kosztowa | | Respreeza® + BSC | BSC |
|---|--------------|------------------|-------------|
| | Rok 1 | | |
| Koszt leku Respreeza | Z RSS | ■ | - |
| | Bez RSS | ■ | - |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | | 2 687,26 zł | |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | | 937,50 zł | - |
| Koszt leczenie POChP | | 4 279,58 zł | 4 592,45 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | | ■ | ■ |
| łącznie | Z RSS | ■ | ■ |

| Kategoria kosztowa | | Respreeza® + BSC | BSC |
|---|---------|------------------|-------------|
| Bez RSS | | ████████ | |
| Od 2 roku | | | |
| Koszt leku Respreeza | Z RSS | ████████ | - |
| | Bez RSS | ████████ | |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | | 0,00 zł | - |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | | 937,50 zł | - |
| Koszt leczenie POChP | | 4 763,33 zł | 4 592,45 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | | ████████ | ████████ |
| Łącznie | Z RSS | ████████ | ████████ |
| | Bez RSS | ████████ | |

11 Zestawienie tabelaryczne wartości na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 30).

Tabela 30. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

| Parametr | Wartość w analizie podstawowej | Źródło |
|---|---|---|
| Parametry epidemiologiczne oraz rynkowe | | |
| Roczna liczebność populacji docelowej (Rozdział 8.1) | Rok 1: █████ pacjentów Rok 2: █████ pacjentów Rok 3: █████ pacjentów | Oszacowanie własne na podstawie danych od ekspertki klinicznej (Rozdział 8.1, Rozdział 18.4) |
| Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym (Rozdział 4) | Respreeza: 0% BSC: 100% | Założenie własne, zgodne ze stanem aktualnym |
| Udziały rynkowe Respreeza w scenariuszu nowym (Rozdział 4) | Rok 1: █████ Rok 2: █████ Rok 3: █████ | Założenie własne |
| Parametry kosztowe | | |
| Cena hurtowa brutto bez RSS (Rozdział 7) | Respreeza® 1000 mg: █████ Respreeza® 4000 mg: █████ Respreeza® 5000 mg: █████ | Cena jednostkowa: dane od wnioskodawcy, cena hurtowa, zawierająca 8% VAT i 5% marżę hurtową |
| Cena hurtowa brutto z RSS (Rozdział 7) | Respreeza® 1000 mg: █████ Respreeza® 4000 mg: █████ Respreeza® 5000 mg: █████ | |

| Parametr | Wartość w analizie podstawowej | Źródło |
|--|---|---|
| Dawkowanie leku Respreeza (Rozdział 10.1) | 60 mg/kg masy ciała raz w tygodniu | Wnioskowany program lekowy |
| Inicjacja leczenia- koszt podania leku (Rozdział 10.1, Rozdział 10.2) | 1 460,16 zł/pierwszy rok (wlew dożylny – tryb hospitalizacji jednodniowej, 3 pierwsze podania) | hospitalizacja związana z wykonaniem programu (NFZ 167/2021) |
| Kontynuacja leczenia – wydanie leku świadczeniobiorcom, monitorowanie leczenia (Rozdział 10.2) | 432,64 zł/rok (wizyta w trybie ambulatoryjnym celem wydania recepty, raz na 3 miesiące) | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (NFZ 167/2021) |
| Badania wykonywane przy kwalifikacji do programu lekowego (Rozdział 10.2) | 1 227,10 zł/pierwszy rok | Oszacowanie własne w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym. Cenę tomografii komputerowej obliczono w oparciu o wartość punktową badania z katalogu Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych (ASDK) (NFZ 182/2019). Ceny badań laboratoryjnych, genetycznych oraz niektórych badań obrazowych oszacowano w oparciu o najbardziej aktualne, dostępne online cenniki usług wybranych świadczeniodawców |
| Badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia (Rozdział 10.2) | 504,86 zł/rok | |
| Koszt leczenia rozedmy płuc (Rozdział 10.3) | Rok 1: W ramieniu Respreeza: 4 279,58 zł W ramieniu BSC: 4 592,45 zł Kontynuacja leczenia: W ramieniu Respreeza: 4 763,33 zł W ramieniu BSC: 4 592,45 zł | Koszt zaczerpnięty z AWA <i>Prolastin 2017</i> i zaktualizowany na rok bieżący przy użyciu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”. W analizie wykorzystano uśredniony koszt z 3 lat, uwzględniający udział chorych leczonych w kolejnych latach z <i>Respreeza® AE 2021</i> . |
| Koszt przeszczepienia płuc (Rozdział 10.4) | Rok 1: W ramieniu Respreeza: ██████ W ramieniu BSC: ██████ Kontynuacja leczenia: W ramieniu Respreeza: ██████ W ra- mieniu BSC: ██████ | Koszt procedury przeszczepienia zaczerpnięty z NFZ 55/2021 Udział przeszczepień jednego płuca z danych <i>Poltransplant 2019, Poltransplant 2020</i> <i>Dawkowanie i cena leków immunosupresyjnych: Durlik 2011, ChPL Imuran, ChPL Equoral, MZ 21/10/2021</i> Koszt bronchoskopii zaczerpnięty z NFZ 129/2021 Koszt wizyt kontrolnych na podstawie: NFZ 129/2021 W analizie wykorzystano uśredniony koszt z 3 lat, uwzględniający udział chorych z przeszczepieniem płuca w kolejnych latach z <i>Respreeza® AE 2021</i> . |
| Parametry ogólne | | |
| Data rozpoczęcia refundacji leku Respreeza (Rozdział 6) | 01.01.2023 r. | Założenie Wnioskodawcy |
| Długość horyzontu czasowego (Rozdział 6) | 3 lata (01.2023-12.2025 r) | Założenie własne zgodnie z AOTMiT 2016 |
| Perspektywa analizy | Perspektywa płatnika publicznego | Zgodnie z AOTMiT 2016 |

| Parametr | Wartość w analizie podstawowej | Źródło |
|--------------|--------------------------------|--------|
| (Rozdział 4) | | |

12 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przeprowadzono w oparciu o szacowaną liczebność populacji docelowej w 2021 roku (■ pacjentów) oraz założenia zgodne ze scenariuszem istniejącym analizy wpływu na budżet tj. stosowanie leczenia objawowego w rozważanym wskazaniu.

Tabela 31. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

| Składowa wydatków | Wartość |
|---|---------|
| Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | ■ |
| w tym refundacja ceny wnioskowanej technologii (Respreeza) | 0 zł |

W związku z brakiem refundacji ze środków publicznych ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy, aktualne wydatki płatnika publicznego na refundację produktu leczniczego Respreeza® we wnioskowanym wskazaniu wynoszą 0 zł.

13 Wyniki analizy wpływu na budżet

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS). Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, oparto o kluczowe założenia związane z liczebnością populacji docelowej. Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozwalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Respreeza.

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku systemowej refundacji produktu leczniczego Respreeza® w ramach programu lekowego (scenariusz istniejący), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny Respreeza
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku realizacji programu leczenia ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc z udziałem leku Respreeza® (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i istniejącym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Respreeza.

13.1 Wariant podstawowy

13.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Respreeza.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet wariant podstawowy, z RSS.

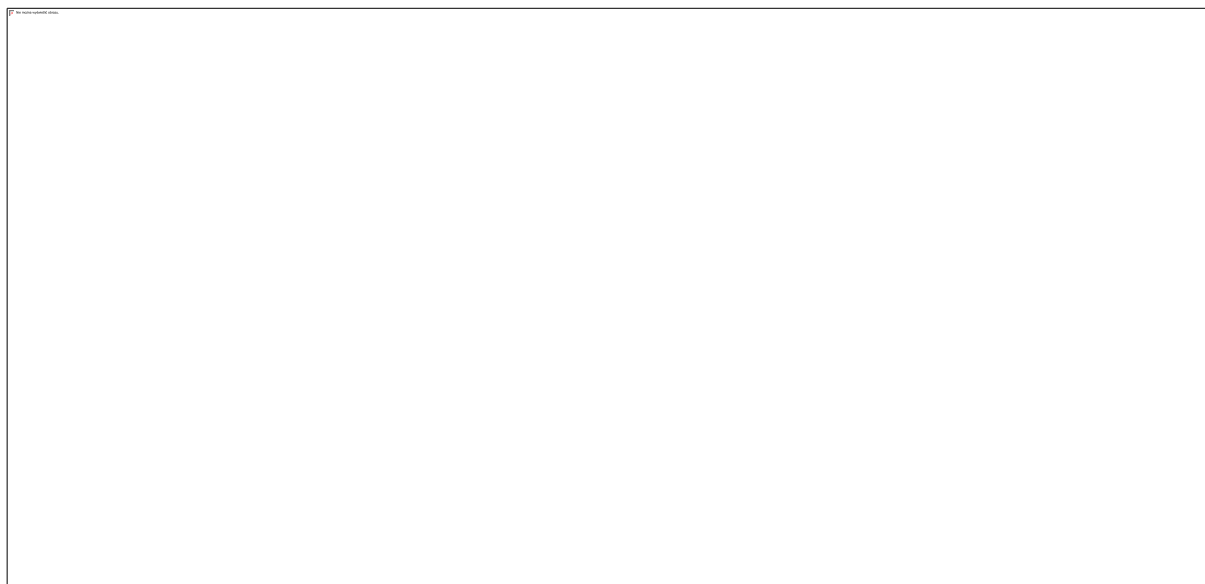
| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|------------|------------|------------|
| Wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Scenariusz istniejący | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Wydatki na refundację produktu Respreeza® [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| Scenariusz istniejący | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Respreeza, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie podtrzymujące dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy ██████████ w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2025).

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Respreeza® w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 01.2023-12.2025.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant podstawowy, z RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 33.

Tabela 33. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z RSS.

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|------------|------------|------------|
| Inkrementalne wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | | | |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 33 591 zł | 39 275 zł | 5 685 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 11 719 zł | 25 421 zł | 27 404 zł |
| Koszt leczenia POChP | -3 911 zł | -2 437 zł | 3 972 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | -9 056 zł | -5 994 zł | 8 433 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu nowym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | | | |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 33 591 zł | 39 275 zł | 5 685 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 11 719 zł | 25 421 zł | 27 404 zł |
| Koszt leczenia POChP | 110 900 zł | 122 089 zł | 138 212 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 9 056 zł | 13 650 zł | 29 610 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu istniejącym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|----------------------------|------------|------------|------------|
| Koszt leczenia POChP | 114 811 zł | 124 526 zł | 134 241 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 18 112 zł | 19 644 zł | 21 177 zł |

Tabela 34 przedstawia prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Respreeza® we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym.

Tabela 34. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Respreeza® w scenariuszu nowym - wariant podstawowy.

| Produkt leczniczy | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Respreeza, 1000 mg | ■ | ■ | ■ |
| Respreeza, 4000 mg | ■ | ■ | ■ |
| Respreeza, 5000 mg | ■ | ■ | ■ |

13.1.1 Analiza bez uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Respreeza.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant podstawowy, bez RSS.

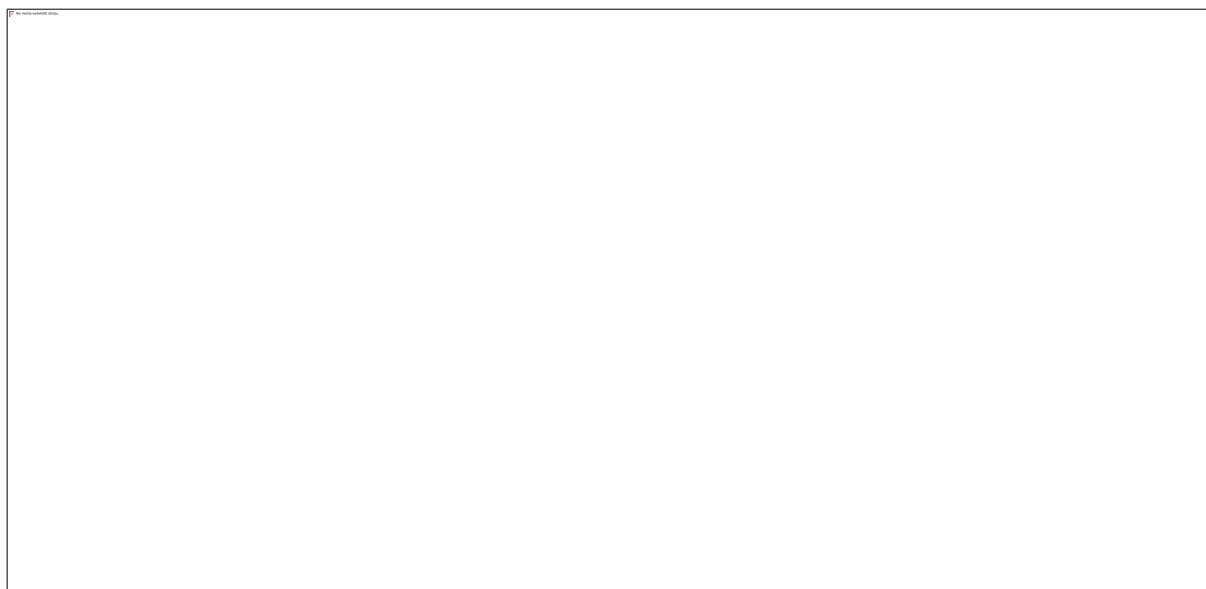
| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|-------|-------|-------|
| Wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz istniejący | ■ | ■ | ■ |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ■ | ■ | ■ |
| Wydatki na refundację produktu Respreeza® [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz istniejący | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ■ | ■ | ■ |

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Respreeza, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie podtrzymujące dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinyazy ■ w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2025).

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Respreeza® w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDACTED] w latach 01.2023-12.2025.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant podstawowy, bez RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 36.

Tabela 36. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez RSS.

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|------------|------------|------------|
| Inkrementalne wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 33 591 zł | 39 275 zł | 5 685 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 11 719 zł | 25 421 zł | 27 404 zł |
| Koszt leczenia POChP | -3 911 zł | -2 437 zł | 3 972 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | -9 056 zł | -5 994 zł | 8 433 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu nowym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 33 591 zł | 39 275 zł | 5 685 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 11 719 zł | 25 421 zł | 27 404 zł |
| Koszt leczenia POChP | 110 900 zł | 122 089 zł | 138 212 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 9 056 zł | 13 650 zł | 29 610 zł |

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|------------|------------|------------|
| Wydatki na refundację w scenariuszu istniejącym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt leczenia POChP | 114 811 zł | 124 526 zł | 134 241 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 18 112 zł | 19 644 zł | 21 177 zł |

13.2 Wariant minimalny

13.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Respreeza.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z RSS.

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|----------|----------|----------|
| Wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ████████ | ████████ | ████████ |
| Scenariusz istniejący | ████████ | ████████ | ████████ |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ████████ | ████████ | ████████ |
| Wydatki na refundację produktu Respreeza® [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ████████ | ████████ | ████████ |
| Scenariusz istniejący | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ████████ | ████████ | ████████ |

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Respreeza, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie podtrzymujące dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy ██████████ w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2025).

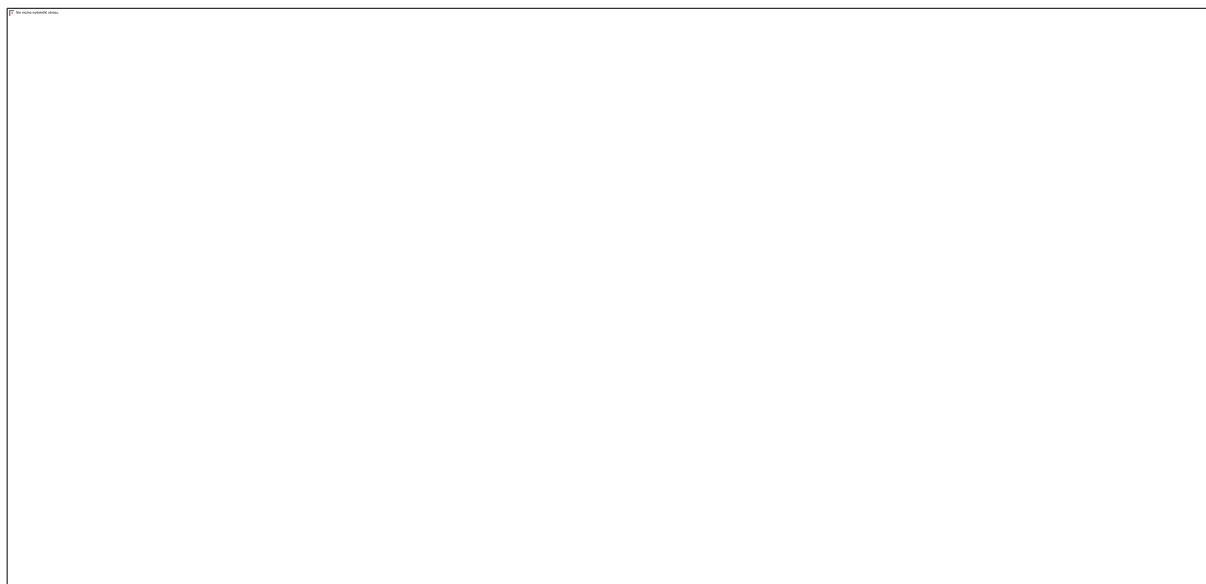
Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Respreeza® w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 01.2023-12.2025.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet -wariant minimalny, z RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 38.

Tabela 38. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, z RSS.

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|-----------|-----------|------------|
| Inkrementalne wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | | | |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 26 873 zł | 29 767 zł | 2 894 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 9 375 zł | 19 760 zł | 20 769 zł |
| Koszt leczenia POChP | -3 129 zł | -1 757 zł | 3 265 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | -7 245 zł | -4 350 zł | 6 966 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu nowym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | | | |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 26 873 zł | 29 767 zł | 2 894 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 9 375 zł | 19 760 zł | 20 769 zł |
| Koszt leczenia POChP | 88 720 zł | 95 038 zł | 105 005 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 7 245 zł | 10 920 zł | 23 016 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu istniejącym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|----------------------------|-----------|-----------|------------|
| Koszt leczenia POChP | 91 849 zł | 96 795 zł | 101 740 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 14 489 zł | 15 269 zł | 16 050 zł |

Tabela 34 przedstawia prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Respreeza® we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym.

Tabela 39. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Respreeza® w scenariuszu nowym – wariant minimalny.

| Produkt leczniczy | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Respreeza, 1000 mg | ■ | ■ | ■ |
| Respreeza, 4000 mg | ■ | ■ | ■ |
| Respreeza, 5000 mg | ■ | ■ | ■ |

13.2.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Respreeza.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, bez RSS.

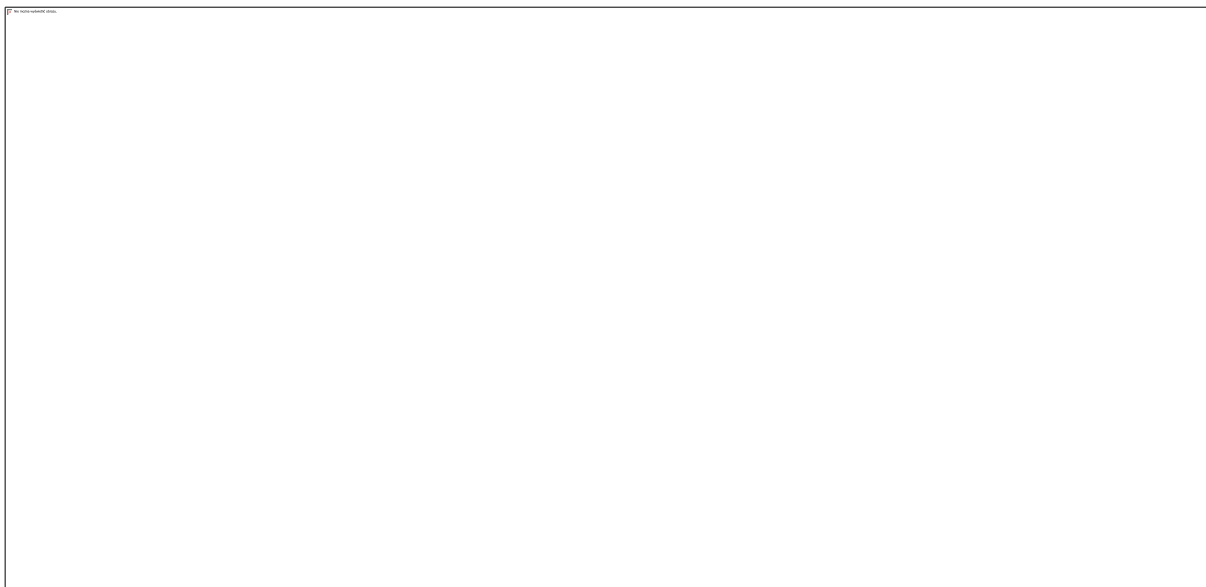
| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|-------|-------|-------|
| Wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz istniejący | ■ | ■ | ■ |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ■ | ■ | ■ |
| Wydatki na refundację produktu Respreeza® [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz istniejący | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ■ | ■ | ■ |

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Respreeza, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie podtrzymujące dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy [redacted] w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2025).

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Respreeza® w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDAKTOWANE] w latach 01.2023-12.2025.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet -wariant minimalny, bez RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 41.

Tabela 41. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, bez RSS.

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Inkrementalne wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 26 873 zł | 29 767 zł | 2 894 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 9 375 zł | 19 760 zł | 20 769 zł |
| Koszt leczenia POChP | -3 129 zł | -1 757 zł | 3 265 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | -7 245 zł | -4 350 zł | 6 966 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu nowym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 26 873 zł | 29 767 zł | 2 894 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 9 375 zł | 19 760 zł | 20 769 zł |
| Koszt leczenia POChP | 88 720 zł | 95 038 zł | 105 005 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 7 245 zł | 10 920 zł | 23 016 zł |

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|-----------|-----------|------------|
| Wydatki na refundację w scenariuszu istniejącym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt leczenia POChP | 91 849 zł | 96 795 zł | 101 740 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 14 489 zł | 15 269 zł | 16 050 zł |

13.3 Wariant maksymalny

13.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Respreeza.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z RSS.

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|----------|----------|----------|
| Wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ████████ | ████████ | ████████ |
| Scenariusz istniejący | ████████ | ████████ | ████████ |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ████████ | ████████ | ████████ |
| Wydatki na refundację produktu Respreeza® [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ████████ | ████████ | ████████ |
| Scenariusz istniejący | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ████████ | ████████ | ████████ |

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Respreeza, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie podtrzymujące dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy ██████████ w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2025).

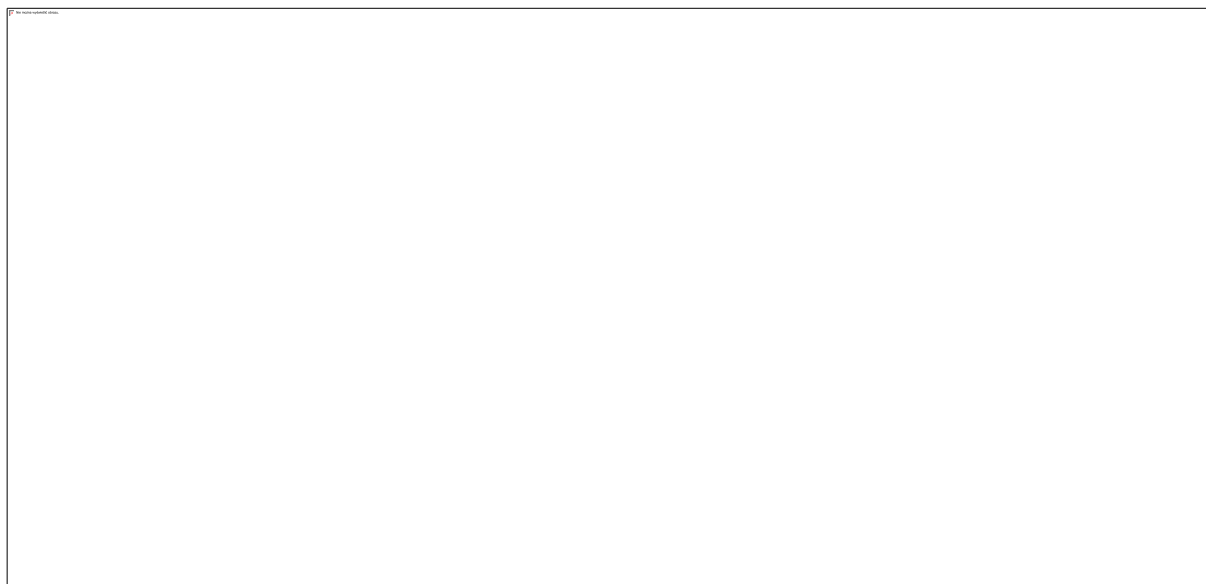
Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Respreeza® w scenariuszu nowym wynosi kolejno ██████████ w latach 01.2023-12.2025.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet -wariant maksymalny, z RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 43.

Tabela 43. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, z RSS.

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|------------|------------|------------|
| Inkrementalne wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | | | |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 40 309 zł | 49 611 zł | 9 302 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 14 062 zł | 31 370 zł | 34 615 zł |
| Koszt leczenia POChP | -4 693 zł | -3 213 zł | 4 635 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | -10 867 zł | -7 862 zł | 9 790 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu nowym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | | | |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 40 309 zł | 49 611 zł | 9 302 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 14 062 zł | 31 370 zł | 34 615 zł |
| Koszt leczenia POChP | 133 080 zł | 150 457 zł | 174 202 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 10 867 zł | 16 380 zł | 36 540 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu istniejącym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|----------------------------|------------|------------|------------|
| Koszt leczenia POChP | 137 773 zł | 153 670 zł | 169 567 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 21 734 zł | 24 242 zł | 26 749 zł |

Tabela 34 przedstawia prognozowaną liczbę zrefundowanych opakowań produktu Respreeza® we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym.

Tabela 44. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Respreeza® w scenariuszu nowym – wariant maksymalny.

| Produkt leczniczy | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--------------------|-------|-------|-------|
| Respreeza, 1000 mg | ■ | ■ | ■ |
| Respreeza, 4000 mg | ■ | ■ | ■ |
| Respreeza, 5000 mg | ■ | ■ | ■ |

13.3.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Respreeza.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez RSS.

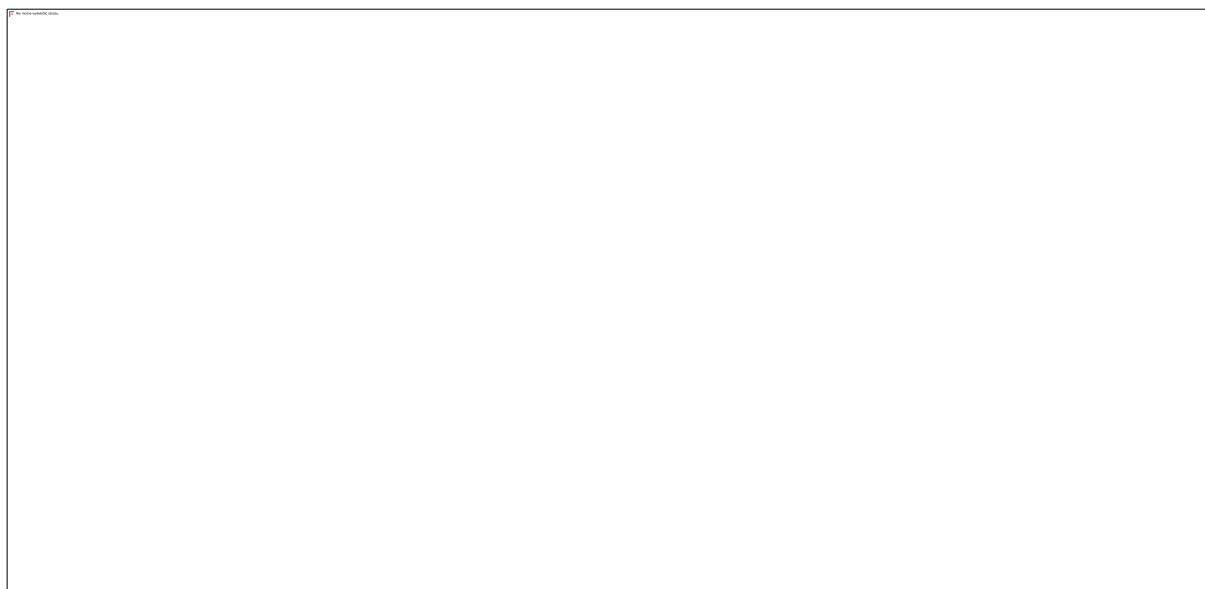
| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|-------|-------|-------|
| Wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz istniejący | ■ | ■ | ■ |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ■ | ■ | ■ |
| Wydatki na refundację produktu Respreeza® [zł] | | | |
| Scenariusz nowy | ■ | ■ | ■ |
| Scenariusz istniejący | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Wydatki inkrementalne (sc. nowy vs sc. istniejący) | ■ | ■ | ■ |

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Respreeza, prognozowane **wydatki płatnika publicznego** ponoszone na leczenie podtrzymujące dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy ■ w pierwszych trzech latach po wprowadzeniu wnioskowanej technologii do programu (01.2023-12.2025).

Prognozowana wartość refundacji produktu leczniczego Respreeza® w scenariuszu nowym wynosi kolejno [REDAKTOWANE] w latach 01.2023-12.2025.

Wyniki analizy w sposób graficzny przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet -wariant maksymalny, bez RSS.



Wyniki analizy inkrementalnej w podziale na kategorie kosztów przedstawia Tabela 46.

Tabela 46. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, bez RSS.

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Inkrementalne wydatki budżetowe [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 40 309 zł | 49 611 zł | 9 302 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 14 062 zł | 31 370 zł | 34 615 zł |
| Koszt leczenia POChP | -4 693 zł | -3 213 zł | 4 635 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | -10 867 zł | -7 862 zł | 9 790 zł |
| Wydatki na refundację w scenariuszu nowym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 40 309 zł | 49 611 zł | 9 302 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 14 062 zł | 31 370 zł | 34 615 zł |
| Koszt leczenia POChP | 133 080 zł | 150 457 zł | 174 202 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 10 867 zł | 16 380 zł | 36 540 zł |

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

| Kategoria | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|---|------------|------------|------------|
| Wydatki na refundację w scenariuszu istniejącym [zł] | | | |
| Inhibitora alfa1-proteinazy (Respreeza) | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt podania leku i monitorowania leczenia | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Koszt leczenia POChP | 137 773 zł | 153 670 zł | 169 567 zł |
| Koszt przeszczepienia płuc | 21 734 zł | 24 242 zł | 26 749 zł |

14 Założenia wariantów analizy wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono założenia wariantów analizy wrażliwości.

Tabela 47. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.

| Nr wariantu | Wariant analizy | Wartość / założenie w wariantcie AW | Uzasadnienie / źródło |
|-------------|--|--|--|
| AW 1 | Cena produktu Respreeza® niższa o 5% | Bez RSS (CZN): 1000mg: ██████████ 4000 mg: ██████████ 5000 mg: ██████████ Z RSS (max CHB): 1000mg: ██████████ 4000 mg: ██████████ 5000 mg: ██████████ | Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji |
| AW 2 | Cena produktu Respreeza® wyższa o 5% | Bez RSS (CZN): 1000mg: ██████████ 4000 mg: ██████████ 5000 mg: ██████████ Z RSS (max CHB): 1000mg: ██████████ 4000 mg: ██████████ 5000 mg: ██████████ | Zgodnie z AOTMiT 2016 zalecane jest testowanie ceny wnioskowanej interwencji |
| AW 3 | Struktura udziałów w scenariuszu nowym | Respreeza: ██████████ | Ze względu na niewielką liczebność populacji docelowej oraz niezastąpioną potrzebą kliniczną w tej grupie chorych założono że ██████████ |
| AW 4 | Wastage | Uwzględnienie wyłącznie kosztu wykorzystanej części fiołki leku Respreeza, pomimo podania w warunkach domowych | Założenie własne |

| Nr wariantu | Wariant analizy | Wartość / założenie w wariantcie AW | Uzasadnienie / źródło |
|-------------|--|--|---|
| AW 5 | Stosowanie leku Respreeza® w trybie ambulatoryjnym | Podanie w warunkach ambulatoryjnych | Testowano alternatywny wariant, w którym inicjacja leczenia odbywa się w ośrodku wysokospecjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego wskazanym przez Prezesa NFZ, obejmuje podanie leku przez co najmniej 3 kolejne tygodnie, a następnie kontynuacja leczenia odbywa się w warunkach ambulatoryjnych (cotygodniowe wizyta pacjenta w trybie ambulatoryjnym). W tym wariantcie ze względu na podanie leków w ośrodku wysokospecjalistycznym płatnik publiczny będzie finansował wyłącznie zużyte mg i leku (tj. bez uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części leku). |
| AW 6 | Korekta kosztów programu lekowego o śmiertelność | <p>Rok 1:</p> <p>Koszt leku Respreeza: ██████████ (z RSS) / ██████████ (bez RSS)</p> <p>Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia: 2 672,81 zł</p> <p>Koszt podania leku i monitorowania leczenia: 932,46 zł</p> <p>Rok 2; Rok 3</p> <p>Koszt leku Respreeza: ██████████ (z RSS) / ██████████ (bez RSS)</p> <p>Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia: 0 zł</p> <p>Koszt podania leku i monitorowania leczenia: 933,11 zł</p> | <p>W udziałach pacjentów w poszczególnych stanach zdrowotnych wykorzystanych do oszacowania kosztów leczenia rozedmy płuc i przeszczepienia płuc zaczerpniętych z modelu ekonomicznego uwzględniono śmiertelność pacjentów. W związku z czym w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz w którym zastosowano również korektę kosztów programu lekowego o śmiertelność.</p> |
| AW 7 | Minimalna masa ciała | ██████████ | Średnia masa ciała chorych ± SE z badania RAPID |
| AW 8 | Maksymalna masa ciała | ██████████ | |
| AW 9 | Dawkowanie leku Respreeza® wg DDD | DDD = 600 mg ¹ | Dawkowanie ludzkiej alfa1-antytrypsyny zgodnie z DDD |
| AW 10 | Minimalny koszt ryczałtu diagnostycznego | <p>Badania diagnostyczne (Rok 1): 848,00 zł</p> <p>Monitorowanie leczenia: 308,00 zł</p> | Przyjęto minimalne ceny badań diagnostycznych ze zidentyfikowanych cenników badań |
| AW 11 | Maksymalny koszt ryczałtu diagnostycznego | <p>Badania diagnostyczne (Rok 1): 1 526,00 zł</p> <p>Monitorowanie leczenia: 750,00 zł</p> | Przyjęto maksymalne ceny badań diagnostycznych ze zidentyfikowanych cenników badań |
| AW 12 | Brak przeszczepień płuca | Nie uwzględnienie kosztu przeszczepienia płuc | Zgodnie z opinią ekspertki klinicznej ocena pod kątem AATD nie jest wykonywana u chorych kwalifikowanych do przeszczepienia płuc z powodu niewydolności oddychania w przebiegu zaawansowanej rozedmy. W związku z czym testowano wariant w którym u chorych na niedobór alfa1- |

| Nr wariantu | Wariant analizy | Wartość / założenie w wariantcie AW | Uzasadnienie / źródło |
|-------------|-----------------|-------------------------------------|--|
| | | | antytrypsyny nie jest wykonane przez przeszczepienie płuc. |

¹ DDD dla ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy, określone przez WHO (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02AB02)

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 14.1.

14.1 Wyniki analizy wrażliwości

14.1.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

W poniższej tabeli (Tabela 48) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Respreeza.

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS.

| Wariant analizy | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--|--------|--------|--------|
| Wydatki inkrementalne płatnika [zł] | | | |
| Podstawowy | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 1. Cena produktu Respreeza® niższa o 5% | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 2. Cena produktu Respreeza® wyższa o 5% | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 3. Struktura udziałów w scenariuszu nowym | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 4. Wastage | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 5. Stosowanie leku Respreeza® w trybie ambulatoryjnym | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 6. Korekta kosztów programu lekowego o śmiertelność | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 7. Minimalna masa ciała | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 8. Maksymalna masa ciała | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 9. Dawkowanie leku Respreeza® wg DDD | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 10. Minimalny koszt ryczałtu diagnostycznego | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 11. Maksymalny koszt ryczałtu diagnostycznego | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 12. Brak przeszczepień płuca | ██████ | ██████ | ██████ |
| Wydatki płatnika na refundację produktu Respreeza® [zł] | | | |
| Podstawowy | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 1. Cena produktu Respreeza® niższa o 5% | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 2. Cena produktu Respreeza® wyższa o 5% | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 3. Struktura udziałów w scenariuszu nowym | ██████ | ██████ | ██████ |
| AW 4. Wastage | ██████ | ██████ | ██████ |

| Wariant analizy | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--|-------|-------|-------|
| AW 5. Stosowanie leku Respreeza® w trybie ambulatoryjnym | | | |
| AW 6. Korekta kosztów programu lekowego o śmiertelność | | | |
| AW 7 Minimalna masa ciała | | | |
| AW 8 Maksymalna masa ciała | | | |
| AW 9 Dawkowanie leku Respreeza® wg DDD | | | |
| AW 10 Minimalny koszt ryczałtu diagnostycznego | | | |
| AW 11 Maksymalny koszt ryczałtu diagnostycznego | | | |
| AW 12 Brak przeszczepień płuca | | | |

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych.

14.1.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli (Tabela 49) przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Respreeza.

Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS.

| Wariant analizy | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--|-------|-------|-------|
| Wydatki inkrementalne płatnika [zł] | | | |
| Podstawowy | | | |
| AW 1. Cena produktu Respreeza® niższa o 5% | | | |
| AW 2 Cena produktu Respreeza® wyższa o 5% | | | |
| AW 3. Struktura udziałów w scenariuszu nowym | | | |
| AW 4. Wastage | | | |
| AW 5. Koszt podania leku Respreeza | | | |
| AW 6. Korekta kosztów programu lekowego o śmiertelność | | | |
| AW 7 Minimalna masa ciała | | | |
| AW 8 Maksymalna masa ciała | | | |
| AW 9 Dawkowanie leku Respreeza® wg DDD | | | |

Respreeza®
(Iudzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

| Wariant analizy | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
|--|-------|-------|-------|
| AW 10 Minimalny koszt ryczaftu diagnostycznego | | | |
| AW 11 Maksymalny koszt ryczaftu diagnostycznego | | | |
| AW 12 Brak przeszczepień płuca | | | |
| Wydatki płatnika na refundację produktu Respreeza® [zł] | | | |
| Podstawowy | | | |
| AW 1. Cena produktu Respreeza® niższa o 5% | | | |
| AW 2 Cena produktu Respreeza® wyższa o 5% | | | |
| AW 3. Struktura udziałów w scenariuszu nowym | | | |
| AW 4. Wastage | | | |
| AW 5. Koszt podania leku Respreeza | | | |
| AW 6. Korekta kosztów programu lekowego o śmiertelność | | | |
| AW 7 Minimalna masa ciała | | | |
| AW 8 Maksymalna masa ciała | | | |
| AW 9 Dawkowanie leku Respreeza® wg DDD | | | |
| AW 10 Minimalny koszt ryczaftu diagnostycznego | | | |
| AW 11 Maksymalny koszt ryczaftu diagnostycznego | | | |
| AW 12 Brak przeszczepień płuca | | | |

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników podstawowych. [REDACTED]

15 Aspekty etyczne i społeczne

Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Respreeza® nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, pacjentów lub ich opiekunów, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd. Decyzja dotycząca finansowania produktu leczniczego Respreeza® ze środków publicznych nie oddziałuje w jakikolwiek sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, nie wiąże się również ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta. Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i

etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 50).

Zgodnie z opiniami chorych zachorowanie na A1ATD i objawy choroby wpływają zarówno na zmniejszenie zdolności do codziennej aktywności, jak i obniżenie samopoczucia pacjentów. W opinii rodzin i opiekunów diagnoza wiąże się z ich poważnym obciążeniem ekonomicznym m.in. niezdolnością do pracy na pełen etat czy dużym obciążeniem psychicznym z uwagi na konieczność sprawowania opieki (NICE 2018).

Tabela 50. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Respreeza.

| Kryterium | Ocena |
|---|---|
| czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej | Nie |
| czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach | Nie |
| czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna | Duża korzyść dla wąskiej grupy osób (pacjenci z ciężkim AATD) |
| czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych | Tak |
| czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia | Tak |
| czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne | Nie |
| czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi, | Nie |
| czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach; | Nie |
| czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka | Nie |
| czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody; | Nie |
| czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania; | Nie |
| czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania | Nie |

16 Dyskusja i ograniczenia

Celem niniejszej analizy jest określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Respreeza® (ludzki inhibitor alfa₁-proteinyazy), stosowanego w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa₁-proteinyazy), w ramach proponowanego programu lekowego.

U pacjentów z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny w przypadku wystąpienia powikłań płucnych i rozwoju rozedmy o wczesnym początku zaleca się stosowanie leczenia POChP zgodnego z obowiązującymi wytycznymi i ciężkością objawów (*GINA 2021*). Nie jest to jednak postępowanie przyczynowe mające na celu spowolnienie postępującej rozedmy płuc związanej z zachwianiem równowagi proteinyazy-antyproteinyazy, a jedynie objawowe, mające na celu łagodzenie objawów POChP. Mając na względzie wytyczne praktyki klinicznej oraz brak finansowania leczenia uzupełniającego ciężki niedobór A1AT w Polsce, jako komparator dla wnioskowanej terapii przyjęto brak leczenia uzupełniającego AAT, które w badaniach klinicznych odpowiadające zastosowaniu placebo (+ optymalne postępowanie farmakologiczne i nefarmakologiczne).

Obecnie chorzy mogą uczestniczyć w badaniach *SPARTA* (NCT01983241) i *SPARTA-OLE* (NCT02796937), w obu przypadkach prowadzonych w dwóch ośrodkach w Polsce. Należy jednak zauważyć, że włączenie do badania klinicznego jest sytuacją tymczasową i nie gwarantuje ciągłego leczenia chorych – oba badania w niedługim czasie zostaną zakończone (odpowiednio w czerwcu 2025 r. i lipcu 2027 r.), a tym samym pacjenci stracą szansę na leczenie. Dodatkowo, z uwagi na projekt badania, nie wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu *SPARTA* otrzymają leczenie aktywne. Wobec czego, rozpoczęcie finansowania leczenia produktem leczniczym Respreeza® w ramach wnioskowanego programu lekowego stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną pacjentów oraz oczekiwania środowiska lekarskiego. Jest to technologia lekowa o udowodnionej skuteczności klinicznej, znanym profilu bezpieczeństwa, stanowiąca jedyną zarejestrowaną formę leczenia przyczynowego A1ATD. Rozpoczęcie leczenia przyczynowego chorych na A1ATD pozwoli także na zmniejszenie kosztów pośrednich zachorowania na A1ATD.

Ze względu na niejednoznaczne dane literaturowe dotyczące epidemiologii niedoborów alfa1-antytrypsyny (*Horváth 2018*) oszacowanie liczebności populacji docelowej wykonano w oparciu o rzeczywiste dane z Krajowego Rejestru Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa1-Antytrypsyn uzyskane od [REDACTED] [REDACTED]

[REDAKCYJNE]. W ramach analizy kosztów uwzględniono koszty nabycia leków, a także koszty diagnostyki i podania leków w ramach programu oraz koszty związane z leczeniem objawowym rozedmy płuc i przeszczepieniem płuc.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Respreeza® we wnioskowanej populacji docelowej zostaną wygenerowane dodatkowe koszty dla płatnika publicznego w stosunku do stanu istniejącego o [REDAKCYJNE] rocznie (wariant podstawowy z uwzględnieniem RSS). Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników – [REDAKCYJNE]

Najważniejsze ograniczenia analizy wymieniono w poniższych punktach:

- pewnym ograniczeniem analizy jest oszacowanie tempa penetracji rynkowej przez produkt leczniczy Respreeza® oraz jego udział docelowy. Jest to istotny parametr analizy, którego oszacowanie *a priori* (przed faktyczną refundacją leku) jest bardzo trudne, ze względu na mnogość czynników, które mogą mieć wpływ na udział rynkowy danego leku. Celem ograniczenia wpływu niepewności związanej z tempem przejmowania udziałów przez Respreeza® po wprowadzeniu jego refundacji w scenariuszu nowym, analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzech równoległych wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, różniących się prognozą liczby pacjentów leczonych lekiem Respreeza® we wnioskowanym programie.
- część elementów uwzględnionych w ramach oszacowania kosztu przeszczepienia płuc obarczonych jest istotną niepewnością – wybór konkretnych preparatów immunosupresyjnych i ich dawek może być określony odmiennie od przyjętych założeń (w szczególności, dawki dopasowuje się indywidualnie i modyfikuje wraz z upływem czasu), nie odnaleziono informacji dotyczących standardów prowadzenia diagnostyki u pacjentów po przeszczepieniu. Pomimo skali tej niepewności, nie wpływa ona znacząco na ostateczne wyniki analizy ze względu na bardzo niski odsetek pacjentów u których wykonuje się przeszczepienie płuc w warunkach polskich.

17 Wnioski końcowe

Analiza wpływu na budżet wykazała, że w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Respreeza® we wnioskowanej populacji docelowej, wydatki płatnika publicznego zwiększą się w stosunku do stanu istniejącego o [REDAKTOWANE] rocznie w analizie podstawowej z uwzględnieniem RSS. Analiza wariantów skrajnych oraz analiza wrażliwości potwierdziły stabilność uzyskanych wyników - [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy podkreślić, że wariant bez RSS, rozważany ze względu na konieczność spełnienia formalnych wymogów wynikających z Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach (MZ 08/01/2021), przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującym cenę efektywną produktu leczniczego Respreeza.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Wprowadzenie refundacji produktu Respreeza® we wnioskowanym wskazaniu nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych, jak również nie będzie wymagać dodatkowych nakładów, związanych np. z potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki.

Z uwagi na fakt, że A1ATD jest zaliczana do chorób rzadkich, a jej manifestacje płucne są bardzo zbliżone w obrazie klinicznym m.in. do POChP choroba bywa długo niediagnozowana prawidłowo, co zdecydowanie zmniejsza szansę chorych na spowolnienie jej przebiegu. Szacuje się, że średni czas do postawienia diagnozy wynosi około 5 lat (Quinn 2020).

Obecnie w Polsce pacjenci z A1ATD o manifestacji płucnej leczenie są objawowo lekami dostępnymi również dla chorych na klasyczną postać POChP. Brak dostępu w ramach finansowania ze środków publicznych do leczenia przyczynowego jakim jest podawana dożylnie alfa1-antytrypsyna nie pozwala na leczenie tych pacjentów zgodnie z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej. Uniemożliwia też pacjentom osiągnięcie realnych, popartych badaniami klinicznymi korzyści z wdrożenia takiego postępowania, a wśród nich najważniejszej jaką jest spowolnienie progresji utraty funkcjonalności płuc. Należy podkreślić, że istotny jest moment rozpoczęcia podawania preparatu alfa1-antytrypsyny – obecnie zaleca się, aby u chorych potwierdzono obecność umiarkowanej lub ciężkiej obturacji (FEV1 30-70% wartości

należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz obecność ciężkich wariantów niedoborowych, gdyż jak wykazano to właśnie ci pacjenci mogą odnieść największe korzyści kliniczne.).

18 Załączniki

18.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 51. Autorzy analizy ekonomicznej.

| Autorzy | Udział w opracowaniu raportu |
|------------|------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

18.2 Epidemiologia – dane uzupełniające

18.2.1 Częstość występowania allelu Pi*S oraz Pi*Z oraz częstość głównych fenotypów niedoborowych AAT w Polsce w populacji ogólnej

W pracach *Szczeklik 1974* oraz *Opolska 1974* za pomocą metody elektroforetycznej w żelu skrobiowym w próbie 3 560 zdrowych dawców krwi ustalono częstości wariantów AAT. Należy zaznaczyć, że ocena fenotypu AAT z zastosowaniem metody elektroforezy w żelu skrobiowym charakteryzuje się niską czułością.

Do badania *Walter 1992* włączono łącznie 195 niespokrewnionych mieszkańców Ostrowa Wielkopolskiego oraz 228 mieszkańców Kościerzyna. Natomiast w ramach *Titenko-Holland 1992* oraz *Kowalska 1994* analizie poddano 181 dawców krwi oraz 450 mieszkańców Poznania. We wszystkich tych badaniach w celu określenia wariantu AAT wykorzystano metodę ogniskowania izoelektrycznego (IEF, z ang. *isoelectric focusing*). Metoda ta w dalszym ciągu uważana jest za „złoty standard” w diagnostyce niedoboru AAT (*Chorostowska-Wynimko 2010*).

Z kolei w ramach pracy *Blanco 2006* przeanalizowano dane z 68 wyselekcjonowanych badań epidemiologicznych obejmujących łącznie populację liczącą 75 390 osób z 21 państw europejskich, w tym również z Polski. W badaniu tym uwzględniono 6 prób polskich: *Kowalska 1994*, *Kowalska 1995*, *Pilacik 1988*, *Szczeklik 1974*, *Titenko-Holland 1992*, *Walter 1992*. Kontynuacją badania *Blanco 2006* jest publikacja *de Serres 2012* w której po przeanalizowaniu 97 publikacji przedstawiono dane dotyczące częstości alleli deficytowych Pi*S oraz Pi*Z ze 193 krajów. Wyniki dotyczące Polski w obydwu publikacjach są takie same, w związku

z czym prawdopodobnie autorzy pracy *de Serres 2012* nie zidentyfikowali nowych źródeł danych dotyczących populacji polskiej w porównaniu do badania *Blanco 2006*.

Badanie *Kaczor 2007* obejmowało populację 859 mieszkańców Krakowa, a do oznaczenia stężenia AAT wykorzystano metodę immunonefelometrii, natomiast genotypowanie wykonano za pomocą *real-time PCR*.

Dane dotyczące częstości występowania głównych alleli niedoborowych w populacji noworodków z Polski przedstawiono w badaniach *Kowalska 1995*, *Chorostowska-Wynimko 2012* oraz *Chorostowska-Wynimko 2014a*. Populację docelową badania *Kowalska 1995* stanowiło 741 noworodków z pięciu ośrodków w Polsce – Bydgoszcz, Warszawa, Poznań, Piła, Ciechanów. W ramach badania fenotyp AAT oznaczano metodą ogniskowania izoelektrycznego w żelu poliakrylamidowym. Natomiast w badaniu *Chorostowska-Wynimko 2012* wykonano analizę genotypu metodą *real-time PCR* i stężenia alfa1-antytrypsyny metodą nefelometryczną we krwi pobranej na bibułę (DBS) w grupie 658 noworodków z województwa mazowieckiego urodzonych w okresie od 1 września do 31 grudnia 2011 roku. W tej pracy zaprezentowano wstępne wyniki badania przesiewowego realizowanego w populacji noworodków z Mazowsza (*Chorostowska-Wynimko 2012*). W okresie od września 2013 roku do października 2014 roku w czterech ośrodkach (Warszawa, Radom, Płock, Ostrołęka) na terenie województwa mazowieckiego przeprowadzono przesiewowe badanie w populacji noworodków (n = 4 984) mające na celu analizę genotypową AAT z wykorzystaniem eluatu DBS przygotowanego za pomocą zestawu Extract-N-Amp Blood PCR Kits (Sigma-Aldrich). Identyfikację dwóch najczęściej występujących mutacji w genie AAT przeprowadzono za pomocą metody *real-time PCR*, natomiast stężenie alfa1-antytrypsyny mierzono w materiale DBS metoda nefrometryczną (*Chorostowska-Wynimko 2014a*).

Tabela 52. Częstość występowania alleli Pi*S i Pi*Z w populacji ogólnej w Polsce.

| Źródło | Populacja | Region | Częstość występowania (na 1 000 osób) | |
|---|---|---------------------|---------------------------------------|------|
| | | | Pi*Z | Pi*S |
| <i>Opolska 1974</i> (z <i>Chorostowska-Wynimko 2012</i>) <i>Szczeklik 1974</i> | Populacja ogólna (n = 3 560) | - | 1,4 | 15,6 |
| <i>Walter 1992</i> (z <i>Kaczor 2007</i>) | Populacja ogólna (n = 228) | Kościerzyna | 15,3 | 21,9 |
| | Populacja ogólna (n = 195) | Ostrów Wielkopolski | 12,8 | 10,3 |
| <i>Titenko-Holland 1992</i> , <i>Kowalska 1994</i> (z <i>Kaczor 2007</i>) | Dawcy krwi + populacja ogólna (n = 630) | Poznań | 14,3 | 14,3 |
| <i>Kowalska 1995</i> | Populacja ogólna (n = 376) | Warszawa | 11,0 | 9,0 |

| Źródło | Populacja | Region | Częstość występowania (na 1 000 osób) | |
|------------------------------------|--|-----------|---------------------------------------|------|
| | | | Pi*Z | Pi*S |
| | Noworodki (n = 140) | Warszawa | 3,6 | 10,7 |
| | Noworodki (n = 110) | Ciechanów | 4,5 | 9,1 |
| | Noworodki (n = 342) | Bydgoszcz | 10,8 | 4,6 |
| | Noworodki (n = 80) | Poznań | 0,0 | 25,0 |
| | Noworodki (n = 87) | Piła | 5,7 | 11,5 |
| | Noworodki (n = 741) | - | 7,0 | 9,0 |
| <i>Blanco 2006, de Serres 2012</i> | Analiza statystyczna prac: <i>Kowalska 1994, Kowalska 1995, Pi-lacik 1988, Szczeklik 1974, Titenko-Holland 1992, Walter 1992</i> | - | 4,1 | 14,8 |
| | Populacja ogólna (n = 859) | Kraków | 10,5 | 17,5 |
| <i>Kaczor 2007</i> | Analiza statystyczna prac: <i>Walter 1992, Titenko-Holland 1992, Kowalska 1994, Kowalska 1995, Kaczor 2007</i> | - | 14,5 | 10,9 |
| <i>Chorostowska-Wy-nimko 2012</i> | Noworodki (n = 630) | Warszawa | 13,7 | 7,6 |
| | Noworodki | Warszawa | 10,6 | 10,5 |
| | Noworodki | Ostrołęka | 12,7 | 16,9 |
| <i>Chorostowska-Wy-nimko 2014a</i> | Noworodki | Płock | 12,6 | 6,9 |
| | Noworodki | Radom | 15,0 | 15,9 |
| | Noworodki (n = 4 984) | łącznie | 11,5 * | 10,6 |

* podana w publikacji wartość 12,7 jest błędna, skorygowano błąd i w tabeli przedstawiono wartość prawidłową.

Tabela 53. Częstość występowanie głównych genotypów AAT w Polsce w populacji ogólnej.

| Źródło | MS | SS | SZ | MZ | ZZ | MF | MV | MI | Inne |
|--|----------------------|--------|-----------------------|---------|-------|--------|--------|--------|------|
| Odnotowana w analizowanej populacji | | | | | | | | | |
| <i>Szczeklik 1974</i> | 107/3560 | 2/3560 | - | 10/3560 | - | 5/3560 | 3/3560 | 1/3560 | - |
| <i>Walter 1992[^]</i> | 14/423 | 0/423 | 0/423 | 12/423 | 0/423 | - | - | - | - |
| <i>Kowalska 1994[^]</i> | 18/630 | 0/630 | 0/630 | 18/630 | 0/630 | - | - | - | - |
| <i>Kowalska 1995</i> | 12/741 | 1/741 | 0/741 | 10/741 | 0/741 | - | - | - | ^^ |
| <i>Kaczor 2007</i> | 28/859 | 1/859 | 0/859 | 18/859 | 0/859 | - | - | - | - |
| <i>Chorostowska-</i> | S Nie-Z: 106/4984 | 0/4984 | Nie-S, Z: 115/4984 | - | - | - | - | - | - |

| Źródło | MS | SS | SZ | MZ | ZZ | MF | MV | MI | Inne |
|--|---------------|---------------|---------|---------------|----------------|--------|----|----|------|
| Wynimko 2014a | | | | | | | | | |
| Oszacowana na podstawie równania Hardy-Weinberga | | | | | | | | | |
| Blanco 2006 | 1/34 | 1/4 577 | 1/8 169 | 1/123 | 1/58 319 | - | - | - | - |
| Kaczor 2007 | 1/29 | 1/3 279 | 1/2 733 | 1/49 | 1/9 110 | - | - | - | - |
| Chorostowska-Wynimko 2012 | S Nie-Z: 1/67 | 1/17 319 | 1/4 810 | Z Nie-S: 1/37 | 1/5 345 | - | - | - | - |
| Chorostowska-Wynimko 2014a- | Warszawa | S Nie-Z: 1/49 | 1/9073 | 1/4474 | Nie-S, Z: 1/48 | 1/8826 | - | - | - |
| | Ostrołęka | S Nie-Z: 1/30 | 1/3481 | 1/2321 | Nie-S, Z: 1/41 | 1/6188 | - | - | - |
| | Płock | S Nie-Z: 1/74 | 1/21025 | 1/5734 | Nie-S, Z: 1/40 | 1/6255 | - | - | - |
| | Radom | S Nie-Z: 1/33 | 1/3969 | 1/2101 | Nie-S, Z: 1/34 | 1/4450 | - | - | - |
| | łącznie | S Nie-Z: 1/48 | 1/8843 | 1/4075 | Nie-S, Z: 1/44 | 1/7513 | - | - | - |

[^] dane zaczerpnięte z *Kaczor 2007*;

^{^^} MIVar (F,I,L): 9/741.

18.2.2 Częstość występowania allelu Pi*S oraz Pi*Z oraz częstość głównych fenotypów niedoborowych AAT w Polsce w populacji chorych z chorobami układu oddechowego

W badaniu *Szczeklik 1974* częstości wariantów AAT w populacji chorych na astmę (n = 250) ustalono za pomocą metody elektroforetycznej w żelu skrobiowym. Technika ta charakteryzuje się niską czułością.

Z kolei za pomocą takich samych metod, jak w badaniu *Chorostowska-Wynimko 2014a*, pomiędzy styczniem 2013 i lipcem 2014 roku w Polsce oszacowano częstość występowania głównych alleli deficytowych genu AAT w populacji chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP, z ang. *Chronic obstructive pulmonary disease*). W projekcie *The CEE A1TA Network* oprócz Polski uczestniczyły jeszcze Litwa, Bułgaria, Rumunia oraz Słowacja (*Chorostowska-Wynimko 2014b*, *Chorostowska-Wynimko 2015b*). Z kolei w prezentacji *Chorostowska-Wynimko 2015* przedstawiono analogiczne dane w populacji chorych z chorobami układu oddechowego (n = 2 499). W innym polskim badaniu, *Duk 2016*, prowadzonym w okresie styczeń 2014-wrzesień 2015, oceniano częstość występowania rzadkich wariantów AAT, poddając w tym celu analizie próbki pochodzące od 1 033 chorych z przewlekłymi zaburzeniami układu oddechowego (rozedmą, astmą oskrzelową, POChP, rozstrzeniami oskrzeli i przewlekłym zapaleniem oskrzeli), które zostały

skierowane na badania diagnostyczne w kierunku wrodzonego niedoboru AAT. W badaniu chorych diagnozowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w publikacji *Chorostowska-Wynimko 2010*.

W populacji chorych z POChP częstość Pi*Z i Pi*S wyniosła odpowiednio 47,2:1 000 oraz 19,2:1 000 (*Chorostowska-Wynimko 2014b*). W kolei w prezentacji *Chorostowska-Wynimko 2015* autorka zaznacza, że oszacowana częstość występowania Pi*S oraz Pi*Z w populacji pacjentów z chorobami układu oddechowego jest około 4 razy wyższa niż w populacji ogólnej Polski, natomiast fenotyp Pi*ZZ występuje nawet 16 razy częściej (*Chorostowska-Wynimko 2015*). W kolejnym badaniu, *Duk 2016*, w którym populację docelową stanowili pacjenci z przewlekłymi zaburzeniami układu oddechowego zidentyfikowano 892 osoby z fenotypem Pi*MM i łącznie 132 osoby z fenotypami Pi*MS (n = 20), Pi*MZ (n = 94), Pi*ZZ (n = 16), Pi*SZ (n = 2) lub Pi*SS (n = 0), przy czym częstość występowania alleli Pi*S i Pi*Z wśród tych chorych oszacowano na odpowiednio 11:1 000 i 62:1 000. Dodatkowo w drugim etapie badania spośród chorych wybrano 100 osób (61 mężczyzn i 39 kobiet) z określonym zgodnie z protokołem (fenotyp prawidłowy [Pi*MM] i stężenie AAT w osoczu < 120 mg/dl) podejrzeniem występowania rzadkich wariantów AAT, u których wykonywano ponownie sekwencjonowanie Sangera w czterech eksonach (II, III, IV i V) genu *SERPINA1*. U jednego chorego zidentyfikowano wariant Pi*M2_{Obernburg} (c.514G > T; p.Gly148Trp) oraz inną mutację (c.922G > T), która nie wpływała na zachorowanie (*Duk 2016*).

Tabela 54. Częstość występowania alleli Pi*S i Pi*Z w populacji chorych z chorobami układu oddechowego w Polsce.

| Źródło | Populacja | Częstość występowania (na 1 000 osób) | |
|---|---|---------------------------------------|------|
| | | Pi*Z | Pi*S |
| <i>Chorostowska-Wynimko 2014b, Chorostowska-Wynimko 2015b</i> | POChP (n = 1 203) | 47,2 | 19,2 |
| <i>Duk 2016</i> | populacja z zaburzeniami układu oddechowego (n = 1 033) | 62,0 | 11,0 |

Tabela 55. Częstość występowanie głównych genotypów AAT w Polsce wśród pacjentów z chorobami układu oddechowego

| Źródło | Populacja | MS | SS | SZ | MZ | ZZ | MF | MV | MI | Inne |
|--|-----------|--------------------|-------|---------------------|--------|----|-------|----|----|------|
| Odnutowana w analizowanej populacji | | | | | | | | | | |
| <i>Szczeklik 1974</i> | Astma | 3/240 | 1/240 | - | 1/240 | - | 2/240 | - | - | - |
| <i>Chorostowska-Wynimko 2014b</i> | POChP | S Nie-Z: 22/572 | - | Nie-S, Z: 30/572 | 12/572 | - | - | - | - | - |

| Źródło | Populacja | MS | SS | SZ | MZ | ZZ | MF | MV | MI | Inne |
|---------------------------|--|----------|---------|---------|----------|----------|---------|----|------|------|
| Chorostowska-Wynimko 2015 | Choroby układu oddechowego (n = 2 499) | 2,6% | - | - | 7,4% | 1,5% | 0,4% | - | 0,2% | - |
| Duk 2016 | zaburzenia układu oddechowego [#] | 20/1 033 | 0/1 033 | 2/1 033 | 94/1 033 | 16/1 033 | 5/1 033 | - | - | ^ |

Oszacowana na podstawie równania Hardy-Weinberga

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-------|---------------|--------|-------|----------------|-------|---|---|---|---|
| Chorostowska-Wynimko 2014b | POChP | S Nie-Z: 1/28 | 1/2704 | 1/551 | Nie-S, Z: 1/11 | 1/449 | - | - | - | - |
|----------------------------|-------|---------------|--------|-------|----------------|-------|---|---|---|---|

populacja z zaburzeniami układu oddechowego (rozedmą, astmą oskrzelową, POChP, rozstrzeniami oskrzeli i przewlekłym zapaleniem oskrzeli);

^ Pi*IM: 4/1 033; Pi*MM2Oberburg: 1/1 033; c.922G>T: 1/1 033.

Dane z rejestru chorych na AAT

Od 2010 r. w Polsce realizowany jest program badań przesiewowych obejmujący pacjentów z obstrukcyjnymi chorobami płuc, celowany na wykrycie osób z wrodzonym niedoborem AAT, który jak wydaje się może dostarczyć najpełniejszych danych epidemiologicznych. Schemat diagnostyczny wykorzystywany w tym badaniu został zaadaptowany z wytycznych polskich opisanych w publikacji *Chorostowska-Wynimko 2010*. Pomiedzy 2010 a 2014 r. przeanalizowano 2 525 próbek – wyniki tych analiz przedstawiono w poniższej tabeli (stan na dzień 31 grudnia 2014 r.) (*Chorostowska-Wynimko 2015a*).

Tabela 56. Charakterystyka demograficzna chorych włączonych do polskiego rejestru osób z niedoborem AAT – stan na XII.2014 r. (*Chorostowska-Wynimko 2015a*).

| Fenotyp | N (%) | Mężczyźni (%) | Wiek (SD) [lata] | Odsetek niepalących | Stężenie AAT w osoczu (SD) [mg/dl] | FEV ₁ /FVC (SD) [%] |
|------------|-----------------------|---------------|------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| ZZ | 36 (65%) | 67% | 49,4 (14,5) | 22% | 24,9 (7,5) | 45 (20) |
| FM | 9 (16,4%) | 44% | 59,1 (20,1) | 65% | 154 (25,7) | 55 (25) |
| IM | 5 (9,1%) | 80% | 59,7 (10,2) | 45% | 210 (104,6) | 49 (24) |
| SZ | 3 (5,5%) | 67% | 25 | 33% | 59,8 (8,4) | 63 (15) |
| MZ Bristol | 1 (1,8%) [^] | 100% | 78 | 0% | 117 | 36 |
| MX | 1 (1,8%) [^] | 0% | 58 | 100% | 175 | 73 |

[^] wartość przedstawiona w publikacji (0,2%) została skorygowana na 1,8% (=1/55).

W populacji chorych z niedoborem AAT najczęściej występującym fenotypem jest Pi*ZZ – 65%, drugim w kolejności pod względem częstości występowania jest fenotyp Pi*FM – 16%, a następnie Pi*IM (u 9%) oraz Pi*SZ (u 5%). Najrzadziej występują fenotypy Pi*MZ Bristol oraz Pi*MX.

Dane dotyczące liczby rozpoznanych przypadków wrodzonego niedoboru AAT w populacji Polski zostały zidentyfikowane w dwóch prezentacjach: *Chorostowska-Wynimko 2015*, oraz *Chorostowska-Wynimko 2015c* oraz w publikacji pełno tekstowej *Chorostowska-Wynimko 2015a*. Ponieważ praca *Chorostowska-Wynimko 2015c* zawiera najnowsze zidentyfikowane dane (stan na IX.2015 r.) poniżej przedstawiono informacje z tej publikacji.

Tabela 57. Liczba chorych włączonych do polskiego rejestru osób z niedoborem AAT w ramach badań przesiewowych w latach 2009-2015 – stan na IX.2015 r. (*Chorostowska-Wynimko 2015c*).

| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | IX.2015 |
|--|------|------|-------|-------|-------|-------|---------|
| Skumulowana liczba osób przebadanych pod kątem niedoboru AAT | 230 | 698 | 1 189 | 1 361 | 1 760 | 2 592 | 2 984 |
| Roczna liczba osób przebadanych pod kątem niedoboru AAT | 230 | 468 | 491 | 172 | 399 | 832 | 392 |
| Skumulowana liczba chorych z niedoborem AAT | 2 | 12 | 22 | 27 | 40 | 57 | 67 |
| Roczna liczba chorych z niedoborem AAT | 2 | 10 | 10 | 5 | 13 | 17 | 10 |

Od początku trwania programu badań przesiewowych w populacji chorych z obstrukcyjnymi chorobami płuc w Polsce przebadano łącznie 2 984 pacjentów (rocznie od 172 w 2012 r. do 832 w 2014 r.), z czego rocznie diagnozowane jest od 2 w 2009 r. do 17 w 2017 r. przypadków niedoborów AAT. Według ostatnich dostępnych danych z września 2015 roku w Polsce zdiagnozowanych jest łącznie 67 pacjentów z wrodzonym niedoborem AAT. Pani prof. dr hab. Halina Batura-Gabryel w analizie weryfikacyjnej dla leku Prolastin zwraca uwagę, że w Polsce nie ma pełnego rejestru chorych (*AWA Prolastin 2017*).

18.3 Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji chorych z wrodzonym niedoborem AAT

Wrodzony niedobór AAT jest chorobą o podłożu genetycznym, w związku z czym wyniki epidemiologicznych badań przesiewowych przeprowadzonych w różnych grupach wiekowych nie powinny dawać odmiennych wyników. Dlatego w celu oszacowania częstości występowania alleli niedoborowych Pi*Z oraz Pi*S zestawiono wyniki z badań *Kaczor 2007* oraz *Chorostowska- Wynimko 2014a*. Badanie *Kaczor 2007* obejmowało populację 859 dorosłych mieszkańców Krakowa, natomiast populację docelową badania *Chorostowska-*

Wynimko 2014a stanowiły dzieci urodzone w okresie od września 2011 roku do października 2013 roku w czterech centrach medycznych na terenie województwa mazowieckiego, łącznie 4 984 noworodków. Poza tym w obydwu badaniach identyfikację najczęściej występujących mutacji w genie AAT przeprowadzono metodą *real-time PCR*. Zastosowana przez autorów tych badań metodyka pracy wykorzystuje najnowsze techniki analizy genetycznej.

Tabela 58. Częstość występowania głównych genotypów zawierających allele deficytowe Pi*Z oraz Pi*S z badań *Kaczor 2007* oraz *Chorostowska-Wynimko 2014a*.

| Źródło | Liczebność populacji | Liczba chorych z Pi*Z | | Częstość występowania | | Częstość występowania oszacowana na podstawie prawa Hardy'ego-Weinberga | |
|---|----------------------|-----------------------|------|-----------------------|--------|---|---------|
| | | Pi*S | Pi*Z | Pi*S | Pi*Z | Pi*S | Pi*Z |
| <i>Kaczor 2007</i> | 859 | 30 | 18 | 0,0175 | 0,0105 | - | - |
| <i>Chorostowska- Wynimko 2014a</i> | 4 984 | 106 | 115 | 0,0106 | 0,0115 | - | - |
| <i>Kaczor 2007 × Chorostowska-Wynimko 2014a</i> | 5843 | 136 | 133 | 0,0116 | 0,0114 | 0,00026 | 0,00013 |

Częstość występowania fenotypu Pi*ZZ w populacji ogólnej Polski oszacowana na podstawie prawa Hardy'ego-Weinberga wynosi 0,13:1 000. Liczebność chorych z wrodzonym niedoborem AAT stanowi iloczyn częstości występowania fenotypu Pi*ZZ oraz liczebności populacji Polski. Aktualna liczebność populacji polskiej została zaczerpnięta z danych Głównego Urzędu Statystycznego.

Tabela 59. Oszacowanie epidemiologiczne liczby chorych kwalifikujących się do programu leczenia ludzką alfa1-proteinazą z fenotypem Pi*ZZ.

| Ludność Polski w 2020 roku | Częstość występowania fenotypu Pi*ZZ | Liczba chorych kwalifikujących się do programu leczenia ludzką alfa1-proteinazą |
|----------------------------|--------------------------------------|---|
| 38 370 562 | 0,00013 | 4 970 |

Według oszacowania własnego liczba chorych z niedoborem AAT z fenotypem Pi*ZZ wynosi 4 970 osób w Polsce.

18.4 Wyniki badania ankietowego

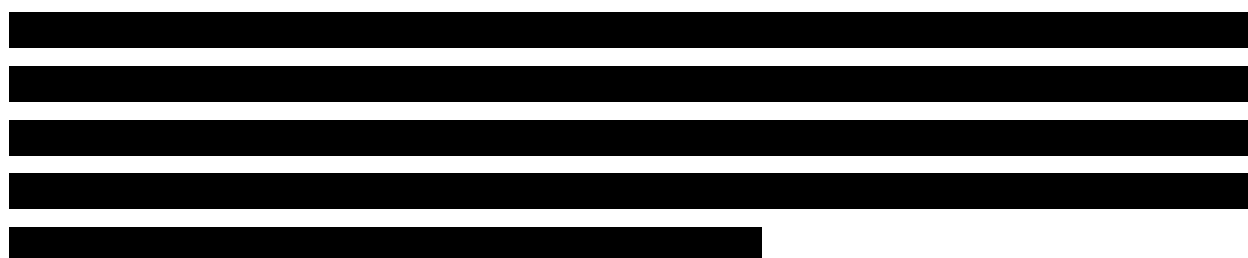


Tabela 60. Wyniki badania ankietowego

| Nr | Pytanie | Odpowiedź |
|----|------------|------------|
| 1 | [Redacted] | [Redacted] |
| 2 | [Redacted] | [Redacted] |
| 3 | [Redacted] | [Redacted] |
| 4 | [Redacted] | [Redacted] |
| 5 | [Redacted] | [Redacted] |
| 6 | [Redacted] | [Redacted] |
| 7 | [Redacted] | [Redacted] |
| 8 | [Redacted] | [Redacted] |
| 9 | [Redacted] | [Redacted] |
| 10 | [Redacted] | [Redacted] |
| 11 | [Redacted] | [Redacted] |
| 12 | [Redacted] | [Redacted] |
| 13 | [Redacted] | [Redacted] |
| 14 | [Redacted] | [Redacted] |
| 15 | [Redacted] | [Redacted] |
| 16 | [Redacted] | [Redacted] |
| 17 | [Redacted] | [Redacted] |

18.5 Oszacowanie strat leku (z ang. *wastage*)

Tabela 61. Rozkład masy ciała w populacji chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny (badanie RAPID).

| Dawka leku z uwzględnieniem <i>wastage</i> | Masa ciała | | Udział chorych * | |
|--|------------|------------|------------------|-------------|
| | minimalna | maksymalna | skumulowany | skorygowany |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██ | ██ | ██ | ██ |

* rozkład normalny masy ciała chorych oszacowany na podstawie średniej masy ciała z badania RAPID równej ████████

18.6 Ceny badań diagnostycznych

Tabela 63. Koszt badania tomografii komputerowej (NFZ 182/2019).

| kod zakresu świadczeń | zakresy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych | kod świadczenia | wykaz świadczeń w ramach zakresu | wartość punktowa świadczenia |
|-----------------------|---|-----------------|---|------------------------------|
| 02.7220.072.02 | badania tomografii komputerowej (TK) | 5.03.00.0000071 | TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym | 320 |

Tabela 64. Średni koszt badań diagnostycznych na podstawie wybranych cenników badań.

| Nazwa badania | Świadczeniodawca | Wycena [zł] |
|--|--|--------------|
| stężenie A1AT | Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie | 45,00 |
| | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 30,00 |
| | Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu | 28,00 |
| | Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie | 65,00 |
| | NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim | 65,00 |
| | Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie | 19,00 |
| | Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie | 56,00 |
| | Średnia | 44,00 |
| Spirometria z próbą rozkurczową (test odwracalności obturacji) | Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie | 90,00 |
| | Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze | 75,00 |
| | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 75,00 |
| | Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie | 80,00 |
| | Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu | 80,00 |
| | Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu | 35,00 |
| | Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie | 100,00 |
| Średnia | 76,43 | |
| Dyfuzja (pojemność dyfuzyjna płuc) | Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie | 100,00 |
| | Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze | 210,00 |
| | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 100,00 |
| | Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie | 150,00 |
| | Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu | 100,00 |
| Średnia | 132,00 | |
| Badanie anty-HAV IgM | Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie | 41,00 |
| | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 45,00 |

| Nazwa badania | Świadczeniodawca | Wycena [zł] |
|------------------------------|--|--------------|
| | Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie | 70,00 |
| | NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim | 70,00 |
| | Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie | 45,00 |
| | Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie | 67,00 |
| | Szpital Powiatowy w Jarocinie | 20,00 |
| | Średnia | 51,14 |
| | Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie | 36,00 |
| | Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze | 36,00 |
| | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 35,00 |
| | Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu | 26,00 |
| Przeciwciała anty HBs | Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie | 40,00 |
| | NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim | 40,00 |
| | Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie | 35,00 |
| | Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie | 30,00 |
| | Szpital Powiatowy w Jarocinie | 47,00 |
| | Średnia | 36,11 |
| | Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie | 40,00 |
| | Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze | 30,00 |
| | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 40,00 |
| | Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu | 29,00 |
| Przeciwciała anty HCV | Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie | 35,00 |
| | NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim | 35,00 |
| | Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie | 35,00 |
| | Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie | 40,00 |
| | Średnia | 35,50 |
| | Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie | 40,00 |
| | Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze | 35,00 |
| | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 35,00 |
| HIV ag/Ab | Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie | 30,00 |
| | NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim | 30,00 |
| | Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie | 44,00 |
| | Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie | 45,00 |
| | Szpital Powiatowy w Jarocinie | 51,00 |

| Nazwa badania | Świadczeniodawca | Wycena [zł] |
|--------------------------------------|--|---------------|
| | Średnia | 38,75 |
| Immunoglobuliny IgA | Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze | 22,00 |
| | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 20,00 |
| | Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu | 25,00 |
| | Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie | 43,00 |
| | NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim | 45,00 |
| | Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie | 30,00 |
| | Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie | 23,00 |
| | Szpital Powiatowy w Jarocinie | 14,00 |
| | Średnia | 27,75 |
| Bodypletyzmografia | Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu | 120,00 |
| | Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie | 150,00 |
| | Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu | 56,00 |
| | Średnia | 108,67 |
| Alfa1-antytrypsyna- genotypowanie | Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie | 400,00 |
| | NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim | 400,00 |
| | Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie | 199,00 |
| | Szpital Powiatowy w Jarocinie | 428,00 |
| | Średnia | 356,75 |

18.1 Ceny leków immunosupresyjnych

Tabela 65. Ceny leków immunosupresyjnych (MZ 21/10/2021).

| Opakowanie | Ilość mg w opakowaniu | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta / opak. | Koszt za mg – NFZ + pacjent | Koszt za mg – NFZ | Koszt za mg – pacjent |
|---|-----------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|
| Prednizon | | | | | | |
| Encorton, tabl., 1 mg x 20 tabl | 20 | 8,20 | 8,20 | 0,4100 zł | 0,0000 zł | 0,4100 zł |
| Encorton, tabl., 10 mg x 20 tabl. | 200 | 20,34 | 11,70 | 0,1017 zł | 0,0432 zł | 0,0585 zł |
| Encorton, tabl., 20 mg x 20 tabl. | 400 | 27,95 | 8,54 | 0,0699 zł | 0,0485 zł | 0,0214 zł |
| Encorton, tabl., 5 mg x 100 tabl [^] | 500 | 29,60 | 5,33 | 0,0592 zł | 0,0485 zł | 0,0107 zł |
| Encorton, tabl., 5 mg x 20 tabl. | 100 | 12,09 | 9,37 | 0,1209 zł | 0,0272 zł | 0,0937 zł |

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

| Opakowanie | Ilość mg w opakowaniu | Cena detaliczna | Odpłatność pacjenta / opak. | Koszt za mg – NFZ + pacjent | Koszt za mg – NFZ | Koszt za mg – pacjent |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|
| Azatiopryna | | | | | | |
| Azathioprine VIS 50 mg, 50 tabl. | 1500 | 18,50 | 5,42 | 0,0123 zł | 0,0087 zł | 0,0036 zł |
| Azathioprine VIS 50 mg, 30 tabl. | 2500 | 29,02 | 5,09 | 0,0116 zł | 0,0096 zł | 0,0020 zł |
| Imuran 50 mg, 100 tabl.^ | 5000 | 54,26 | 3,56 | 0,0109 zł | 0,0101 zł | 0,0007 zł |
| Cyklosporyna | | | | | | |
| Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg | 5000,00 | 268,46 | 3,54 | 0,0537 zł | 0,0530 zł | 0,0007 zł |
| Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg | 1250,00 | 67,13 | 3,30 | 0,0537 zł | 0,0511 zł | 0,0026 zł |
| Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg | 2500,00 | 134,06 | 3,20 | 0,0536 zł | 0,0523 zł | 0,0013 zł |
| Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg | 5000,00 | 268,53 | 3,61 | 0,0537 zł | 0,0530 zł | 0,0007 zł |
| Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml^ | 5000,00 | 310,64 | 3,20 | 0,0621 zł | 0,0615 zł | 0,0006 zł |
| Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg | 1250,00 | 67,13 | 3,30 | 0,0537 zł | 0,0511 zł | 0,0026 zł |
| Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg^ | 2500,00 | 134,06 | 3,20 | 0,0536 zł | 0,0523 zł | 0,0013 zł |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg | 600,00 | 55,86 | 26,89 | 0,0931 zł | 0,0483 zł | 0,0448 zł |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg | 5000,00 | 280,98 | 16,06 | 0,0562 zł | 0,0530 zł | 0,0032 zł |
| Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml | 5000,00 | 355,89 | 48,45 | 0,0712 zł | 0,0615 zł | 0,0097 zł |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg | 1250,00 | 76,05 | 12,22 | 0,0608 zł | 0,0511 zł | 0,0098 zł |
| Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg | 2500,00 | 145,39 | 14,53 | 0,0582 zł | 0,0523 zł | 0,0058 zł |

^ preparat lekowy będący podstawą limitu.

18.2 Rozkład udziałów chorych wg stanów zdrowia

Tabela 66. Rozkład udziału pacjentów wg stanów zdrowotnych uwzględnionych w analizie ekonomicznej w ciągu 3 lat (*Respreeza® AE 2021*).

| Stan zdrowotny | BSC | | | Respreeza® + BSC | | |
|--|--------|--------|--------|------------------|--------|--------|
| | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 |
| FEV1 > 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej | 3,53% | 0,00% | 0,00% | 5,08% | 2,54% | 1,75% |
| FEV1 > 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej | 18,71% | 23,57% | 21,07% | 20,01% | 26,61% | 24,96% |
| FEV1 > 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej | 14,41% | 7,09% | 4,59% | 12,82% | 4,99% | 4,10% |
| FEV1 30-50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej | 5,09% | 1,21% | 0,29% | 6,35% | 4,12% | 3,64% |
| FEV1 30- 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej | 30,90% | 25,27% | 21,05% | 36,28% | 37,88% | 35,95% |
| FEV1 30- 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej | 21,79% | 27,07% | 27,57% | 14,56% | 10,07% | 7,88% |
| FEV1 < 30%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej | 0,17% | 0,38% | 0,39% | 0,36% | 1,00% | 1,53% |
| FEV1 < 30%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej | 2,08% | 5,69% | 8,30% | 3,07% | 8,93% | 14,11% |
| FEV1 <30%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej | 2,17% | 6,60% | 10,77% | 0,94% | 2,53% | 3,65% |
| Przeszczepienie płuca – pierwszy rok | 0,00% | 0,26% | 0,73% | 0,00% | 0,26% | 0,74% |
| Przeszczepienie płuca – kolejny rok | 0,00% | 0,00% | 0,21% | 0,00% | 0,00% | 0,21% |

18.3 Średnie koszty leczenia objawowego i przeszczepienia płuc

Tabela 67. Średnie koszty leczenia objawowego i przeszczepienia płuca przyjęte w analizie.

| | Koszt leczenia rozedmy płuc | | Przeszczepienie płuca | |
|---|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|------------------|
| | BSC | Respreeza® + BSC | BSC | Respreeza® + BSC |
| Średnie roczne koszty¹ | | | | |
| Rok 1 | 4 283,72 zł | 4 279,58 zł | ■ | ■ |
| Rok 2 | 4 632,89 zł | 4 626,07 zł | ■ | ■ |
| Rok 3 | 4 860,74 zł | 4 900,58 zł | ■ | ■ |
| Średnie koszty przyjęte w analizie | | | | |
| Rok 1 | 4 592,45 zł ² | 4 279,58 zł | ■ | ■ |
| Kontynuacja leczenia | 4 592,45 zł ² | 4 763,33 zł ³ | ■ | ■ |

Respreeza®
(ludzka alfa1-antytrypsyna)

w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny

- ¹ roczne koszty leczenia objawowego oraz koszty związane z przeszczepieniem płuca obliczono na podstawie rozkładu udziału pacjentów wg stanów zdrowotnych z modelu ekonomicznego w ciągu 3 lat (zob. Tabela 66);
- ² koszt oszacowany jako średnia z kosztów w 1, 2 i 3 roku;
- ³ koszt oszacowany jako średnia z kosztów w 2 i 3 roku.

18.1 Koszty związane z programem lekowym – uwzględnienie śmiertelności pacjentów

Tabela 68. Korekta kosztów programu lekowego o śmiertelność.

| | Skumulowany odsetek zgonów | Roczna śmiertelność | Koszt Respreeza | | Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia | Koszt podania leku i monitorowania leczenia |
|-------|----------------------------|---------------------|-----------------|---------------|---|---|
| | | | Z RSS | Bez RSS | | |
| Rok 1 | 0,54% | 0,54% | 340 110,37 zł | 446 579,70 zł | 2 672,81 zł | 932,46 zł |
| Rok 2 | 1,08% | 0,54% | 342 296,59 zł | 449 450,31 zł | 0,00 zł | 933,11 zł |
| Rok 3 | 1,47% | 0,40% | | | | |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Respreeza® (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy)..... | 18 |
| Tabela 2. Liczebność chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego..... | 24 |
| Tabela 3. Liczebność chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających podstawowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego z FEV1 w zakresie 30-70%..... | 25 |
| Tabela 4. Liczebność populacji docelowej chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego..... | 26 |
| Tabela 5. Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana..... | 28 |
| Tabela 6. Liczba pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana..... | 28 |
| Tabela 7. Udziały rynkowe w scenariuszu istniejącym..... | 28 |
| Tabela 8. Udziały rynkowe w scenariuszu nowym (wariant podstawowy)..... | 29 |
| Tabela 9. Udziały rynkowe w scenariuszu nowym (warianty skrajne)..... | 29 |
| Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Respreeza® (1000 mg, 4000 mg, 5000 mg.)..... | 31 |
| Tabela 11. Cena produktu Respreeza® w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych (bez RSS)..... | 31 |
| Tabela 12. Cena produktu Respreeza® z uwzględnieniem proponowanego RSS..... | 32 |
| Tabela 13. Roczny koszt terapii lekiem Respreeza® (z RSS/ bez RSS)..... | 33 |
| Tabela 14. Wycena świadczenia w celu podania leku świadczeniobiorcom – inicjacja leczenia (NFZ 167/2021)..... | 34 |
| Tabela 15. Wycena świadczenia w celu wydania leku świadczeniobiorcom – kontynuacja leczenia (NFZ 167/2021)..... | 35 |
| Tabela 16. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie..... | 37 |
| Tabela 17. Koszty leczenia rozedmy płuc..... | 38 |
| Tabela 18. Średni koszt leczenia rozedmy płuc..... | 39 |
| Tabela 19. Koszt jednostkowy procedury przeszczepienia płuc (NFZ 55/2021)..... | 39 |
| Tabela 20. Średni koszt przeszczepienia płuc – pierwszy rok (Poltransplant 2019, Poltransplant 2020, NFZ 55/2021)..... | 40 |
| Tabela 21. Dawkowanie leków immunosupresyjnych przyjęte w analizie..... | 40 |
| Tabela 22. Koszt za 1 mg leków immunosupresyjnych - PPP (MZ 21/10/2021)..... | 41 |
| Tabela 23. Roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej (PPP)..... | 41 |
| Tabela 24. Koszt bronchoskopii (NFZ 129/2021)..... | 41 |
| Tabela 25. Koszt wizyty kontrolnej bez bronchoskopii (NFZ 129/2021)..... | 42 |
| Tabela 26. Koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie..... | 42 |
| Tabela 27. Roczny koszt leczenia pacjenta po przeszczepieniu płuca (PPP)..... | 42 |
| Tabela 28. Średni koszt przeszczepienia płuc ¹ | 43 |
| Tabela 29. Koszty roczne przyjęte w analizie wpływu na budżet..... | 43 |

| | |
|---|----|
| Tabela 30. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej. | 44 |
| Tabela 31. Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. | 46 |
| Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet wariant podstawowy, z RSS. | 48 |
| Tabela 33. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, z RSS. | 49 |
| Tabela 34. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Respreeza® w scenariuszu nowym - wariant podstawowy..... | 50 |
| Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant podstawowy, bez RSS..... | 50 |
| Tabela 36. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant podstawowy, bez RSS..... | 51 |
| Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, z RSS..... | 52 |
| Tabela 38. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, z RSS. | 53 |
| Tabela 39. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Respreeza® w scenariuszu nowym – wariant minimalny. | 54 |
| Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant minimalny, bez RSS..... | 54 |
| Tabela 41. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant minimalny, bez RSS. | 55 |
| Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, z RSS..... | 56 |
| Tabela 43. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, z RSS..... | 57 |
| Tabela 44. Prognozowana liczba zrefundowanych opakowań Respreeza® w scenariuszu nowym – wariant maksymalny. | 58 |
| Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant maksymalny, bez RSS. | 58 |
| Tabela 46. Wyniki analizy inkrementalnej z uwzględnieniem szczegółowej struktury wydatków – wariant maksymalny, bez RSS. | 59 |
| Tabela 47. Zestawienie wariantów analizy wrażliwości..... | 60 |
| Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości; z uwzględnieniem RSS. | 62 |
| Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości; bez uwzględnienia RSS. | 63 |
| Tabela 50. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu leczniczego Respreeza..... | 65 |
| Tabela 51. Autorzy analizy ekonomicznej. | 70 |
| Tabela 52. Częstość występowania alleli Pi*S i Pi*Z w populacji ogólnej w Polsce. | 71 |
| Tabela 53. Częstość występowanie głównych genotypów AAT w Polsce w populacji ogólnej. | 72 |

| | |
|---|----|
| Tabela 54. Częstość występowania alleli Pi*S i Pi*Z w populacji chorych z chorobami układu oddechowego w Polsce. | 74 |
| Tabela 55. Częstość występowanie głównych genotypów AAT w Polsce wśród pacjentów z chorobami układu oddechowego | 74 |
| Tabela 56. Charakterystyka demograficzna chorych włączonych do polskiego rejestru osób z niedoborem AAT – stan na XII.2014 r. (<i>Chorostowska-Wynimko 2015a</i>). | 75 |
| Tabela 57. Liczba chorych włączonych do polskiego rejestru osób z niedoborem AAT w ramach badań przesiewowych w latach 2009-2015 – stan na IX.2015 r. (<i>Chorostowska-Wynimko 2015c</i>). | 76 |
| Tabela 58. Częstość występowania głównych genotypów zawierających allele deficytowe Pi*Z oraz Pi*S z badań <i>Kaczor 2007</i> oraz <i>Chorostowska-Wynimko 2014a</i> | 77 |
| Tabela 59. Oszacowanie epidemiologiczne liczby chorych kwalifikujących się do programu leczenia ludzką alfa1-proteinazą z fenotypem Pi*ZZ. | 77 |
| Tabela 60. Wyniki badania ankietowego..... | 78 |
| Tabela 61. Rozkład masy ciała w populacji chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny (badanie RAPID). | 79 |
| Tabela 62. Rozkład zużycia opakowań leku Respreeza. | 80 |
| Tabela 63. Koszt badania tomografii komputerowej (<i>NFZ 182/2019</i>). | 81 |
| Tabela 64. Średni koszt badań diagnostycznych na podstawie wybranych cenników badań..... | 81 |
| Tabela 65. Ceny leków immunosupresyjnych (<i>MZ 21/10/2021</i>). | 83 |
| Tabela 66. Rozkład udziału pacjentów wg stanów zdrowotnych uwzględnionych w analizie ekonomicznej w ciągu 3 lat (<i>Respreeza® AE 2021</i>). | 85 |
| Tabela 67. Średnie koszty leczenia objawowego i przeszczepienia płuca przyjęte w analizie. | 85 |
| Tabela 68. Korekta kosztów programu lekowego o śmiertelność. | 86 |

Spis wykresów

| | |
|---|----|
| Wykres 1. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant podstawowy, z RSS. | 49 |
| Wykres 2. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant podstawowy, bez RSS. | 51 |
| Wykres 3. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant minimalny, z RSS. | 53 |
| Wykres 4. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant minimalny, bez RSS. | 55 |
| Wykres 5. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant maksymalny, z RSS. | 57 |
| Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na budżet - wariant maksymalny, bez RSS. | 59 |

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- ATS/ERS 2003** American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J. Respir Crit Care Med.*, 2003, 1: 818-900.
- AWA Prolastin 2017** Prolastin, inhibitor alfa1-proteinazy, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, EAN 5909990048090 w ramach programu lekowego: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0). Analiza weryfikacyjna.
Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-m2-2017/855-materialy-2017/4912-042-2017-z.c>
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- Blanco 2006** Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated number and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of α 1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J.* 2006, 27: 77 – 84.
- Chapman 2015** Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Jul 25;386(9991):360-8.
- Chorostowska-Wynimko 2010** Chorostowska-Wynimko J, Niżankowska-Mogilnicka E, Bukała A, Górecka D, Kulus M, Kuca P, Roszkowski-Śliż K, Sanak M, Socha P, Śliwiński P. Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78,(5): 348–355.
- Chorostowska-Wynimko 2012** Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Popławska B, Borszewska-Kornacka M. The incidence of alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency alleles in population of Central Poland — preliminary results from newborn screening. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80, 5: 450–453.
- Chorostowska-Wynimko 2014a** Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Popławska B, Borszewska-Kornacka M. The incidence of alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency alleles in Polish population – results from the ongoing newborn screening.
- Chorostowska-Wynimko 2014b** Chorostowska-Wynimko J, Kubincova A, Yanev N, Ulmeanu R, Struniawski R, Pobeha P, Kyuchukov N. The incidence of severe alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency alleles in COPD patients – preliminary results from Central Eastern European AAT NETWORK,
- Chorostowska-Wynimko 2015** Chorostowska-Wynimko J. Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 40–45.
- Chorostowska-Wynimko 2015a** Chorostowska-Wynimko J, Struniawski R, Sliwinski P, Wajda B, Czjkowska-Malinowska M. The National Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Registry in Poland. *COPD* 2015; 12(S1): 22 – 26.
- Chorostowska-Wynimko 2015b** Chorostowska-Wynimko J. Alpha-1 Global 2015 Patient Congress. Dostępne online pod adresem: <http://www.alpha-1global.org/Portals/0/PatientCongress/2015/Presentations/Joanna-Chorostowska.pdf> Data ostatniego dostępu: 18 maja 2020 r.
- Chorostowska-Wynimko 2015c** Chorostowska-Wynimko J. AATD screening and registry in Poland. Department of Genetics and Clinical Immunology National Institute of Tuberculosis and Lung Diseases Warsaw, Poland, 2015

- ChPL Equoral** EQUORAL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_25_50_100_kapsulki.pdf.
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- ChPL Imuran** Imuran - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Imuran_tabl_powl_50_mg_2778.pdf
http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Imuran_tabl_powl_50_mg_2778.pdf
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- ChPL Respreeza** 20/08/2015 Respreeza® - EMEA/H/C/002739 --. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 16 września 2015 r. Dostępne online pod adresem: <http://www.ema.europa.eu/>
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- De Serres 2002** de Serres FJ. Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. Chest. 2002 Nov;122(5):1818-29. doi: 10.1378/chest.122.5.1818. PMID: 12426287.
- De Serres 2012** de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of α 1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. Ther Adv Respir Dis. 2012 Oct;6(5):277-95. doi: 10.1177/1753465812457113. Epub 2012 Aug 29. PMID: 22933512.
- Duk 2016** European Medicines Agency. Summary of opinion1 (initial authorisation). Respreeza® (human alpha1-proteinase inhibitor). EMA/CHMP/76738/2015. 25 June 2015
- Durlik 2011** Durlik M, Rowiński W. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Warszawa 2011.
- GINA 2021** 2021 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention
- GUS CPI 2020** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- Horváth 2018** Horváth I, Canotilho M, Chlumský J, Chorostowska-Wynimko J, Corda L, Derom E, Ficker JH, Kneussl M, Miravittles M, Sucena M, Thabut G, Turner AM, van 't Wout E, McElvaney NG. Diagnosis and management of α 1-antitrypsin deficiency in Europe: an expert survey. ERJ Open Res. 2019 Feb; 5(1): 00171-2018.
- Kaczor 2007** Kaczor MP, Sanak M, Libura-Twardowska M, Szczeklik A. The prevalence of alpha1-antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. Respiratory Medicine 2007; 101, 2520–2525.
- Kaczor 2007b** Kaczor MP, Sanak M, Szczeklik A. Molecular diagnostics of α 1-antitrypsin deficiency. Expert Opin Med Diagn. 2007 Oct;1(2):253-65. doi: 10.1517/17530059.1.2.253
- Kaczor 2012** Kaczor MP, Sanak M, Szczeklik A. Wytyczne rozpoznania i leczenia niedoborów α 1-antytrypsyny (inhibitora proteaz 1) w świetle stanowiska American Thoracic Society i European Respiratory Society. Medycyna Praktyczna – Pneumologia; 2012; 2: 3-28.
- Kowalska 1994** Kowalska A, Rujner J. Polymorphism locus PI (alpha-1-antitrypsin) of residents in Poznan province. Pol. Tyg. Lek. 1994; 49: 195- 197.
- Kowalska 1995** Kowalska A, Rujner J, Titenko-Holland NV, Pilacik B. Alpha-1-antitrypsin subtypes in Polish newborns. Hum. Hered. 1995;45:351–354.
- Kuca 2015** Kuca J., Chorostowska-Wynimko J. Alpha1-antitrypsin deficiency – misconceptions about an important clinical problem. Family Medicine & Primary Care Review 2015; 17, 3: 237–242

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 08/01/2021** 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.
- MZ 21/10/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
- NFZ 167/2021** Zarządzenie Nr 167/2021/DGL 12-10-2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- NFZ 129/2021** Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ z dnia 09-07-2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 182/2019** Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ z dnia 31-12-2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 55/2021** Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ z dnia 31-03-2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NICE 2018** NICE. Highly Specialised Technology Evaluation. Human alpha1-proteinase inhibitor for treating emphysema [ID856]. Evaluation Report. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10017/documents/committee-papers> Data ostatniego dostępu: 08.09.2021
- Opolska 1974** Opolska B. [Studies on the occurrence of PI system phenotypes in the population of Southern Poland]. Przegl Lek 1974;31:851-4.
- Pierzchała 2020** Pierzchała W, Niżankowska-Mogilnicka E, Mejza F. Choroby układu oddechowego. W Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, 2020: 666-679.
- Pilacik 1988** Pilacik B. Rare alpha 1-antitrypsin phenotypes in the Polish population and the problems associated with their detection. Polski Tygodnik Lekarski (Warszawa) 1988; 43: 814–817.
- Poltransplant 2019** Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant - Biuletyn Informacyjny, nr 2 (28), lipiec 2019; ISSN 1428-0825.
- Poltransplant 2020** Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant - Biuletyn Informacyjny, nr 1 (29), 2020; ISSN 1428-0825.
- Popławska 2013** Popławska B, Janciauskiene S, Chorostowska-Wynimko J. Genetyczne warianty alfa1-antytrypsyny — klasyfikacja i znaczenie kliniczne. Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81(1): 45–54.
- Quinn 2020** Quinn M, Ellis P, Pye A, Turner AM. Obstacles to Early Diagnosis and Treatment of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Perspectives. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:1243-1255.
- Ranes 2005** Raney J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. Semin Respir Crit Care Med. 2005 Apr;26(2):154-66.
- Respreeza® AE 2021** ██████████ Respreeza® w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0, Kraków 2021.

- Respreeza® APD 2021** [REDACTED] Respreeza® w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Stoller 2004** Stoller JK, Aboussouan LS. alpha1-Antitrypsin deficiency 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. Thorax. 2004 Aug;59(8):708-12.
- Szczeklik 1974** Szczeklik AB, Turowska B, Gzerniawska-Mysik B, Opolska B, Nizankowska E. Serum alpha-1 antitrypsin in bronchial asthma. Am Rev Respir Dis 1974; 109: 487–490.
- Titenko-Holland 1992** Titenko-Holland NV, Kowalska A. Alpha-1-antitrypsin (PI) subtypes in Russians and Poles. Hum-Hered 1992; 42: 384–386.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Walter 1992** Walter H, Danker-Hopfe H, Lemmermann M, Lorenz M. Investigations on the variability of four genetic serum protein markers in Poland. Morphol. Anthropol. 1992;79:203–214.