



**Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w
długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u
pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej
kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego**

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA



Kraków, maj 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy wpływu na system ochrony zdrowia	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	10
2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	10
2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA.....	12
2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY	15
2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY.....	15
2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY	16
2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI	18
2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE.....	33
2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU.....	33
2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM	43
2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	44
3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET	50
3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO.....	50
3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY	50
3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	53
4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW	58
5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE	59
6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH	59
7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE	59
8. OGRANICZENIA ANALIZY	61
9. Dyskusja	62
10. WNIOSKI KOŃCOWE	63
11. Bibliografia	64
12. SPIS TABEL	69
13. SPIS RYSUNKÓW	70
14. WYNIKI BIA DLA POSZCZEGÓLNYCH POPULACJI	70
15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	73

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza terapia wspomagająca
CESD	ang. <i>Cholesteryl Ester Storage Disease</i> ; Choroba spichrzania estrów cholesterolu
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
ERT	ang. <i>Enzyme replacement therapy</i> ; Enzymatyczna terapia zastępcza
LAL-D	ang. <i>Lysosomal acid lipase Deficiency</i> ; Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i/lub Ministerstwo Zdrowia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
SA	Sebelipaza alfa
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WD	ang. <i>Wolman Disease</i> ; Choroba Wolmana

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik [osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet]) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *Lysosomal acid lipase Deficiency; LAL-D*), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (P). Z uwagi na stopień intensyfikacji opieki medycznej oraz tempo progresji choroby w opracowaniu uwzględniono dwie populacje chorych: pacjentów z wczesną postacią LAL-D manifestującą się w wieku niemowlęcym, do ukończenia 6 miesiąca życia (chorobą Wolmana, ang. *Wolman Disease, WD*) oraz pacjentów z późną postacią LAL-D manifestującą się w późniejszym okresie (choroba spichrzania estrów cholesterolu; ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease; CESD*);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, SA) w dawkach uwzględnionych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej, zgodnych z Charakterystyka Produktu Leczniczego [57] (WD: 3 mg/kg m.c. raz w tygodniu z intensyfikacją dawki do poziomu 5 mg/kg m.c. raz w tygodniu u 50% pacjentów po 1 miesiącu terapii; CESD: 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie z możliwością intensyfikacji dawki do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie u 16,7% zgodnie z wynikami badania ARISE) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów najlepszego dostępnego leczenia (BSC, ang. *Best Available Therapy*), tj. schematu nieuwzględniającego leczenia przyczynowego z wykorzystaniem sebelipazy alfa, obejmującego standardową opiekę medyczną dostępną dla pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie tempa progresji zmian chorobowych wątroby i związanych z nimi konsekwencji w postaci wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy), konieczności transplantacji wątroby i przedwczesnego zgonu. Dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności świadczą o wpływie wnioskowanej technologii na punkty końcowe będące surogatami [41]. Niemniej jednak charakter analizowanego schorzenia (rzadkie, dotyczące kilkunastu do kilkudziesięciu chorych w Polsce) oraz charakter wnioskowanej technologii (dostarczenie do organizmu brakującego enzymu, którego aktywność została potwierdzona poprawą parametrów funkcji i aktywności wątroby) pozwala przypuszczać, że efekty wnioskowanej technologii przełożą się na twarde punkty końcowe. Dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (np. przedłużenie życia pacjentów z szybko postępującą chorobą, tj. WD określone w ramach porównania z historyczną kohortą pacjentów [78]) oraz często występujący przedwczesny zgon wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (długość życia pacjentów z CESD wynosząca między 30 a 40 lat [77]) pozwala wiarygodnie przypuszczać, że efektem wnioskowanej technologii wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (CESD) będzie przedłużenie życia. W analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);
- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania sebelipazy alfa ze środków publicznych) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Tym samym zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania sebelipazy alfa. W opracowaniu uwzględniono najlepsze dostępne leczenie (BSC) jako schemat, który będzie zastępowany w przypadku refundacji wnioskowanej technologii. Przyjęto, że wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym będą poddawani BSC.

[redacted]
[redacted] oraz proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS) [redacted]
[redacted]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (brak alternatywy terapeutycznej dla wnioskowanej technologii; brak refundacji jakiegokolwiek leku wśród pacjentów z analizowanej populacji). Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii; różnica pomiędzy tymi wariantami dotyczyła kosztu sebelipazy alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu. Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie średniego kosztu leków szpitalnych w Polsce w 2024 roku [86] oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- informacji dotyczących liczby chorych, odsetka chorych prawidłowo zdiagnozowanych uzyskanych od ekspertów klinicznych z Polski, które są przedstawione w materiałach do zlecenia AOTMiT oceniającego wnioskowaną technologię w 2021 roku [56];
- opublikowanych informacji wskazujących, że do 2013 roku w Polsce zdiagnozowano tylko 19 pacjentów z późną LAL-D, w tym aż 12 pacjentów zdiagnozowanych w Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki IPIN [40], [56];
- dostępnych wskaźników epidemiologicznych dotyczących LAL-D na świecie, z preferencyjnym wykorzystaniem danych europejskich lub danych z innych kontynentów, ale odnoszących się do populacji kaukaskiej [40], [56], [89];
- średniej długości życia pacjenta z LAL-D określoną w ramach uprzednio ocenianych przez AOTMiT analizach [56].

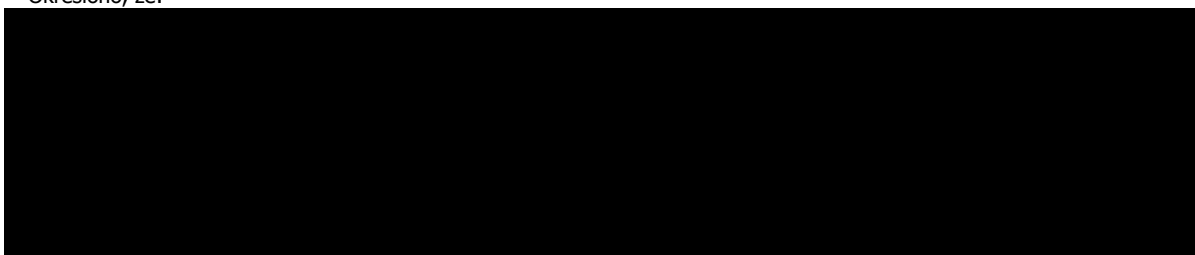
W ramach analizy podstawowej ocenę liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oparto na informacjach od ekspertów klinicznych z Polski przedstawionych w materiałach do zlecenia AOTMiT oceniającego wnioskowaną technologię w 2021 roku [56]. Wskaźniki epidemiologiczne z innych krajów [40], [56], [89] uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Na uwagę zasługuje również fakt, że liczba diagnoz wczesnej LAL-D określona na podstawie danych od ekspertów klinicznych, raportowanych w [56] znacznie przekraczała taką liczbę określoną na podstawie dostępnych wskaźników epidemiologicznych.

W pierwszej kolejności określono liczbę zachorowań na LAL-D co roku. Następnie, na podstawie określonej liczby zachorowań na LAL-D, wykorzystując średni okres przeżycia pacjenta z wczesną i późną LAL-D wynoszący odpowiednio 1 rok i 15,5 roku [56] określono liczebność populacji chorych na LAL-D żyjących w danym roku w Polsce (np. 31 pacjentów z LAL-D). Przy ocenie chorobowości LAL-D w Polsce uwzględniono w analizie podstawowej także opinie czołowych ekspertów ankietowanych przez AOTMiT [56], którzy wskazali, że w Polsce żyje od 15 do 25 pacjentów ze zdiagnozowaną LAL-D (przyjęto, że są to pacjenci z późną LAL-D).

Określone liczebności populacji docelowej (kohorty zapadalnościowej określającej liczbę zachorowań w danym roku oraz kohorty chorobowościowej określającej liczbę chorych żyjących w danym roku, w tym również chorych nowozdiagnozowanych w tym roku) następnie skorygowano o odsetek pacjentów poprawnie zdiagnozowanych określony na podstawie opinii ekspertów przedstawionej w materiałach do zlecenia AOTMiT [56].

Określono, że:



W analizie uznano, że w pierwszym roku realizacji proponowanego programu lekowego pacjenci z kohorty chorobowościowej będą mogli rozpocząć leczenie sebelipazą alfa, a w drugim roku – wyłącznie pacjenci z kohorty zapadalnościowej.

Mając na uwadze komentarze analityków AOTMiT w zakresie odsetka wykorzystania sebelipazy alfa wśród pacjentów z populacji docelowej [56], w ramach niniejszego opracowania przyjęto, że mniej niż 100% zdiagnozowanych pacjentów poddawanych będzie leczeniu sebelipazą alfa w przypadku jej refundacji. Wynikać to może zarówno z opóźnień w inicjalizacji programu lekowego w danym ośrodku (dotyczy roku 1 analizy) jak i skłonności pacjentów do podróżowania do ośrodków medycznych realizujących proponowany program lekowy, co przy niewielkich objawach subiektywnych u dorosłych pacjentów może być przyczyną rezygnacji z leczenia.

Ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie sebelipazą alfa w programie lekowym będzie wynosić:



Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41]. W ramach niniejszej analizy wpływu na budżet przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego wykorzystano założenia, wartości parametrów wejściowych i wyniki modeli decyzyjnych szczegółowo opisanych na etapie Analizy ekonomicznej [122].

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych, jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



WYNIKI I WNIOSKI

W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii leczenie sebelipazą alfa rozpocznie odpowiednio (wartości zaokrąglone):



Włączanie pacjentów zostało równomiernie rozłożone w roku z dokładnością do 1 miesiąca.

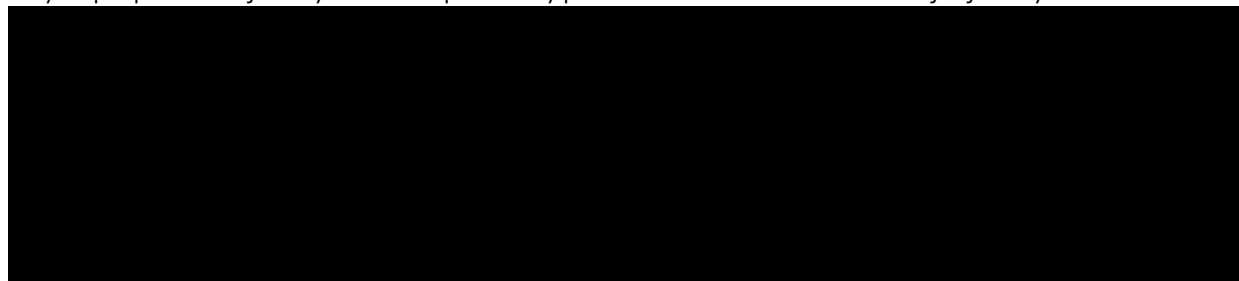
Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:

- przy pominięciu RSS:
 - 25 771 852 PLN (maksymalny zakres: 11 076 414 PLN – 41 166 658 PLN) w 1. roku;
 - 51 862 008 PLN (maksymalny zakres: 23 026 593 PLN – 82 412 075 PLN) w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.



Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa w leczeniu LAL-D [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierocego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Przeprowadzone w Analizie ekonomicznej [122] modelowanie, wykorzystujące racjonalne założenia i wartości parametrów przyjęte na podstawie dostępnych dowodów naukowych odnośnie skuteczności wnioskowanej technologii w leczeniu LAL-D, pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Stosowanie jednego zarejestrowanego leku w leczeniu LAL-D (sebelipazy alfa) powodowało co najmniej kilkukrotne przedłużenie życia pacjenta z LAL-D, istotnie zmniejszając ryzyko przedwczesnego zgonu wśród tych pacjentów.

Analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie sebelipazą alfa pacjentów z wczesną postacią LAL-D co najmniej 15-krotnie przedłużyło dalsze oczekiwane przeżycie tych pacjentów (średnia długość życia określona na poziomie 4,46 roku w grupie SA vs 0,30 roku w grupie BSC w horyzoncie czasowym 6 lat [122]), co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [41]. Dodatkowo określono, że stosowanie sebelipazy

alfa wśród pacjentów z późną postacią LAL-D powoduje znaczną redukcję tempa progresji zmian chorobowych wątroby, co przekłada się na obniżenie ryzyka wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) i związaną z nimi konieczność przeprowadzenia przeszczepu wątroby i/lub wystąpienia przedwczesnego zgonu (długość dalszego życia wynosząca 65,94 roku w grupie leczonej sebelipazą alfa vs 27,57 roku w grupie BSC w horyzoncie czasowym 90 lat [122]).

Analiza ekonomiczna [122] wykazała, że stosowanie sebelipazy alfa będzie wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności przekraczającym przyjęty próg opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Refundacja wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia standardowego kryterium opłacalności (inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności przekraczają próg opłacalności [122]), stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Udostępnienie pacjentom z LAL-D sebelipazy alfa, czyli leku sierociego nieposiadającego żadnej alternatywy terapeutycznej, pozwoli zwiększyć wyniki zdrowotne tej populacji chorych oraz poprawi satysfakcję pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

W ramach niniejszej analizy określono, że po objęciu refundacją leczenia sebelipazą alfa wśród około 20 pacjentów (od 9 do 32 pacjentów w ramach skrajnych scenariuszy) tylko w trakcie pierwszych dwóch lat refundacji wnioskowanej technologii jej stosowanie pozwoli uniknąć około 1 zgonu (od 0,6 do 1,7).

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania sebelipazy alfa wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ. Niemniej jednak wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego będzie niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych. Od 2. roku refundacji wzrost wydatków będzie opiewał na około 51,9 mln PLN rocznie (wariant bez RSS) lub [REDACTED] (wariant z RSS).

1. CEL ANALIZY WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego.

2. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno: efekt zdrowotny określony na podstawie badań klinicznych i punkt końcowy analizy wpływu na budżet) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *Lysosomal acid lipase Deficiency; LAL-D*), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (P). Z uwagi na stopień intensyfikacji opieki medycznej oraz tempo progresji choroby w opracowaniu uwzględniono dwie populacje chorych: pacjentów z wczesną postacią LAL-D manifestującą się w wieku niemowlęcym, do ukończenia 6 miesiąca życia (chorobą Wolmana, ang. *Wolman Disease, WD*) oraz pacjentów z późną postacią LAL-D manifestującą się w późniejszym okresie (choroba spichrzania estrów cholesterolu; ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease; CESD*);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa; SA) w dawkach uwzględnionych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej, zgodnych z Charakterystyka Produktu Leczniczego [57] (WD: 3 mg/kg m.c. raz w tygodniu z intensyfikacją dawki do poziomu 5 mg/kg m.c. raz w tygodniu u 50% pacjentów po 1 miesiącu terapii; CESD: 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie z możliwością intensyfikacji dawki do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie u 16,7% zgodnie z wynikami badania ARISE) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów najlepszego dostępnego leczenia (BSC, ang. *Best Available Therapy*), tj. schematu nieuwzględniającego leczenia przyczynowego z wykorzystaniem sebelipazy alfa, obejmującego standardową opiekę medyczną dostępną dla pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie tempa progresji zmian chorobowych wątroby i związanych z nimi konsekwencji w postaci wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy), konieczności transplantacji wątroby i przedwczesnego zgonu. Dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności świadczą o wpływie wnioskowanej technologii na punkty końcowe będące surogatami [41]. Niemniej jednak charakter analizowanego schorzenia

(rzadkie, dotyczące kilkunastu do kilkudziesięciu chorych w Polsce) oraz charakter wnioskowanej technologii (dostarczenie do organizmu brakującego enzymu, którego aktywność została potwierdzona poprawą parametrów funkcji i aktywności wątroby) pozwala przypuszczać, że efekty wnioskowanej technologii przełożą się na twarde punkty końcowe. Dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (np. przedłużenie życia pacjentów z szybko postępującą chorobą, tj. WD określone w ramach porównania z historyczną kohortą pacjentów [78]) oraz często występujący przedwczesny zgon wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (długość życia pacjentów z CESD wynosząca między 30 a 40 lat [77]) pozwala wiarygodnie przypuszczać, że efektem wnioskowanej technologii wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (CESD) będzie przedłużenie życia. W analizie uwzględniono jedynie konsekwencje kosztowe różnicy w efektywności klinicznej porównywanych interwencji (O);

- wyniki niniejszej analizy wpływu na budżet zaprezentowano w ujęciu wszystkich pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku pod postacią: liczebności populacji pacjentów, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 Rozporządzenia [3], aktualnych wydatków na leczenie pacjentów z analizowanej populacji oraz prognozowanych wydatków na 2 lata realizacji proponowanego programu lekowego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych) ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak finansowania ze środków publicznych stosowania wnioskowanej technologii wśród chorych na LAL-D) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”; por. rozdział 2.4.).

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny zakresu wpływu refundacji ceny ocenianego produktu na budżet płatnika publicznego i liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej i sumaryczne zużycie zasobów medycznych zarówno w ramach scenariusza istniejącego, jak i scenariusza nowego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet wykorzystano wartości parametrów, założenia i wyniki modelu decyzyjnego, szczegółowo opisanego na etapie Analizy ekonomicznej [122].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. Różnica pomiędzy tymi wariantami dotyczyła kosztu sebelipazy alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Przeprowadzona analiza wpływu na system ochrony zdrowia decyzji dotyczącej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. OCENIANA TECHNOLOGIA I SPOSÓB JEJ FINANSOWANIA

Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma® (1 fiolka 20 mg sebelipazy alfa) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające jego stosowanie wśród pacjentów z LAL-D [37], [40].

Wnioskowana technologia zarejestrowana jest wyłącznie do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [57] i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

Uznano, że refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

Wnioskowana technologia ma status leku sierociego i nie posiada żadnej alternatywy medycznej w leczeniu pacjentów z LAL-D. W chwili obecnej nie są refundowane żadne technologie lekowe zarejestrowane do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [37].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

[REDACTED] proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme; RSS*) [REDACTED]

Podstawowe informacje na temat wnioskowanej technologii i proponowanego sposobu jej finansowania ze środków publicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.

Aspekt	Wartość
Wnioskowana technologia	
Nazwa handlowa	Kanuma®
Substancja czynna	<i>Sebelipazum alfa</i>
Kod ATC	A16AB14 [33]
Data pozwolenia dopuszczenia do obrotu	28 sierpnia 2015 (EU/1/15/1033/001)
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania	20 mg (1 fiol. 10 ml, 2 mg/ml)
Kod(y) GTIN	05391527744375
DDD	Brak [33]
Kategoria dostępności leku	Rpz
Sugerowany sposób finansowania	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego (art. 6 ust 1 pkt 2 ustawy [30])
Grupa limitowa	Nowa, osobna grupa limitowa
Poziom odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatny (art. 14 ustawy [30])
Proponowane ceny zbytu netto	[REDACTED]
Sposób kalkulacji limitu finansowania	Limit wyznaczany przez Kanuma® 20MG

Aspekt	Wartość
Proponowany RSS	

Zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii obejmuje:

- w leczeniu wczesnej postaci LAL-D: dawkę początkową wynoszącą 1 mg/kg m.c. lub 3 mg/kg m.c. co tydzień, z eskalacją dawki w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi do 3 mg/kg m.c. co tydzień lub 5 mg/kg m.c. co tydzień;
- w leczeniu późnej postaci LAL-D: dawkę początkową wynoszącą 1 mg/kg m.c. co dwa tygodnie, z eskalacją dawki w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi do 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie [57].

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie sebelipazy alfa wynoszące:

- w leczeniu wczesnej postaci LAL-D: 3 mg/kg m.c. raz w tygodniu z eskalacją dawki do poziomu 5 mg/kg m.c. raz w tygodniu u 50% pacjentów po 1 miesiącu terapii (tj. uwzględniono zintensyfikowane dawkowanie SA wynoszące 3 lub 5 mg/kg m.c. u wszystkich pacjentów);
- w leczeniu późnej postaci LAL-D: 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie z możliwością intensyfikacji dawki do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie u 16,7% zgodnie z wynikami badania ARISE.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono rozliczanie wykorzystanej części fiołki wnioskowanej technologii zgodnie z zasadami realizacji programów lekowych, testując w analizie wrażliwości uwzględnienie kosztu niewykorzystanej części fiołki (zaokrągloną w górę do pełnych fiołek dawkę na jedno podanie).

Wszystkie wyniki analizy ekonomicznej [122] uwzględnione w BIA przedstawiono w rozdziale 2.7.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.2. PERSPEKTYWA ANALIZY

Analizowany problem decyzyjny dotyczył objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny dla produktu leczniczego Kanuma® w ramach części B „*Leki stosowane w ramach programów lekowych*” Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [40] (por. rozdział 2.1.).

Proponowany sposób refundacji nie uwzględnia współpłacenia świadczeniobiorcy [30].

Co więcej, w ramach analizy ekonomicznej dla rozważanego problemu decyzyjnego [122] nie zidentyfikowano kategorii kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływających na wynik.

Mając powyższe na uwadze, zgodnie z Wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, opublikowanymi przez AOTMiT [1], niniejsza analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); NFZ oraz Ministerstwo Zdrowia).

2.3. HORYZONT CZASOWY ANALIZY

W analizie wpływu na budżet dokonuje się oceny wpływu danej technologii medycznej na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej w czasie kilku lat następujących po podjęciu decyzji o finansowaniu ze środków publicznych nowej technologii, zazwyczaj do ustalenia się równowagi na rynku lub co najmniej w ciągu pierwszych 2 lat od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych [1].

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Punkt początkowy niniejszej analizy obejmuje pierwszy rok, w którym będzie możliwe stosowanie refundowanego produktu leczniczego Kanuma® w ramach scenariusza nowego (przy założeniu pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dotyczącej objęcia refundacją wnioskowanej technologii).

Można przypuszczać, że ze względu na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji oraz indywidualne dostosowanie ich aktualnej terapii wynikające z braku skutecznego standardu leczenia, moment stabilizacji analizowanego rynku powinien wystąpić szybko. Co więcej ze względu na niski wskaźnik zachorowania na LAL-D, przy ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego najwyższy wpływ będą mieli pacjenci z kohorty chorobowości rozpoczynający leczenie. Oczekiwane jest, że w pierwszych latach realizacji programu lekowego zostanie do niego włączonych znacznie więcej pacjentów niż w kolejnych latach jego funkcjonowania (w kolejnych latach założono włączenie tylko pacjentów zdiagnozowanych w danym roku; por. rozdział 2.5.). Tym samym stabilizacji wydatków z budżetu płatnika publicznego na refundację wnioskowanej technologii można oczekiwać już od drugiego roku refundacji.

Mając powyższe na uwadze horyzont czasowy analizy wpływu na budżet został określony na poziomie 2 lat. Jest to zgodne z Wytycznymi HTA stwierdzającymi, że horyzont ten powinien wynosić co najmniej 2 lata [1].

Zasadność przyjęcia okresu 2-letniego potwierdzają informacje w art. 11. ust. 3 pkt. 3 Ustawy o refundacji [30] świadczące, iż pozytywne rozpatrzenie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny dla produktu Kanuma®, stosowanego w analizowanym wskazaniu, będzie obowiązywać przez okres 2 lat po wydaniu decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Na podstawie przedstawionych powyżej aspektów, w ramach analizy wpływu na budżet refundacji ceny produktu leczniczego Kanuma® w analizowanym wskazaniu przeprowadzono symulację wysokości nakładów finansowych z jednorocznego budżetu płatnika publicznego. Przeprowadzono ocenę konsekwencji finansowych dla kolejnych lat obserwacji w odniesieniu do porównywanych ze sobą możliwych scenariuszy („nowy scenariusz” vs „scenariusz istniejący”) w okresie 2 pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, przy corocznej ocenie wydatków z budżetu płatnika publicznego i założeniu inicjalizacji proponowanego programu lekowego na początku 2025 roku.

2.4. SCENARIUSZE PORÓWNYWANE I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY

W ramach analizy porównano nakłady finansowe z perspektywy płatnika publicznego ponoszone w ramach opieki nad pacjentkami z analizowanej populacji w przypadku braku działań mających na celu rozszerzenie dostępu do wnioskowanej technologii (*status quo*, „scenariusz istniejący”; brak

finansowania ze środków publicznych stosowania sebelipazy alfa wśród chorych z LAL-D) oraz wysokość tych nakładów w sytuacji finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych („nowy scenariusz”).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w ujęciu wszystkich pacjentów z LAL-D, którzy w wyniku inicjalizacji proponowanego programu lekowego będą korzystać z wnioskowanej technologii w danym roku w Polsce (por. rozdział 2.5.1.). Uwzględniono wszystkie różniące koszty bezpośrednie medyczne w okresie podawania porównywanych technologii oraz po jego zakończeniu (od włączenia do obserwacji do końca horyzontu czasowego BIA).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Tym samym zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania sebelipazy alfa. W opracowaniu uwzględniono najlepsze dostępne leczenie (BSC) jako schemat, który będzie zastępowany w przypadku refundacji wnioskowanej technologii. Przyjęto, że wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym będą poddawani BSC.

W nowym scenariuszu założono stosowanie sebelipazy alfa w miejsce BSC.

Zgodnie z założeniami Analizy ekonomicznej [122] w opracowaniu uwzględniono możliwość wystąpienia różnicy między stosowaniem wnioskowanej technologii a komparatorem w zakresie efektów zdrowotnych. W opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Uwzględniono wyniki modeli Analizy ekonomicznej [122] pod postacią rocznego kosztu lub zużycia zasobu medycznego, będącego konsekwencją różnicy w skuteczności porównywanych interwencji.

W ramach niniejszej analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiono:

- liczebność populacji, o której mowa w §6 ust. 1 i 2 rozporządzenia [3] (por. rozdział 2.5.);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 4 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „scenariusz istniejący”, *status quo*);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję

o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, zgodnie z §6 ust. 5 rozporządzenia [3] (prognoza opisana jako „nowy scenariusz”);

- oszacowanie różnicy między ww. prognozami, zgodnie z §6 ust. 6 rozporządzenia [3],
- zgodnie z §6 ust. 7 rozporządzenia [3], przedstawiono również prognozy i różnice w ich wartościach dla dwóch skrajnych scenariuszy wielkości populacji docelowej (warianty opisane jako minimalny i maksymalny).

W ramach niniejszej analizy podjęto również próbę oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje, zgodnie z §6 ust. 3 rozporządzenia [3].

2.5. CHARAKTERYSTYKA I LICZEBNOŚĆ ANALIZOWANEJ POPULACJI

2.5.1. CHARAKTERYSTYKA ANALIZOWANEJ POPULACJI

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Kanuma® obejmuje stosowanie stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach zarejestrowanego wskazania. Z uwagi na stopień intensyfikacji opieki medycznej, dawkowanie wnioskowanej technologii oraz tempo progresji choroby w opracowaniu uwzględniono dwie populacje chorych:

- pacjentów z wczesną postacią LAL-D manifestującą się w wieku niemowlęcym, do ukończenia 6 miesiąca życia (chorobą Wolmana, ang. *Wolman Disease*, WD) oraz
- pacjentów z późną postacią LAL-D manifestującą się w późniejszym okresie (choroba spichrzania estrów cholesterolu; ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease*; CESD).

W opracowaniu wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [122]. Oznacza to, że uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami tych modeli.

Uwzględniono dane dotyczące uczestników badań rejestracyjnych dla wnioskowanej technologii oraz informacje dotyczące naturalnego przebiegu LAL-D, tj. badań LAL-CL06, LAL-CL02 (ARISE), Bernstein 2013 [75] i Burton 2015 [80].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii.

Dodatkowo mając na uwadze charakter proponowanego porozumienia podziału ryzyka, w analizie wyodrębniono również populację dorosłych pacjentów. W horyzoncie czasowym niniejszej analizy (2 lata) niewielu pacjentów z pediatryczną postacią LAL-D, rozpoczynających leczenie sebelipazą alfa, osiągnie wiek dorosły (niemowlęta z wczesną LAL-D lub dzieci z późną LAL-D w średnim wieku 11 lat), ale dorośli mogą być obecni w populacji pacjentów z późną LAL-D. Odsetek dorosłych określono na podstawie informacji od wnioskodawcy (50%; analiza podstawowa) oraz struktury uczestników badania ARISE (71,2%; analiza wrażliwości).

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji [122].

	Wczesna LAL-D	Późna LAL-D
Masa ciała, kg	Zależna od wieku masa ciała określona na podstawie funkcji wielomianu stopnia III dopasowanego do danych pacjentów z badań LAL-CL03, LALD-CL08 i LAL-CL02 (ARISE) w wieku od 0 do 20 lat oraz średniej masy ciała osób z populacji generalnej Anglii w 2020 roku pomniejszonej o 18,2% zgodnie z wynikami zestawienia mas ciała chorych i osób z populacji generalnej w wieku 13 – 15 lat – szczegóły w rozdziale 2.3. Analizy ekonomicznej [122]	
Wiek, pełne lata	0 lat	Dzieci: 11 lat; dorośli: 28 lat wg struktury pacjentów włączonych do badania ARISE
Odsetek płci męskiej	52,6% wg struktury uczestników badań LAL-CL03 i LAL-CL08	
Odsetek populacji <18 r.ż.	100%	50%

Uwzględnione informacje na temat masy ciała pacjenta z LAL-D przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Masa ciała pacjenta z LAL-D wg założeń analizy ekonomicznej [122].

Wiek, lata ukończone	Masa ciała, kg
0	9,9 (analiza podstawowa, WD, pierwsze 12 miesięcy leczenia)
1	9,8 (analiza podstawowa, WD, kolejne 12 miesięcy leczenia)
2	10,5
3	12,1
4	14,3
5	17,2
6	20,6
7	24,4
8	28,6
9	32,9
10	37,3
11	41,8 (analiza podstawowa, CESD dzieci, pierwsze 12 miesięcy leczenia)
12	46,1 (analiza podstawowa, CESD dzieci, kolejne 12 miesięcy leczenia)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Wiek, lata ukończone	Masa ciała, kg
13	50,3
14	54,2
15	57,7
16	60,6
17	63,0
18	64,8
19	65,7
20	65,7
25-34 lat	65,0 (analiza podstawowa, CESD dorośli, pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz analiza podstawowa, CESD dorośli, kolejne 12 miesięcy leczenia)
35-44 lat	66,2
45-54 lat	67,6
55-64 lat	66,5
65-74 lat	65,4
75+ lat	60,5

W opracowaniu uwzględniono otwartą populację pacjentów – obserwacji poddawano zagregowaną grupę pacjentów od potencjalnego momentu zastosowania pierwszej dawki wnioskowanej technologii w horyzoncie czasowym analizy do zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy.

Nie poddawano obserwacji każdego pacjenta osobno, gdyż brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających przeprowadzenie tego typu analizy.

W pierwszej kolejności oceniono rozpowszechnienie stanu klinicznego wskazanego we wniosku każdego roku (liczbę pacjentów mogących rozpocząć leczenie z wykorzystaniem wnioskowanej technologii każdego roku) i następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu danych wejściowych i wyników modeli Analizy ekonomicznej [122]. Odrębnie analizowano wyłącznie koszty związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii (liczba zużytych mg sebelipazy alfa, liczba podań leku i okres obecności w programie w danym roku), ale wykorzystano identyczne założenia i wartości parametrów jak w przypadku Analizy ekonomicznej [122].

W pozostałych przypadkach wykorzystano wyniki modeli Analizy ekonomicznej [122] pod postacią rocznego zużycia zasobów lub kosztu przypadającego na pacjenta rozpoczynającą leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji.

2.5.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI

W ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono trzy warianty oceny liczebności populacji docelowej: wariant najbardziej prawdopodobny, wariant minimalny i wariant maksymalny.

Przy ocenie skrajnych wariantów uwzględniono zakres niepewności parametrów wpływających na liczebność populacji docelowej, zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i scenariusza nowego.

Przeprowadzono ocenę liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy uwzględnieniu:

- informacji dotyczących liczby chorych, odsetka chorych prawidłowo zdiagnozowanych uzyskanych od ekspertów klinicznych z Polski, które są przedstawione w materiałach do zlecenia AOTMiT oceniającego wnioskowaną technologię w 2021 roku [56];
- opublikowanych informacji wskazujących, że do 2013 roku w Polsce zdiagnozowano tylko 19 pacjentów z późną LAL-D, w tym aż 12 pacjentów zdiagnozowanych w Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki IPIN [40], [56];
- dostępnych wskaźników epidemiologicznych dotyczących LAL-D na świecie, z preferencyjnym wykorzystaniem danych europejskich lub danych z innych kontynentów, ale odnoszących się do populacji kaukaskiej [40], [56], [89];
- średniej długości życia pacjenta z LAL-D określoną w ramach uprzednio ocenianych przez AOTMiT analizach [56].

Mając na uwadze niskie rozpowszechnienie analizowanego stanu klinicznego w Polsce i na świecie, w ramach kalkulacji liczebności populacji pacjentów z LAL-D nie stosowano zaokrągleń do liczb całkowitych; uzyskane tym sposobem liczby pacjentów (np. 0,5 pacjenta na rok) tylko pozornie są niezachwytliwe. Tak przedstawione dane powinny być interpretowane z uwzględnieniem czynnika dotyczącego okresu obserwacji. W takiej interpretacji, przykładowa liczba 0,5 pacjenta na rok oznacza identyfikację 1 pacjenta na okres 2 lat. Brakuje wiarygodnych informacji umożliwiających precyzyjne określenie momentu diagnozy czy urodzenia pacjenta z LAL-D i na tej podstawie zaplanowano niniejszą BIA z pominięciem zaokrągleń do liczb całkowitych. Uwzględnienie zaokrągleń ograniczałoby wiarygodność analizy i zazwyczaj zawyżałoby liczebność populacji docelowej poprzez pominięcie niepewności dotyczącej momentu diagnozy pacjenta z LAL-D. W analizowanym przykładzie oznacza to przyjęcie 0,5 pacjenta każdego roku horyzontu czasowego BIA w miejsce założenia, że każdego roku zdiagnozowanych zostanie po 1 pacjencie (w przypadku zaokrąglenia liczby 0,5 pacjenta do 1). Należy się spodziewać, że w praktyce liczba 0,5 powinna być interpretowana jako diagnoza 1 pacjenta w 1. lub 2. roku horyzontu czasowego BIA (nie każdego roku po 1 pacjencie jak wynikałoby to z zaokrąglonych wartości).

2.5.2.1. LICZEBNOŚĆ POPULACJI PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ STOSOWANA LUB JEST AKTUALNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 ROZPORZĄDZENIA [3])

2.5.2.1.1. POPULACJA OBEJMUJĄCA WSZYSTKICH PACJENTÓW, U KTÓRYCH WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA MOŻE BYĆ ZASTOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. A ROZPORZĄDZENIA [3])

Brakuje wiarygodnych i precyzyjnych danych epidemiologicznych umożliwiających określenie rzeczywistego rozpowszechnienia analizowanego stanu klinicznego w Polsce i na świecie. Dostępnych jest kilka opublikowanych wskaźników zapadalności lub chorobowości LAL-D, niemniej jednak wszystkie określone są z uwzględnieniem szeregu ograniczeń wynikających z reprezentatywności próby. Tutaj najwyższą zmiennością cechują się wskaźniki epidemiologiczne obliczone na podstawie materiału genetycznego, które albo mogą nie być skorelowane z symptomatyczną chorobą (np. dane z badań przesiewowych uwzględniających każdą mutację genu kodującego LAL) albo mogą uwzględniać wyłącznie symptomatyczne, poprawnie zdiagnozowane przypadki chorych na LAL-D. Należy także zwrócić uwagę na skalę rozbieżności pomiędzy zidentyfikowanymi wskaźnikami epidemiologicznymi, (np. zapadalność raportowana od 1:1 000 000 do 1:40 000, w tym od 1:1 000 000 do 1:100 000 w przypadku wczesnej LAL-D).

O skali rozbieżności w dostępnych danych epidemiologicznych może świadczyć fakt, że dostępne dane dotyczące Niemiec wskazują na występowanie późnej LAL-D u 25 osób na 1 mln urodzeń [89] (co w Polsce przy 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43] daje około 7,6 chorych rocznie, przy założeniu stałej liczby urodzeń w standardowym okresie przeżycia osoby z populacji generalnej). Wskaźnik chorobowości określony na podstawie ww. wskaźnika zapadalności (25 osób na 1 mln urodzeń) został określony na poziomie 6 chorych na 1 mln osób z populacji generalnej (co przy liczebności populacji generalnej Polski w 2023 na poziomie 37 766 327 osób [58] daje 227 pacjentów). Niemniej jednak wykorzystując alternatywne metody konwersji wskaźników epidemiologicznych (np. zapadalność roczna x liczba lat średniej długości życia chorego, tj. 15,5 roku = chorobowość [56]) można określić, że chorobowość na poziomie 227 pacjentów może oznaczać zapadalność na poziomie 14,6 pacjenta rocznie, czyli wartość w przybliżeniu dwukrotnie wyższą od tej określonej na podstawie wskaźnika zapadalności (około 7,6 chorych rocznie).

Dane epidemiologiczne LAL-D w Polsce są bardzo ograniczone. Informacje na temat liczebności pacjentów z LAL-D ograniczone są praktycznie wyłącznie do opinii ekspertów klinicznych obejmujących opieką tych pacjentów (łącznie z informacją, że do 2013 roku w Polsce zdiagnozowano tylko 19

pacjentów z późną LAL-D, w tym aż 12 pacjentów zdiagnozowanych w Pracowni Metabolicznej Zakładu Genetyki IPIN [40], [56]).

Tym samym w ramach analizy podstawowej ocenę liczebności populacji docelowej dla wnioskowanej technologii oparto na informacjach od ekspertów klinicznych z Polski przedstawionych w materiałach do zlecenia AOTMiT oceniającego wnioskowaną technologię w 2021 roku [56].

Wskaźniki epidemiologiczne z innych krajów [40], [56], [89] uwzględniono w ramach analizy wrażliwości. Na uwagę zasługuje, że wskaźniki epidemiologiczne dotyczące całej LAL-D traktowano w ramach tych wariantów jako wskaźniki dotyczące późnej LAL-D. Uproszczone tym samym obliczenia, nieznacznie zawyżając liczbę pacjentów z późną LAL-D o liczbę pacjentów z wczesną LAL-D.

Na uwagę zasługuje również fakt, że liczba diagnoz wczesnej LAL-D określona na podstawie danych od ekspertów klinicznych, raportowanych w [56] znacznie przekraczała tę liczbę określoną na podstawie dostępnych wskaźników epidemiologicznych.

W pierwszej kolejności określono liczbę zachorowań na LAL-D co roku. W tym celu uwzględniono opinie ekspertów raportowane w [56] (dotyczy pacjentów zdiagnozowanych i niezdiagnozowanych) oraz opublikowane wskaźniki epidemiologiczne (w większości były to tzw. „*birth prevalence*”, czyli liczby zachorowań w danej kohorcie urodzeń*).

Następnie, na podstawie określonej liczby zachorowań na LAL-D, wykorzystując średni okres przeżycia pacjenta z wczesną i późną LAL-D wynoszący odpowiednio 1 rok i 15,5 roku [56] określono liczebność populacji chorych na LAL-D żyjących w danym roku w Polsce.

Określone liczebności populacji docelowej (kohorty zapadalnościowej określającej liczbę zachorowań w danym roku oraz kohorty chorobowościowej określającej liczbę chorych żyjących w danym roku, w tym również chorych nowozdiagnozowanych w tym roku) następnie skorygowano o odsetek pacjentów poprawnie zdiagnozowanych, określony na podstawie opinii ekspertów przedstawionej w [56].

Pomimo zmniejszającej się liczby urodzeń w Polsce oraz zmniejszającej się liczebności populacji Polski, konserwatywnie przyjęto stałą chorobowość i stałą zapadalność na LAL-D każdego roku horyzontu czasowego niniejszej analizy.

* Więcej informacji np. w:

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf

Eksperti kliniczni ankietowani przez wnioskodawcę na potrzeby analiz przedkładanych AOTMIIT w 2021 roku wskazali, że:

- w przypadku wczesnej postaci choroby rozpoznaje się 1 pacjenta na kilka lat (1 ekspert) lub 1 pacjenta rocznie (2 ekspert);
- w przypadku późnej postaci choroby liczba rozpoznawanych pacjentów wynosi od 0 do 2 chorych rocznie (1 ekspert) lub od 2 do 4 chorych rocznie (2 ekspert);
- w populacji niemowląt 50% jest nieprawidłowo rozpoznawanych (błędnie diagnozuje się inne choroby). W populacji dzieci i dorosłych ten odsetek może wynosić nawet 60-70% [56].

Podawane przyczyny niskiej rozpoznawalności LAL-D to: wysoka śmiertelność chorych (pacjenci umierają bez rozpoznania), a także niewielkie objawy subiektywne (u dorosłych) które wydłużają proces diagnostyczny do nawet kilku lat.

Określone na podstawie ww. opinii ekspertów (dane przedstawione w [56]) liczby chorych z LAL-D w Polsce przedstawiono poniżej (dane typu zapadalność).

Tabela 4. Liczebność populacji chorych na LAL-D w Polsce wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę (zapadalność) [56].

Wskazanie	Ekspert 1	Ekspert 2	Średnia
Liczba prawidłowo rozpoznanych chorych			
Wczesna postać LAL-D	0,5*	1	0,75
Późna postać LAL-D	1	3	2
Liczba nieprawidłowo rozpoznanych chorych			
Wczesna postać LAL-D	0,50	1	0,75
Późna postać LAL-D	1,86	2	1,93
Całkowita liczba nowych chorych			
Wczesna postać LAL-D	1	2	1,50
Późna postać LAL-D	2,86	5,00	3,93

*założono, że rozpoznawany jest 1 pacjent na 2 lata na podstawie odpowiedzi, że rozpoznaje się „0-1 na kilka lat” [56]

Na podstawie ww. danych można ustalić, że co roku poprawnie diagnozowanych jest około:

- 0,75 pacjentów z wczesną LAL-D (od 0,5 do 1);
- 2 pacjentów z późną LAL-D (od 1,46 do 2,54).

Łącznie, stanowi to około **2,75 pacjentów z LAL-D** rocznie.

Konwertując ww. liczby zachorowań w roku na chorobowość (zgodnie z algorytmem opisanym w [56], tj. zapadalność x 1 rok dla wczesnej LAL-D lub 15,5 roku dla późnej LAL-D) określono, że liczba chorych żyjących w Polsce w danym roku (łącznie poprawnie zdiagnozowanych i niezdiagnozowanych) wynosi:

- 1,5 pacjentów z wczesną LAL-D (od 1 do 2);
- 60,9 pacjentów z późną LAL-D (od 44,3 do 77,5).

Średnio tylko 50% chorych z wczesną LAL-D (0,75/1,5 [56]) oraz około 51% chorych z późną LAL-D (1,93/3,93 [56]) jest prawidłowo zdiagnozowana. Oznacza to, że w danym roku w Polsce żyje około (chorobowość):

- 0,75 pacjentów z wczesną LAL-D (od 0,5 do 1);
- 31,0 pacjentów z późną LAL-D (od 22,6 do 39,4).

Łącznie chorobowość analizowanego stanu klinicznego w Polsce wynosi: **31,75 chorych (od 23,1 do 40,4)**.

Eksperti ankietowani przez AOTMiT [56] wskazali na niższe liczebności niż przedstawiono powyżej. Eksperti podali, że w Polsce:

- żyje około **15** pacjentów z LAL-D (Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej) lub **25** pacjentów z LAL-D (Prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska – Pediatra (Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”)) – **średnio 20 chorych**;
- co roku rozpoznawane są „**pojedyncze przypadki**” pacjentów z LAL-D (Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej) lub **0-1** pacjentów z LAL-D (Prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska – Pediatra (Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”)) – średnio **1 chory rocznie**.

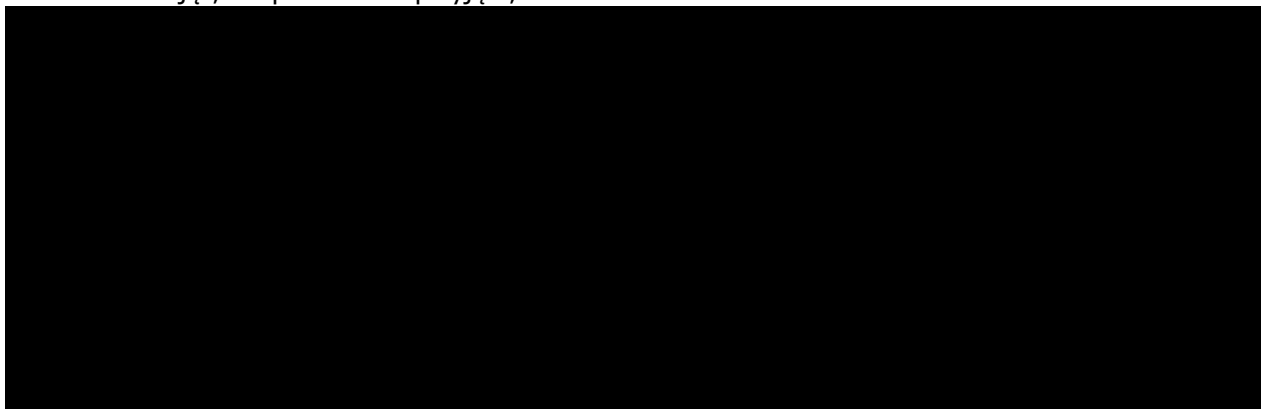
Ww. eksperci wskazywali średnio 50% wyższe liczebności chorych niż wynikały z obliczeń przeprowadzonych na podstawie opinii ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę na potrzeby uprzednio składanych analiz [56]. Niemniej jednak zakres ekspertyzy prof. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej (konsultant krajowy) oraz prof. dr hab. n. med. Anny Tyłki-Szymańskiej (główny diagnosta i ekspert kliniczny prowadzący terapię LAL-D w ośrodku skupiającym największą liczbę pacjentów z analizowanej populacji) może sugerować większą poprawność oszacowań tych ekspertów.

Na tej podstawie w analizie podstawowej liczebność kohorty chorobowościowej określono z uwzględnieniem obydwu grup ekspertów. Opinie ekspertów ankietowanych przez wnioskodawcę na potrzeby dokumentacji HTA przygotowywanej w związku z poprzednią aplikacją refundacyjną [56] uwzględniono przy ocenie chorobowości wczesnej LAL-D oraz wariantu maksymalnego chorobowości późnej LAL-D (31 pacjentów); opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję [56] uwzględniono przy ocenie wariantu prawdopodobnego i minimalnego chorobowości późnej LAL-D. Niemniej jednak w miejsce średniej z odpowiedzi ekspertów ankietowanych przez Agencję [56] w wariancie prawdopodobnym uwzględniono maksymalną wartość odpowiedzi (25 pacjentów), a w wariancie minimalnym – minimalną. W obliczeniach założono, że eksperci ankietowani przez AOTMiT [56] wskazali na chorobowość późnej LAL-D.

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Podsumowując, w opracowaniu przyjęto, że:



co jest zgodne z liczebnością populacji wg § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a rozporządzenia [3].

W analizie założono, że w pierwszym roku realizacji proponowanego programu lekowego pacjenci z kohorty chorobowościowej będą mogli rozpocząć leczenie sebelipazą alfa, a w drugim roku – wyłącznie pacjenci z kohorty zapadalnościowej.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również wskaźniki epidemiologiczne występowania LAL-D określone dla innych krajów, ale z odrzuceniem skrajnych oszacowań zapadalności późnej LAL-D, istotnie odstających od innych danych i/lub których metodologia oszacowania może budzić wątpliwości.

Uwzględniono wskaźniki zapadalności, które następnie przekonwertowano na chorobowość. W obliczeniach pominięto pacjentów niepoprawnie zdiagnozowanych (50% wczesna LAL-D; 49% późna LAL-D wg założeń analizy [56]).

Wykorzystane dane dotyczące liczby zachorowań podano poniżej.

Tabela 5. Uwzględnione dane na temat zapadalności na LAL-D.

	Parametr	typ parametru	Wartość	Liczba zachorowań w Polsce, na rok	Źródło	Informacje
CESD - odrzucono	Zapadalność	na urodzenia	1/mln	0,31 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	[56]	minimalna estymacja na podstawie dostępnych danych - poprzednia BIA
CESD – odrzucono	Zapadalność	na urodzenia	25/mln	7,63 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	cała LAL-D; [89]	Niemcy, zapadalność w całym życiu
CESD	Zapadalność	na urodzenia	2,7/mln	0,82 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	cała LAL-D; [89]	Czechy 2010, zapadalność w całym życiu - kaukaska populacja [89]
CESD	Zapadalność	na urodzenia	12/mln	3,66 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	cała LAL-D; [89]	USA 2013, zapadalność w całym życiu - kaukaska populacja [89]
CESD	Zapadalność	liczba chorych	-	3,93	[56]	opinia ekspertów - poprzednia BIA: średnia
CESD	Zapadalność	liczba chorych	-	2,86	[56]	opinia ekspertów - poprzednia BIA: minimum
CESD	Zapadalność	liczba chorych	-	5,00	[56]	opinia ekspertów - poprzednia BIA: maksimum
CESD - odrzucono	Zapadalność	na urodzenia	1:40 000	7,63 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	[40]	maksymalna estymacja na podstawie dostępnych danych
CESD	Zapadalność	na urodzenia	1:300 000	1,02 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	[40]	minimalna estymacja na podstawie dostępnych danych
CESD	Zapadalność	na urodzenia	3,45/mln	1,05 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	cała LAL-D; [89]	analiza genomów 2019- minimalna wartość
CESD	Zapadalność	na urodzenia	5,97/mln	1,82 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	cała LAL-D; [89]	analiza genomów 2019 - maksymalna wartość
CESD	Zapadalność	na urodzenia	1 : 177 452	1,72 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	cała LAL-D; [89]	meta-analiza danych genetycznych, 2019

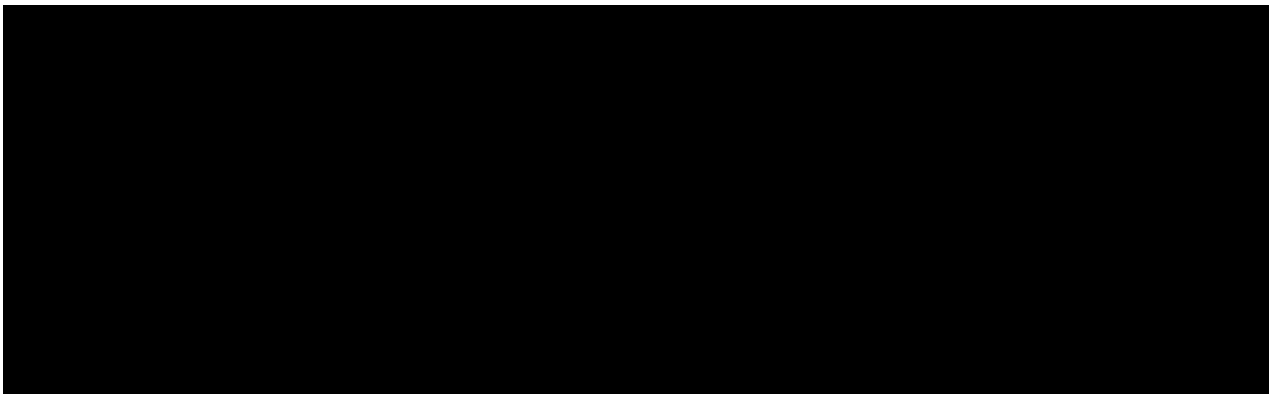
Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



	Parametr	typ parametru	Wartość	Liczba zachorowań w Polsce, na rok	Źródło	Informacje
choroba Wolmana	Zapadalność	na urodzenia	1:704 000	0,43 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	[63]	Australia, 1980-1996; uwzględniono dla 2022; PBAC
choroba Wolmana	Zapadalność	na urodzenia	1:500 000	0,61 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	[63]	maksymalna estymacja na podstawie dostępnych danych - PBAC za NICE
choroba Wolmana	Zapadalność	na urodzenia	1 : 1 000 000	0,31 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	[63]	minimalna estymacja na podstawie dostępnych danych - PBAC za NICE
choroba Wolmana	Zapadalność	na urodzenia	1:100 000	3,05 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	[56]	maksymalna estymacja na podstawie dostępnych danych
choroba Wolmana	Zapadalność	liczba chorych	-	1,50	[56]	opinia ekspertów - poprzednia BIA: średnia
choroba Wolmana	Zapadalność	liczba chorych	-	1,00	[56]	opinia ekspertów - poprzednia BIA: minimum
choroba Wolmana	Zapadalność	liczba chorych	-	2,00	[56]	opinia ekspertów - poprzednia BIA: maksimum
choroba Wolmana	Zapadalność	na urodzenia	1 : 350 000	0,87 (wskaźnik x 305,1 tys. urodzeń w 2022 roku [43])	[40]	maksymalna wartość wg opublikowanych danych - APD
CESD (teoretyczny na podstawie chorobowości) – odrzucono	chorobowość	w populacji generalnej	6 / mln	14,62 (wskaźnik x liczebności populacji generalnej Polski w 2023 na poziomie 37 766 327 osób [58]/ 15,5 roku [56])	Liczbę chorych żyjących w roku przekonwertowano na liczbę zachorowań w roku	Niemcy, estymacja na podstawie zapadalności [56]

2.5.2.1.2. POPULACJA DOCELOWA WSKAZANA WE WNIOSKU (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. B ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym wskazaniem (por. rozdział 2.5.1.), tym samym liczebność populacji przedstawiona w poprzednim rozdziale jest zgodna z liczebnością populacji według § 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b rozporządzenia [3]:



2.5.2.1.3. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA JEST OBECNIE STOSOWANA (§ 6 UST. 1 PKT. 1 LIT. C ROZPORZĄDZENIA [3])

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce, tym samym zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania sebelipazy alfa. W opracowaniu uwzględniono najlepsze dostępne leczenie (BSC) jako schemat, który będzie zastępowany w przypadku refundacji wnioskowanej technologii. Przyjęto, że wszyscy pacjenci w scenariuszu istniejącym będą poddawani BSC. Przyjęto, że wykorzystanie wnioskowanej technologii w chwili obecnej wynosi 0%. Wprawdzie pojedynczy pacjenci mogą potencjalnie uzyskać do niej dostęp w ramach 100% odpłatności czy finansowania z innych źródeł, ale ten sposób finansowania nie zapewnia długoterminowego dostępu do wnioskowanej technologii i na tej podstawie został pominięty w niniejszym opracowaniu.

2.5.2.2. LICZEBNOŚĆ POPULACJI, W KTÓREJ WNIOSKOWANA TECHNOLOGIA BĘDZIE STOSOWANA PRZY ZAŁOŻENIU, ŻE MINISTER WŁAŚCIWY DO SPRAW ZDROWIA WYDA DECYZJĘ O OBJĘCIU REFUNDACJĄ (§ 6 UST. 1 PKT 2 ROZPORZĄDZENIA [3])

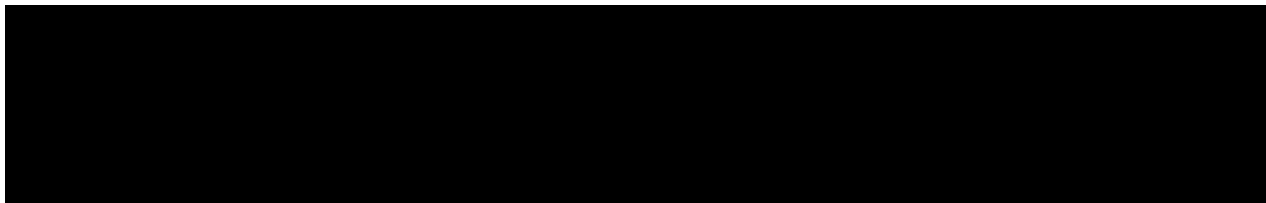
Mając na uwadze komentarze analityków AOTMiT w zakresie odsetka wykorzystania sebelipazy alfa wśród pacjentów z populacji docelowej [56], w ramach niniejszego opracowania przyjęto, że mniej niż 100% zdiagnozowanych pacjentów poddawanych będzie leczeniu sebelipazą alfa w przypadku jej

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.

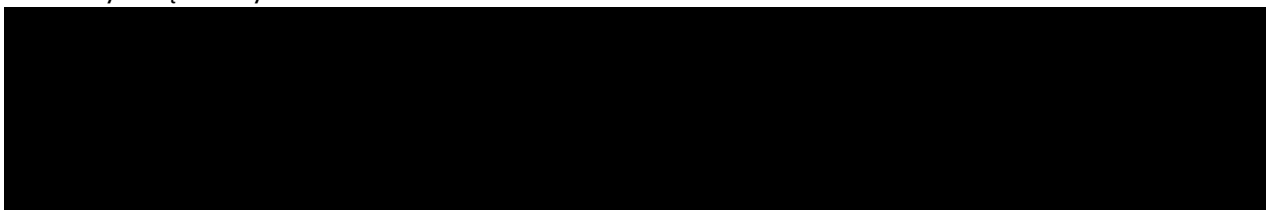


refundacji. Wynikać to może zarówno z opóźnień w inicjalizacji programu lekowego w danym ośrodku (dotyczy roku 1 analizy) jak i również skłonności pacjentów do podróżowania do ośrodków medycznych realizujących proponowany program lekowy, co przy niewielkich objawach subiektywnych u dorosłych pacjentów może być przyczyną rezygnacji z leczenia.

Na podstawie odpowiedzi ekspertów ankietowanych przez AOTMiT [56] oraz własnych założeń przyjęto, że:



Na tej podstawie ustalono, że liczba pacjentów rozpoczynających leczenie sebelipazą alfa w programie lekowym będzie wynosić:



Jest z liczebnością populacji zgodną z § 6 ust. 1 pkt. 2 rozporządzenia [3].

2.5.2.3. PODSUMOWANIE INFORMACJI NA TEMAT LICZEBNOŚCI POPULACJI

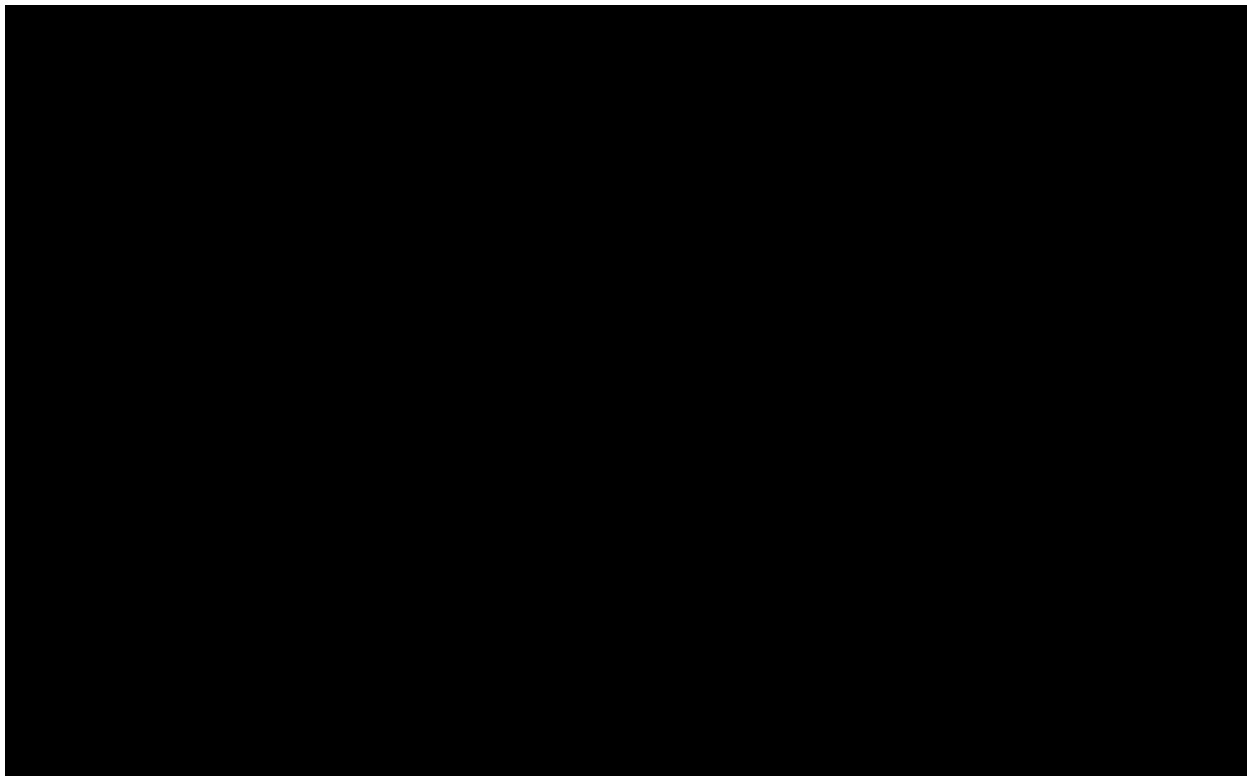
Podsumowanie informacji na temat liczebności rocznej populacji, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – liczba rozpoczynających leczenie w danym roku. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.

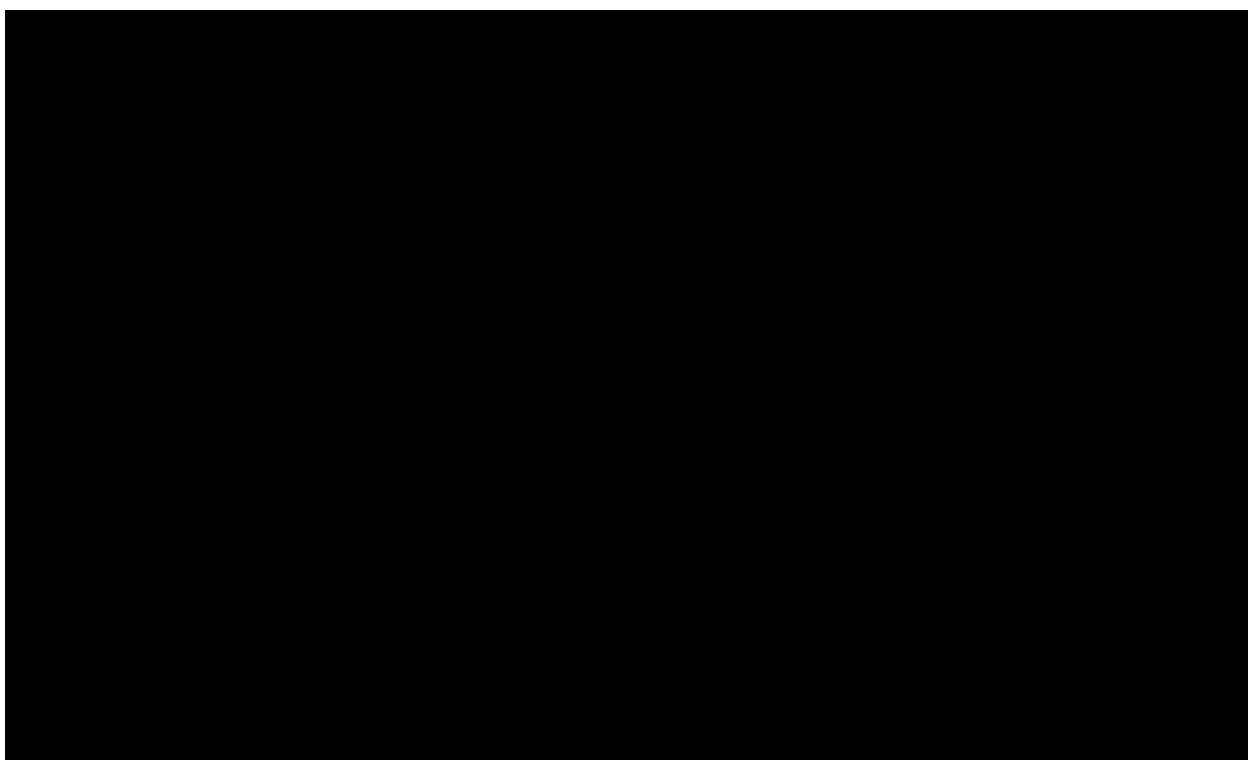
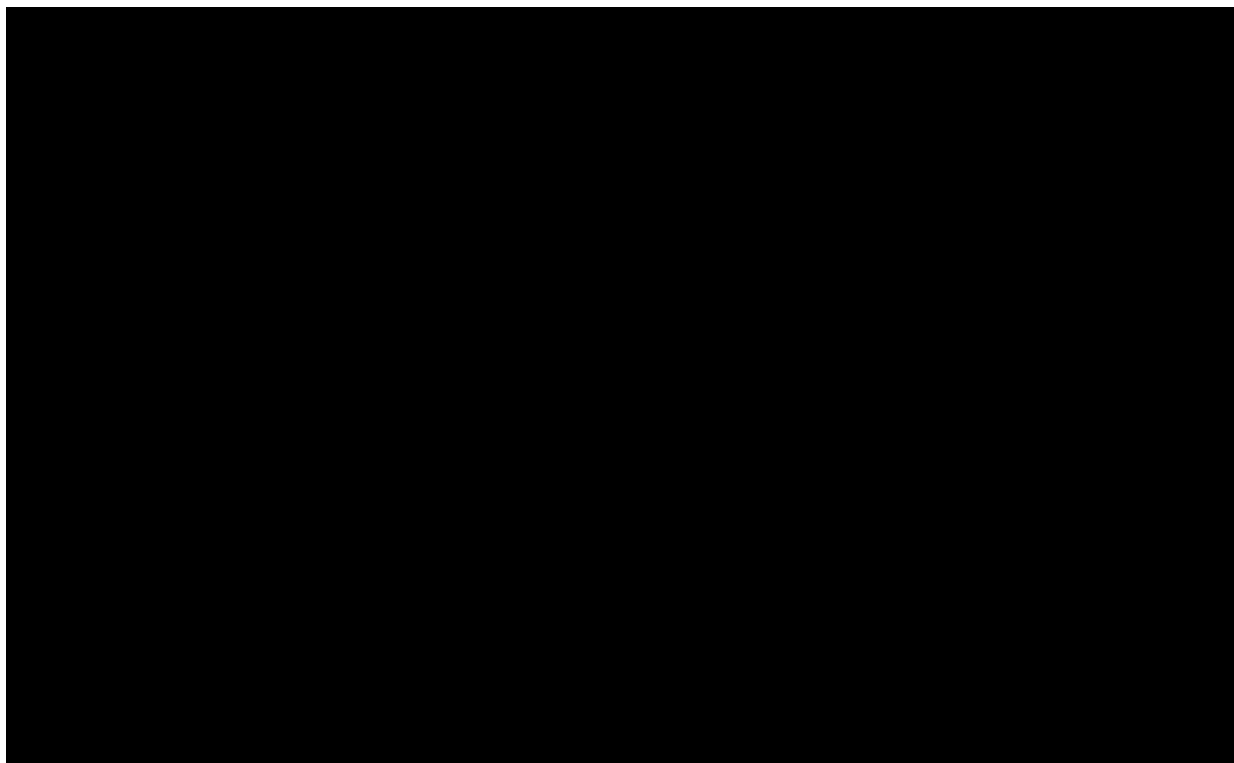
Populacja wg [3]	Rok 1. (chorobowość)	Rok 2. (zapadalność)
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. a (wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami)		
art. 6 ust. 1 pkt. 1 lit. b (populacja docelowa, wskazana we wniosku)		
art. 6 ust. 1 pkt. lit. c (populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana) – wnioskowane wskazanie		

Populacja wg [3]	Rok 1. (chorobowość)	Rok 2. (zapadalność)
art. 6 ust. 1 pkt 2 (w proponowanym programie lekowym)		

Liczebność populacji docelowej z podziałem na postacie LAL-D oraz wiek chorego przedstawiono poniżej.



Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



2.6. ANALIZA WPŁYWU NA SKUTKI ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na skutki zdrowotne.

2.7. KOSZTY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano we wrześniu i październiku 2023 roku i poddano aktualizacji w maju 2024 roku.

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane wejściowe dla kosztów, jak w przypadku Analizy ekonomicznej [122]. Informacje na temat sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przedstawiono w rozdziale 2.1. niniejszego opracowania.

Na podstawie wyników modelu analizy ekonomicznej [122] określono średnie koszty i zużycie zasobów w zależności od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji (tabela poniżej).

Uwzględniono zarówno wyniki analizy podstawowej, jak i każdego scenariusza analizy wrażliwości (szczegóły rozdziale 2.9.)

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 7. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania wczesnej LAL-D [122].

	Okres przeżycia w roku (lata życia/rok)		Różnica w ryzyku zgonu, skumulowane		Odsetek żyjących - Kanuma		Pozostałe koszty - Kanuma		Pozostałe koszty - BSC	
	rok 1	rok 2	po 1 roku	po 2 roku	po 1 roku	po 2 roku	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
WD-SA 00	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 01	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 02	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 03	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 04	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 05	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 06	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 07	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 08	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 09	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			130 639,04 PLN	0,00 PLN
WD-SA 10	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			360 348,21 PLN	0,00 PLN
WD-SA 11	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			108 831,24 PLN	0,00 PLN
WD-SA 12	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			554 424,35 PLN	0,00 PLN
WD-SA 13	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			260 875,25 PLN	0,00 PLN

2.7. Koszty uwzględnione w opracowaniu



	Okres przeżycia w roku (lata życia/rok)		Różnica w ryzyku zgonu, skumulowane		Odsetek żyjących - Kanuma		Pozostałe koszty - Kanuma		Pozostałe koszty - BSC	
	rok 1	rok 2	po 1 roku	po 2 roku	po 1 roku	po 2 roku	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
WD-SA 14	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 341,25 PLN	0,00 PLN
WD-SA 15	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 006,38 PLN	0,00 PLN
WD-SA 16	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 658,36 PLN	0,00 PLN
WD-SA 17	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 18	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 19	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 20	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 21	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 22	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 23	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 24	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 25	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 26	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 27	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 28	0,92	0,87	0,87	0,83	0,91	0,83			248 953,69 PLN	3 006,15 PLN

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



	Okres przeżycia w roku (lata życia/rok)		Różnica w ryzyku zgonu, skumulowane		Odsetek żyjących - Kanuma		Pozostałe koszty - Kanuma		Pozostałe koszty - BSC	
	rok 1	rok 2	po 1 roku	po 2 roku	po 1 roku	po 2 roku	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
WD-SA 29	0,94	0,93	0,96	0,88	0,96	0,88			268 702,58 PLN	150,02 PLN
WD-SA 30	0,92	0,81	0,77	0,72	0,89	0,72			277 465,43 PLN	7 525,88 PLN
WD-SA 31	0,87	0,79	0,76	0,75	0,83	0,75			245 174,10 PLN	4 414,03 PLN
WD-SA 32	0,94	0,91	0,87	0,85	0,95	0,85			282 274,35 PLN	5 286,22 PLN
WD-SA 33	0,93	0,91	0,94	0,87	0,94	0,87			266 244,39 PLN	0,00 PLN
WD-SA 34	0,82	0,71	0,79	0,68	0,79	0,68			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 35	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 36	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 37	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 38	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 39	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 40	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 332,37 PLN	0,00 PLN
WD-SA 41	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			293 402,66 PLN	0,00 PLN
WD-SA 42	0,81	0,73	0,78	0,72	0,78	0,72			216 654,67 PLN	0,00 PLN

Tabela 8. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania późnej LAL-D [122].

	Okres przeżycia w roku (lata życia/rok)		Różnica w ryzyku zgonu, skumulowane		Odsetek żyjących - Kanuma		Pozostałe koszty - Kanuma		Pozostałe koszty - BSC	
	rok 1	rok 2	po 1 roku	po 2 roku	po 1 roku	po 2 roku	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
CESD-SA 00	1,00	0,997	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 01	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 02	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,58 PLN
CESD-SA 03	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 04	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 05	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 06	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 07	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 08	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 09	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			384,43 PLN	402,79 PLN
CESD-SA 10	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			6 093,64 PLN	6 448,29 PLN
CESD-SA 11	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 410,95 PLN	1 537,76 PLN
CESD-SA 12	1,00	0,99	0,00	0,01	1,00	0,99			3 110,35 PLN	3 347,50 PLN

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



	Okres przeżycia w roku (lata życia/rok)		Różnica w ryzyku zgonu, skumulowane		Odsetek żyjących - Kanuma		Pozostałe koszty - Kanuma		Pozostałe koszty - BSC	
	rok 1	rok 2	po 1 roku	po 2 roku	po 1 roku	po 2 roku	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
CESD-SA 13	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00			1 284,51 PLN	1 395,79 PLN
CESD-SA 14	1,00	0,99	0,00	0,01	1,00	0,99			3 018,84 PLN	3 295,82 PLN
CESD-SA 15	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 16	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 17	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00			716,33 PLN	775,41 PLN
CESD-SA 18	1,00	0,98	0,01	0,02	0,99	0,97			8 728,56 PLN	8 035,67 PLN
CESD-SA 19	1,00	0,96	0,01	0,02	0,98	0,94			15 446,90 PLN	13 025,15 PLN
CESD-SA 20	1,00	0,96	0,01	0,03	0,98	0,94			13 834,03 PLN	11 718,73 PLN
CESD-SA 21	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 22	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 23	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 24	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 25	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 26	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 27	1,00	0,99	0,00	0,00	1,00	0,99			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN

	Okres przeżycia w roku (lata życia/rok)		Różnica w ryzyku zgonu, skumulowane		Odsetek żyjących - Kanuma		Pozostałe koszty - Kanuma		Pozostałe koszty - BSC	
	rok 1	rok 2	po 1 roku	po 2 roku	po 1 roku	po 2 roku	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
CESD-SA 28	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 29	1,00	0,99	0,00	0,00	1,00	0,99			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 30	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 31	1,00	0,99	0,00	0,00	1,00	0,99			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 32	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 33	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 34	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 35	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 36	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			2 189,80 PLN	2 126,37 PLN
CESD-SA 37	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 38	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 39	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 40	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 41	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 898,70 PLN	2 127,55 PLN
CESD-SA 42	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 744,72 PLN	1 894,45 PLN

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



	Okres przeżycia w roku (lata życia/rok)		Różnica w ryzyku zgonu, skumulowane		Odsetek żyjących - Kanuma		Pozostałe koszty - Kanuma		Pozostałe koszty - BSC	
	rok 1	rok 2	po 1 roku	po 2 roku	po 1 roku	po 2 roku	rok 1	rok 2	rok 1	rok 2
CESD-SA 43	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			1 958,49 PLN	2 151,59 PLN
CESD-SA 44	1,00	1,00	0,00	0,01	1,00	1,00			2 017,29 PLN	2 209,63 PLN

Bezpośrednie kosztowe dane wejściowe modelu analizy ekonomicznej wykorzystane do kalkulacji ww. parametrów przedstawiono w tabeli poniżej (szczegóły w [122]).

Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [122].

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																
Wejściowe charakterystyki pacjentów	0 lat dla pacjentów z wczesną LAL-D 11 lat dla pacjentów z późną LAL-D (dzieci) 28 lat dla pacjentów z późną LAL-D (dorośli) 52,6% płci męskiej	Założenia, LAL-CL03, LAL-CL08, LAL-CL02, [75], [80]																
Dawkowanie leku	Wczesna LAL-D, 1. cykl: 3 mg/kg m.c. raz na tydz. Wczesna LAL-D, kolejne cykle: 3 mg/kg m.c. raz na tydz. (50%) i 5 mg/kg m.c. raz na tydz. (50%) Późna LAL-D: 1 mg/kg m.c. raz na 2 tyg.; 3 mg/kg u 16,7% zgodnie z wynikami badania ARISE Wskaźnik <i>compliance</i> : 96%	Założenia, LAL-CL03, LAL-CL08, LAL-CL02, [56]																
Koszt leku	[REDACTED]	Wnioskodawca																
Koszt podawania	108,16 PLN (5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” [71])	[56], [71]																
Dodatkowy koszt komparatora	Wczesna LAL-D: 76 673,66 PLN (przeszczep wątroby, przeszczep komórek krwiotwórczych, transfuzje krwi) Późna LAL-D: 0 PLN	LAL-1-NH01, [41], [48], [56], [66], [67], [114]																
Koszt monitorowania i kwalifikacji, roczny	1 519,50 PLN dla pacjentów z wczesną LAL-D (średnio w roku: 3 konsultacje W11 i 18,5 konsultacji W12 [56], [65]); 437,16 PLN dla pacjentów z późną LAL-D (średnio w roku: 1 świadczenie 5.08.07.0000004, 3 konsultacje W12 i 1 konsultacja W17 [56], [65]).	[56], [65]																
Koszt stanów: wczesna LAL-D	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Sumaryczny koszt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]”</td> <td>56 763,45 PLN/miesiący (średnia ważona pobytom) przez 3,22 miesiąca</td> </tr> <tr> <td>„HS2: Intensive care”</td> <td>80 172,38 PLN/miesiący (1 pacjent z zgonem)</td> </tr> <tr> <td>„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (<1 r.ż.)</td> <td>1 140,97 PLN/miesiący</td> </tr> <tr> <td>„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (1- 2 r.ż.)</td> <td>753,97 PLN/miesiący</td> </tr> <tr> <td>„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (2-3 r.ż.)</td> <td>679,69 PLN/miesiący</td> </tr> <tr> <td>„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (3- 5 r.ż.) Lub „HS4: Kanuma related QoL and survival” (>5 lat)</td> <td>135,80 PLN/miesiący</td> </tr> <tr> <td>Stan HS3 i HS4 – żywienie dojelitowe</td> <td>8 248,56 PLN/miesiący do ukończenia 1 r.ż. 0 PLN/miesiący w kolejnych latach</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Sumaryczny koszt	„HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]”	56 763,45 PLN/miesiący (średnia ważona pobytom) przez 3,22 miesiąca	„HS2: Intensive care”	80 172,38 PLN/miesiący (1 pacjent z zgonem)	„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (<1 r.ż.)	1 140,97 PLN/miesiący	„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (1- 2 r.ż.)	753,97 PLN/miesiący	„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (2-3 r.ż.)	679,69 PLN/miesiący	„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (3- 5 r.ż.) Lub „HS4: Kanuma related QoL and survival” (>5 lat)	135,80 PLN/miesiący	Stan HS3 i HS4 – żywienie dojelitowe	8 248,56 PLN/miesiący do ukończenia 1 r.ż. 0 PLN/miesiący w kolejnych latach	Założenia modelu oryginalnego zaadaptowane do warunków polskich, [48], [56], [64]-[72]
Stan	Sumaryczny koszt																	
„HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]”	56 763,45 PLN/miesiący (średnia ważona pobytom) przez 3,22 miesiąca																	
„HS2: Intensive care”	80 172,38 PLN/miesiący (1 pacjent z zgonem)																	
„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (<1 r.ż.)	1 140,97 PLN/miesiący																	
„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (1- 2 r.ż.)	753,97 PLN/miesiący																	
„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (2-3 r.ż.)	679,69 PLN/miesiący																	
„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]” (3- 5 r.ż.) Lub „HS4: Kanuma related QoL and survival” (>5 lat)	135,80 PLN/miesiący																	
Stan HS3 i HS4 – żywienie dojelitowe	8 248,56 PLN/miesiący do ukończenia 1 r.ż. 0 PLN/miesiący w kolejnych latach																	

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																										
Ryzyko zgonu: wczesna LAL-D	Do końca 5 roku życia – dane Kaplana-Meiera z badań LAL-CL03, LAL-CL08 i LAL-1-NH01 Po 5 roku życia: ryzyko zgonu na poziomie osoby z populacji generalnej Polski	LAL-CL03 i LAL-CL08 vs LAL-1-NH01 Tablice trwania życia [46]																										
Roczny koszt stanów: późna LAL-D	<table border="1"> <tr><td>Stan F0, stan F1</td><td rowspan="6"></td></tr> <tr><td>Stan F2, stan F3</td></tr> <tr><td>Marskość</td></tr> <tr><td>Zdekompensowana marskość</td></tr> <tr><td>Rak wątrobowokomórkowy</td></tr> <tr><td>Przeszczep wątroby</td></tr> </table>	Stan F0, stan F1		Stan F2, stan F3	Marskość	Zdekompensowana marskość	Rak wątrobowokomórkowy	Przeszczep wątroby	Kaczor 2012 [49], [55], [56]																			
Stan F0, stan F1																												
Stan F2, stan F3																												
Marskość																												
Zdekompensowana marskość																												
Rak wątrobowokomórkowy																												
Przeszczep wątroby																												
Późna LAL-D: wskaźnik progresji zwłóknienia wątroby (przejścia od F0 do F4)	0,19/rok	LAL-CL02, [75], [80]																										
Późna LAL-D: prawdopodobieństwa przejść w obrębie zaawansowanej choroby	<table border="1"> <tr><td colspan="2">Ze stanu F4 (CCC)</td></tr> <tr><td>do DCC</td><td></td></tr> <tr><td>do HCC</td><td></td></tr> <tr><td>do zgonu</td><td></td></tr> <tr><td colspan="2">Ze stanu DCC</td></tr> <tr><td>do HCC</td><td></td></tr> <tr><td>do przeszczepu</td><td></td></tr> <tr><td>do zgonu</td><td></td></tr> <tr><td colspan="2">Ze stanu HCC</td></tr> <tr><td>do przeszczepu</td><td></td></tr> <tr><td>do zgonu</td><td></td></tr> <tr><td colspan="2">Ze stanu przeszczep</td></tr> <tr><td>Brak zgonu (do F0)</td><td></td></tr> </table>	Ze stanu F4 (CCC)		do DCC		do HCC		do zgonu		Ze stanu DCC		do HCC		do przeszczepu		do zgonu		Ze stanu HCC		do przeszczepu		do zgonu		Ze stanu przeszczep		Brak zgonu (do F0)		Mahady 2012 [99], Younossi 2016 [98]
Ze stanu F4 (CCC)																												
do DCC																												
do HCC																												
do zgonu																												
Ze stanu DCC																												
do HCC																												
do przeszczepu																												
do zgonu																												
Ze stanu HCC																												
do przeszczepu																												
do zgonu																												
Ze stanu przeszczep																												
Brak zgonu (do F0)																												
Późna LAL-D: efekt SA		LAL-CL02 i LAL-CL06																										
Ryzyko zgonu: późna LAL-D		Tablice trwania życia [46]																										

Koszt wnioskowanej technologii określono na podstawie zależnej od wieku pacjenta masy ciała, dawkowania leku, parametru „okres przeżycia w roku” (parametr uwzględniał potencjalne zgonu w roku) i wskaźnika *compliance*.

Opierając się na Wytycznych przeprowadzania ocen technologii medycznych [1], w ramach niniejszej analizy wpływu na budżet nie uwzględniono dyskontowania.

2.8. METODY ESTYMACJI WYNIKÓW ANALIZY W UJĘCIU POPULACYJNYM

Zastosowana w niniejszej analizie metoda estymacji wyników w ujęciu populacyjnym uwzględnia obserwację liczby pacjentów włączanych do modelu w danym momencie horyzontu czasowego do końca danego roku lub wystąpienia zgonu. Pozwala określić sumaryczne zużycie danych zasobów lub sumaryczne koszty w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modeli Analizy ekonomicznej [122], wyrażonych jako koszt lub zużycie danego zasobu medycznego w danym roku od rozpoczęcia leczenia w przeliczeniu na pacjenta rozpoczynającego leczenie.

W uproszczeniu, suma (po wszystkich miesiącach danego roku) iloczynów liczby pacjentów włączanych do obserwacji w danym miesiącu oraz zużycia danego zasobu medycznego w okresie od włączenia (w przypadku roku 1.) do zakończenia danego roku i jego kosztu jednostkowego pozwala określić całkowite wydatki wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w danym roku.

W pierwszej kolejności oceniono liczbę pacjentów mogących rozpoczynać leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji każdego miesiąca należącego do horyzontu czasowego analizy, a następnie określono wydatki z budżetu płatnika publicznego przy uwzględnieniu wyników modelu Analizy ekonomicznej [122].

Wykorzystano wyniki modeli analizy ekonomicznej [122] pod postacią zużycia zasobów lub kosztu w danym roku z pierwszych dwóch lat obserwacji przypadających na pacjenta rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem porównywanych interwencji (dane niezdykontowane, uwzględniające zdarzenia wykluczające z leczenia. Dane roczne następnie przekonwertowano na dane miesięczne i wykorzystano w modelowaniu (parametr dla każdego z 24 miesięcy pierwszych 2 lat okresu obserwacji modeli analizy ekonomicznej [122] oznaczono jako $Z_k = Z_1, Z_2, \dots, Z_{24}$).

Następnie dysponując informacjami na temat liczby pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią każdego miesiąca horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet ($P_i = P_1, P_2, \dots, P_{24}$) określono sumaryczny koszt/zużycie zasobu wśród wszystkich chorych zgodnie z algorytmem:

- w roku 1. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{12} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{12-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 1. roku.:

$$\sum_{i=1}^{12} \left(P_i \times \sum_{k=12-i+1}^{24-i} Z_k \right)$$

- w roku 2. wśród pacjentów rozpoczynających leczenie w 2. roku.:

$$\sum_{i=13}^{24} \left(P_i \times \sum_{k=1}^{24-i+1} Z_k \right)$$

Gdzie: i oznacza numer miesiąca horyzontu czasowego analizy wpływu na budżet, a k – numer miesiąca od rozpoczęcia leczenia w obrębie modeli analizy ekonomicznej.

Każdy pacjent włączany do analizy wpływu na budżet generował koszt określony na podstawie modelu analizy ekonomicznej [122] od momentu włączenia do analizy wpływu na budżet (pierwszego miesiąca modeli analizy ekonomicznej [122], tj. $k = 1$) do końca horyzontu czasowego obserwacji analizy wpływu na budżet (tj. odpowiadającemu cyklowi analizy ekonomicznej: $k = 24 - \text{nr cyklu włączenia do BIA} + 1$). Szczegóły przedstawiono w arkuszu „Obliczenia_BIA” modelu.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono równomierne w roku włączanie pacjentów do analizy (tj. prawdopodobieństwo włączenia danej kohorty do modelu w danym miesiącu na poziomie 1/12). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant zakładający włączenie wszystkich pacjentów na początku każdego roku.

2.9. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy warianty:

- „prawdopodobny”, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji i wpływu refundacji wnioskowanej technologii na budżet płatnika publicznego;
- „minimalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące minimalne wydatki z budżetu;
- „maksymalny”, uwzględniający skrajne założenia i wartości zakresu niepewności parametrów dotyczących liczebności analizowanej populacji, generujące maksymalne wydatki z budżetu.

Parametry poszczególnych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (szczegóły dotyczące parametrów oceny wielkości populacji zostały przedstawiono w rozdziale 2.5.).

Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.

		Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny			
Roczna zapadalność na LAL-D w Polsce - <u>wybór źródła danych:</u>	choroba Wolmana	opinia ekspertów - poprzednia BIA: średnia	opinia ekspertów - poprzednia BIA: minimum	opinia ekspertów - poprzednia BIA: maksimum			
	CESD	opinia ekspertów - poprzednia BIA: średnia	opinia ekspertów - poprzednia BIA: minimum	opinia ekspertów - poprzednia BIA: maksimum			
Roczna zapadalność na LAL-D w Polsce - <u>liczba pacjentów rocznie:</u>	choroba Wolmana	1,50	1,00	2,00			
	CESD	3,93	2,86	5,00			
Średnia długość życia od rozpoznania LAL-D	choroba Wolmana	1,00	1,00	1,00			
	CESD	15,50	15,50	15,50			
% prawidłowo zdiagnozowanych	choroba Wolmana	50%	50%	50%			
	CESD	51%	51%	51%			
Wyniki: chorobowość LAL-D w Polsce (poprawnie zdiagnozowani i niepoprawnie zdiagnozowani)	choroba Wolmana						
	CESD						
Wyniki: chorobowość LAL-D w Polsce (tylko zdiagnozowani)	choroba Wolmana						
	CESD						
Wyniki: zachorowania rocznie na LAL-D w Polsce (tylko zdiagnozowani)	choroba Wolmana						
	CESD						
Stopień wykorzystania Kanuma w przypadku refundacji - choroba Wolmana	rok 1 (chorobowość)				70,0%	50,0%	90,0%
	rok 2 (zapadalność)				87,5%	80,0%	100,0%
Stopień wykorzystania Kanuma w przypadku refundacji -CESD	rok 1 (chorobowość)				70,0%	50,0%	90,0%
	rok 2 (zapadalność)				87,5%	80,0%	100,0%
Wyniki: Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie Kanuma - ROK 1	choroba Wolmana						
	CESD						
Wyniki: Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie Kanuma - ROK 2	choroba Wolmana						
	CESD						

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



		Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Struktura populacji pacjentów z CESD	dzieci	50%	50%	50%
	dorośli	50%	50%	50%

Bezpośrednie dane wejściowe z zakresu kosztów i zużycia zasobów medycznych zostały szczegółowo opisane w Analizie ekonomicznej [122] – wszystkie dane wejściowe modelu z wyłączeniem wag użyteczności stanowią również parametry niniejszej analizy wpływu na budżet. Podsumowanie założeń kosztowych znajduje się w tabeli 9.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze opisane w tabeli poniżej.

Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności	
SA 00	Analiza podstawowa		Wariant prawdopodobny	
SA 01			Wariant minimalny	
SA 02			Wariant maksymalny	
SA 03	Zapadalność LAL-D: ch.Wolmana	Australia, 1980-1996; uwzględniono dla 2022; PBAC		
SA 04		maksymalna estymacja na podstawie dostępnych danych - PBAC za NICE		
SA 05		minimalna estymacja na podstawie dostępnych danych - PBAC za NICE		
SA 06		maksymalna estymacja na podstawie dostępnych danych		
SA 07		opinia ekspertów - poprzednia BIA: średnia		
SA 08		opinia ekspertów - poprzednia BIA: minimum		
SA 09		opinia ekspertów - poprzednia BIA: maksimum		
SA 10		maksymalna wartość wg opublikowanych danych - APD		
SA 11		Zapadalność LAL-D: CESD	Czechy 2010, zapadalność w całym życiu - kaukaska populacja [89]	
SA 12			USA 2013, zapadalność w całym życiu - kaukaska populacja [89]	
SA 13	opinia ekspertów - poprzednia BIA: średnia			
SA 14	opinia ekspertów - poprzednia BIA: minimum			
SA 15	opinia ekspertów - poprzednia BIA: maksimum			
SA 16	minimalna estymacja na podstawie dostępnych danych			
SA 17	analiza genomów 2019- minimalna wartość			
SA 18	analiza genomów 2019 - maksymalna wartość			
SA 19	meta-analiza danych genetycznych, 2019			
SA 20	Odsetek dorosłych z późną LAL-D zgodnie z wynikami badania ARISE			
SA 21	Chorobowość CESD: wyłącznie obliczenia na podstawie zapadalności (iloczyn parametrów 1b, 2 i 3 dający liczebność na poziomie: 31,0; 22,6; 39,4 pacjentów			
SA 22	Wszyscy pacjenci włączani do analizy na początku każdego roku			

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 23	CUA	WD-SA 00: Analiza podstawowa - , CESD-SA 00: Analiza podstawowa -	Wariant prawdopodobny
SA 24	CUA	WD-SA 01: Odsetek płci męskiej: 0 -100% - 0, CESD-SA 01: Odsetek płci męskiej: 0 -100% - 0	Wariant prawdopodobny
SA 25	CUA	WD-SA 02: Odsetek płci męskiej: 0 -100% - 1, CESD-SA 02: Odsetek płci męskiej: 0 -100% - 1	Wariant prawdopodobny
SA 26	CUA	WD-SA 03: Wagi użyteczności populacji generalnej: 95% CI - 95% LCI, CESD-SA 03: Wagi użyteczności populacji generalnej: 95% CI - 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 27	CUA	WD-SA 04: Wagi użyteczności populacji generalnej: 95% CI - 95% UCI, CESD-SA 04: Wagi użyteczności populacji generalnej: 95% CI - 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 28	CUA	WD-SA 05: Utrata użyteczności wynikająca ze zdarzeń: 95% CI - 95% LCI, CESD-SA 05: Utrata użyteczności wynikająca ze zdarzeń: 95% CI - 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 29	CUA	WD-SA 06: Utrata użyteczności wynikająca ze zdarzeń: 95% CI - 95% UCI, CESD-SA 06: Utrata użyteczności wynikająca ze zdarzeń: 95% CI - 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 30	CUA	WD-SA 07: Masa ciała pacjentów: 95% CI - 95% LCI, CESD-SA 07: Masa ciała pacjentów: 95% CI - 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 31	CUA	WD-SA 08: Masa ciała pacjentów: 95% CI - 95% UCI, CESD-SA 08: Masa ciała pacjentów: 95% CI - 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 32	CUA	WD-SA 09: Koszty jednostkowe: min. - maks. - 95% LCI, CESD-SA 09: Koszty jednostkowe: min. - maks. - 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 33	CUA	WD-SA 10: Koszty jednostkowe: min. - maks. - 95% UCI, CESD-SA 10: Koszty jednostkowe: min. - maks. - 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 34	CUA	WD-SA 11: Długość korzystania z zasobów medycznych: $\pm 100\%$ - - 100%	Wariant prawdopodobny
SA 35	CUA	CESD-SA 11: Prawdopodobieństwa przejść w zaawansowanej chorobie: 95% CI - 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 36	CUA	WD-SA 12: Długość korzystania z zasobów medycznych: $\pm 100\%$ - +100%	Wariant prawdopodobny
SA 37	CUA	CESD-SA 12: Prawdopodobieństwa przejść w zaawansowanej chorobie: 95% CI - 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 38	CUA	WD-SA 13: Odsetek pacjentów korzystających z zasobów medycznych: $\pm 100\%$ - -100%	Wariant prawdopodobny
SA 39	CUA	CESD-SA 13: Wskaźnik progresji czynności wątroby: 95% CI - 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 40	CUA	WD-SA 14: Odsetek pacjentów korzystających z zasobów medycznych: $\pm 100\%$ - +100%	Wariant prawdopodobny
SA 41	CUA	CESD-SA 14: Wskaźnik progresji czynności wątroby: 95% CI - 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 42	CUA	WD-SA 15: Częstotliwość zużycia zasobów medycznych: $\pm 100\%$ - - 100%	Wariant prawdopodobny
SA 43	CUA	CESD-SA 15: Prawdopodobieństwo regresji choroby (rok 1): 95% CI - 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 44	CUA	WD-SA 16: Częstotliwość zużycia zasobów medycznych: $\pm 100\%$ - +100%	Wariant prawdopodobny

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 45	CUA	CESD-SA 16: Prawdopodobieństwo regresji choroby (rok 1): 95% CI - 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 46	CUA	WD-SA 17: Odsetek pacjentów zwiększających dawkę: $\pm 100\%$ - -100%	Wariant prawdopodobny
SA 47	CUA	CESD-SA 17: Wiek pacjenta: 5-60 lat - 5 lat	Wariant prawdopodobny
SA 48	CUA	WD-SA 18: Odsetek pacjentów zwiększających dawkę: $\pm 100\%$ - +100%	Wariant prawdopodobny
SA 49	CUA	CESD-SA 18: Wiek pacjenta: 5-60 lat - 20 lat	Wariant prawdopodobny
SA 50	CUA	WD-SA 19: Moment zwiększenia dawki: $\pm 100\%$ - -100%	Wariant prawdopodobny
SA 51	CUA	CESD-SA 19: Wiek pacjenta: 5-60 lat - 40 lat	Wariant prawdopodobny
SA 52	CUA	WD-SA 20: Moment zwiększenia dawki: $\pm 100\%$ - +100%	Wariant prawdopodobny
SA 53	CUA	CESD-SA 20: Wiek pacjenta: 5-60 lat - 60 lat	Wariant prawdopodobny
SA 54	CUA	WD-SA 21: Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$ - -100% (0%), CESD-SA 21: Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$ - -100% (0%)	Wariant prawdopodobny
SA 55	CUA	WD-SA 22: Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$ - +100%, CESD-SA 22: Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$ - +100%	Wariant prawdopodobny
SA 56	CUA	WD-SA 23: Horyzont czasowy: 3 - 100 lat - 3 lata, CESD-SA 23: Horyzont czasowy: 30 - 100 lat - 30 lat	Wariant prawdopodobny
SA 57	CUA	WD-SA 24: Horyzont czasowy: 3 - 100 lat - 100 lat, CESD-SA 24: Horyzont czasowy: 30 - 100 lat - 100 lat	Wariant prawdopodobny
SA 58	CUA	WD-SA 25: Wskaźnik compliance: 95% CI - 95% LCI, CESD-SA 25: Wskaźnik compliance: 95% CI - 95% LCI	Wariant prawdopodobny
SA 59	CUA	WD-SA 26: Wskaźnik compliance: 95% CI - 95% UCI, CESD-SA 26: Wskaźnik compliance: 95% CI - 95% UCI	Wariant prawdopodobny
SA 60	CUA	WD-SA 27: Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma) - Kaplan Meier	Wariant prawdopodobny
SA 61	CUA	CESD-SA 27: Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma - dozwolona progresja z F4	Wariant prawdopodobny
SA 62	CUA	WD-SA 28: Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma) - Exponential	Wariant prawdopodobny
SA 63	CUA	CESD-SA 28: Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma - regresja w kolejnych latach	Wariant prawdopodobny
SA 64	CUA	WD-SA 29: Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma) - Weibull	Wariant prawdopodobny
SA 65	CUA	CESD-SA 29: Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma - regresja w kolejnych latach; progresja z F4	Wariant prawdopodobny
SA 66	CUA	WD-SA 30: Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma) - Log-normal	Wariant prawdopodobny
SA 67	CUA	CESD-SA 30: Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma - 100% regresja choroby	Wariant prawdopodobny

Nr	Opis scenariusza		Wariant liczebności
SA 68	CUA	WD-SA 31: Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma) - Gompertz	Wariant prawdopodobny
SA 69	CUA	CESD-SA 31: Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma - 100% regresja choroby, progresja z F4	Wariant prawdopodobny
SA 70	CUA	WD-SA 32: Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma) - Log-logistic	Wariant prawdopodobny
SA 71	CUA	CESD-SA 32: Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma - CL02/06 1-year pooled data	Wariant prawdopodobny
SA 72	CUA	WD-SA 33: Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma) - Gen. Gamma	Wariant prawdopodobny
SA 73	CUA	CESD-SA 33: Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma - Unadjusted (BSC)	Wariant prawdopodobny
SA 74	CUA	WD-SA 34: Uwzględnienie pacjenta 5-001 w grupie Kanuma (zgon) -	Wariant prawdopodobny
SA 75	CUA	CESD-SA 34: Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma - 2-stopniowa regresja	Wariant prawdopodobny
SA 76	CUA	WD-SA 35: Surowe dane wag użyteczności osób z populacji generalnej, bez intra i ekstrapolacji - , CESD-SA 35: Surowe dane wag użyteczności osób z populacji generalnej, bez intra i ekstrapolacji -	Wariant prawdopodobny
SA 77	CUA	WD-SA 36: Wpływ żałoby opiekuna na jakość życia -	Wariant prawdopodobny
SA 78	CUA	CESD-SA 36: Brak korekty połowy cyklu -	Wariant prawdopodobny
SA 79	CUA	WD-SA 37: Z kosztem niewykorzystanej części fiołki - , CESD-SA 37: Z kosztem niewykorzystanej części fiołki -	Wariant prawdopodobny
SA 80	CUA	WD-SA 38: Zintensyfikowane dawkowanie: 0% - 100% dawki 5 mg/kg - 0	Wariant prawdopodobny
SA 81	CUA	CESD-SA 38: Wagi użyteczności na podstawie Mahady et al. (2012) -	Wariant prawdopodobny
SA 82	CUA	WD-SA 39: Zintensyfikowane dawkowanie: 0% - 100% dawki 5 mg/kg - 1	Wariant prawdopodobny
SA 83	CUA	CESD-SA 40: Dawka 3 mg/kg u 50%	Wariant prawdopodobny
SA 84	CUA	CESD-SA 41: Opcjonalne źródła danych na temat ryzyka progresji w zaawansowanej chorobie - Mahady et al. (2012)	Wariant prawdopodobny
SA 85	CUA	CESD-SA 42: Opcjonalne źródła danych na temat ryzyka progresji w zaawansowanej chorobie - Zhang et al. (2015)	Wariant prawdopodobny
SA 86	CUA	CESD-SA 43: Opcjonalne źródła danych na temat ryzyka progresji w zaawansowanej chorobie - Younossi et al. (2016)	Wariant prawdopodobny
SA 87	CUA	Uwzględnione zdarzenia niepożądane	Wariant prawdopodobny
SA 88	CUA	Koszt dodatkowych leków	Wariant prawdopodobny
SA 89	CUA	Bez kosztu BSC we wczesnej LAL-D	Wariant prawdopodobny

3. WYNIKI ANALIZY WPŁYWU NA BUDŻET

3.1. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO

Obecnie produkt leczniczy Kanuma® nie jest finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu i tym samym składowa kosztów opieki nad pacjentami w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, uwzględniająca podawanie analizowanego produktu, nie występuje.

Prognozy aktualnych wydatków wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przedstawiono w kolejnym rozdziale (scenariusz istniejący). Nie są dostępne inne informacje na temat aktualnych wydatków wśród chorych, którzy będą mogli stosować wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji i ze względu na brak danych nie jest możliwe określenie tych wydatków w inny sposób niż przy uwzględnieniu modelu analizy wpływu na budżet (dane przedstawiono w kolejnym rozdziale)

3.2. WARIANT PRAWDOPODOBNY, MINIMALNY I MAKSYMALNY

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.

		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	25 873 833 PLN	101 981 PLN	25 771 852 PLN
	Rok 2	52 074 822 PLN	212 814 PLN	51 862 008 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.

		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	11 124 092 PLN	47 678 PLN	11 076 414 PLN
	Rok 2	23 140 468 PLN	113 875 PLN	23 026 593 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
	Rok 1			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			

Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.

		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	41 339 256 PLN	172 597 PLN	41 166 658 PLN
	Rok 2	82 752 222 PLN	340 147 PLN	82 412 075 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze wzrostem wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonego na finansowanie świadczeń medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:

- przy pominięciu RSS:
 - 25 771 852 PLN (maksymalny zakres: 11 076 414 PLN – 41 166 658 PLN) w 1. roku;
 - 51 862 008 PLN (maksymalny zakres: 23 026 593 PLN – 82 412 075 PLN) w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:



Najwyższy udział w dodatkowych nakładach finansowych miała populacja dorosłych chorych z późną postacią LAL-D (por. rozdział 14.).

3.3. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości dla analizy wpływu na budżet przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe wyniki znajdują się w arkuszu „SA_BIA” modelu dołączonego do opracowania.

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości.

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów		Koszt Kanuma bez RSS, PLN		Koszt Kanuma z RSS, PLN		Wynik BIA bez RSS, PLN		Wynik BIA z RSS, PLN	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 00	18	2	18	20								
SA 01	8	2	8	9								
SA 02	29	4	29	32								
SA 03	18	2	18	20								
SA 04	18	2	18	20								
SA 05	18	2	18	19								
SA 06	19	3	19	22								
SA 07	18	2	18	20								
SA 08	18	2	18	20								
SA 09	18	3	18	21								
SA 10	18	2	18	20								
SA 11	5	1	5	6								
SA 12	21	2	21	23								
SA 13	22	2	22	25								
SA 14	16	2	16	18								
SA 15	28	3	28	31								
SA 16	6	1	6	7								
SA 17	6	1	6	7								
SA 18	11	1	11	12								
SA 19	10	1	10	11								
SA 20	18	2	18	20								
SA 21	22	2	22	25								
SA 22	18	2	18	20								
SA 23	18	2	18	20								

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów		Koszt Kanuma bez RSS, PLN		Koszt Kanuma z RSS, PLN		Wynik BIA bez RSS, PLN		Wynik BIA z RSS, PLN	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 24	18	2	18	20								
SA 25	18	2	18	20								
SA 26	18	2	18	20								
SA 27	18	2	18	20								
SA 28	18	2	18	20								
SA 29	18	2	18	20								
SA 30	18	2	18	20								
SA 31	18	2	18	20								
SA 32	18	2	18	20								
SA 33	18	2	18	20								
SA 34	18	2	18	20								
SA 35	18	2	18	20								
SA 36	18	2	18	20								
SA 37	18	2	18	20								
SA 38	18	2	18	20								
SA 39	18	2	18	20								
SA 40	18	2	18	20								
SA 41	18	2	18	20								
SA 42	18	2	18	20								
SA 43	18	2	18	20								
SA 44	18	2	18	20								
SA 45	18	2	18	20								
SA 46	18	2	18	20								
SA 47	18	2	18	20								
SA 48	18	2	18	20								

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



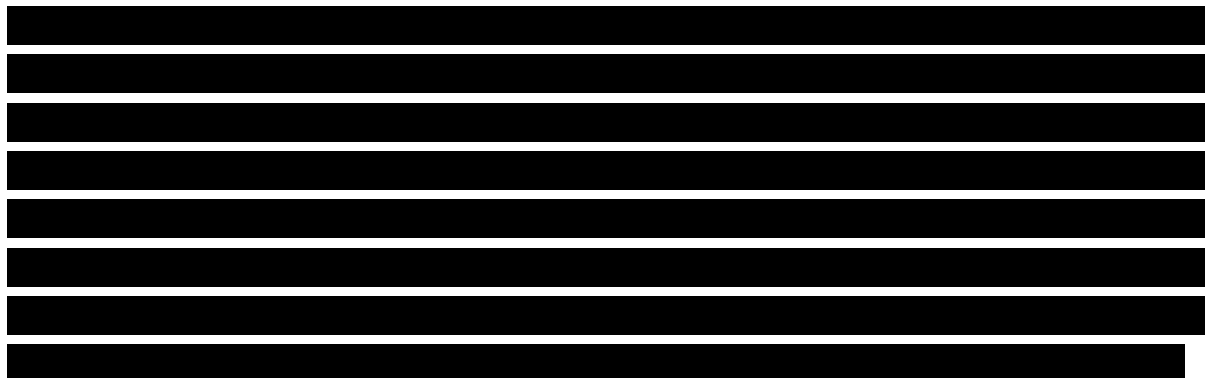
Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów		Koszt Kanuma bez RSS, PLN		Koszt Kanuma z RSS, PLN		Wynik BIA bez RSS, PLN		Wynik BIA z RSS, PLN	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 49	18	2	18	20								
SA 50	18	2	18	20								
SA 51	18	2	18	20								
SA 52	18	2	18	20								
SA 53	18	2	18	20								
SA 54	18	2	18	20								
SA 55	18	2	18	20								
SA 56	18	2	18	20								
SA 57	18	2	18	20								
SA 58	18	2	18	20								
SA 59	18	2	18	20								
SA 60	18	2	18	20								
SA 61	18	2	18	20								
SA 62	18	2	18	20								
SA 63	18	2	18	20								
SA 64	18	2	18	20								
SA 65	18	2	18	20								
SA 66	18	2	18	20								
SA 67	18	2	18	20								
SA 68	18	2	18	20								
SA 69	18	2	18	20								
SA 70	18	2	18	20								
SA 71	18	2	18	20								
SA 72	18	2	18	20								
SA 73	18	2	18	20								

Nr	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie		Liczba leczonych pacjentów		Koszt Kanuma bez RSS, PLN		Koszt Kanuma z RSS, PLN		Wynik BIA bez RSS, PLN		Wynik BIA z RSS, PLN	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
SA 74	18	2	18	20								
SA 75	18	2	18	20								
SA 76	18	2	18	20								
SA 77	18	2	18	20								
SA 78	18	2	18	20								
SA 79	18	2	18	20								
SA 80	18	2	18	20								
SA 81	18	2	18	20								
SA 82	18	2	18	20								
SA 83	18	2	18	20								
SA 84	18	2	18	20								
SA 85	18	2	18	20								
SA 86	18	2	18	20								
SA 87	18	2	18	20								
SA 88	18	2	18	20								
SA 89	18	2	18	20								

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy.



Niemniej jednak w analizie testowano wskaźniki epidemiologiczne określone w literaturze na podstawie szczytkowych danych, które odbiegają od realnej sytuacji w Polsce, o czym świadczą m.in. opinie ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT [56].

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku z analizy podstawowej.

4. ANALIZA ZUŻYTYCH ZASOBÓW

Poniżej przedstawiono informacje na temat estymowanego zużycia podstawowych zasobów medycznych w horyzoncie analizy. Ustalono, że największy wpływ na zmiany inkrementalne netto wydatków z budżetu płatnika publicznego ma liczba zrefundowanych mg wnioskowanej technologii.

Tabela 16. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych opakowań leku sebelipazy alfa generujących koszt dla płatnika publicznego.

	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Wariant bez RSS			
Rok 1			
Rok 2			
Wariant z RSS (pominięcie opakowań u dorosłych, których koszt zwrócono do płatnika publicznego)			
Rok 1			
Rok 2			

5. ANALIZA WPŁYWU NA EFEKTY ZDROWOTNE

Nie przeprowadzono szczegółowej analizy wpływu na efekty zdrowotne. Ustalono jedynie, że po objęciu refundacją leczenia sebelipazą alfa wśród około 20 pacjentów (od 9 do 32 pacjentów w ramach skrajnych scenariuszy) tylko w trakcie pierwszych dwóch lat refundacji wnioskowanej technologii jej stosowanie pozwoli uniknąć około 1 zgonu (od 0,6 do 1,7)

Co więcej, w opracowaniu uwzględniono konsekwencje kosztowe wyższej skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w porównaniu do BSC, przejawiające się m.in. dłuższym okresem życia pacjenta i tym samym dłuższym okresem generowania przez niego kosztów opieki oraz mniejszym ryzykiem progresji choroby i tym samym niższymi kosztami leczenia progresji.

6. ANALIZA WPŁYWU NA ORGANIZACJĘ UDZIELANIA ŚWIADCZEŃ ZDROWOTNYCH

Stosowanie produktu leczniczego Kanuma® w analizowanym wskazaniu nie nakłada szczególnych wymogów na pacjenta czy świadczeniodawcę. Leczenie pacjentów z analizowanej populacji nie wymaga dodatkowego wyposażenia placówek medycznych (sprzęt, personel i inne). Ewentualne wymagania związane z analizowaną technologią medyczną są już spełnione przez placówki medyczne w Polsce obejmujące opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji.

Oceniana technologia obejmuje stosowanie produktu Kanuma® – uważa się, że decyzja o finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii nie będzie wiązała się z dodatkowymi nakładami finansowymi ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia z tytułu finansowania dodatkowych wymagań związanych z tą technologią medyczną (jak transport pacjentki do wysoko wyspecjalizowanego ośrodka medycznego, na wizyty czy badania związane z podawaniem ocenianego preparatu, finansowanie zakupu dodatkowego sprzętu specjalistycznego, szkoleń pracowników służby zdrowia, itp.).

7. ASPEKTY ETYCZNE I SPOŁECZNE

W chwili obecnej w Polsce, praktycznie nie ma możliwości stosowania jedynej i najskuteczniejszej opcji terapeutycznej leczenia LAL-D – sebelipazy alfa.

Wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie wymagało dodatkowych nakładów finansowych z perspektywy płatnika publicznego w przypadku zaakceptowania sugerowanego sposobu refundacji.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa w leczeniu LAL-D [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierocego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, oraz ze względów ekonomicznych [57]. Przeprowadzone w Analizie ekonomicznej [122] modelowanie wykorzystujące racjonalne założenia i wartości parametrów przyjęte na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu LAL-D pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Stosowanie jedyne zarejestrowanego leku w leczeniu LAL-D (sebelipazy alfa) powodowało co najmniej kilkukrotne przedłużenie życia pacjenta z LAL-D, istotnie zmniejszając ryzyko przedwczesnego zgonu.

Analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie sebelipazą alfa pacjentów z wczesną postacią LAL-D co najmniej 15-krotnie przedłuża dalsze oczekiwane przeżycie tych pacjentów (średnia długość życia określona na poziomie 4,46 roku w grupie SA vs 0,30 roku w grupie BSC w horyzoncie czasowym 6 lat [122]), co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [41]. Dodatkowo określono, że stosowanie sebelipazy alfa wśród pacjentów z późną postacią LAL-D powoduje znaczną redukcję tempa progresji zmian chorobowych wątroby, co przekłada się na obniżenie ryzyka wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) i związaną z nimi koniecznością przeprowadzenia przeszczepu wątroby i/lub wystąpienia przedwczesnego zgonu (długość dalszego życia wynosząca 65,94 roku w grupie leczonej sebelipazą alfa vs 27,57 roku w grupie BSC w horyzoncie czasowym 90 lat [122]).

Dodatkowe efekty kliniczne po udostępnieniu pacjentom wnioskowanej technologii mogą przełożyć się na istotny wzrost poziomu satysfakcji pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

Nie znaleziono aspektów ingerujących w prawo pacjentki czy w szeroko rozumiane prawa człowieka.

Finansowanie stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu na rozważanych w opracowaniu zasadach spowoduje, że:

- żadne z grup pacjentów nie będą faworyzowane – korzyści dotyczą całej populacji pacjentów z analizowanym rozpoznaniem;

- niekwestionowany będzie równy dostęp do świadczenia wśród osób z analizowanej populacji. Dostęp do ocenianej technologii medycznej będzie równy wśród osób, u których jest ona zalecana.

Pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie powodować istotnych problemów społecznych.

Pozytywna decyzja o finansowaniu ocenianej technologii lekowej:

- zwiększy poziom satysfakcji pacjentów z analizowanej populacji z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentom skutecznej opcji terapeutycznej niemającej alternatywy terapeutycznej w Polsce;
- nie grozi nieakceptowaniem postępowania pacjentów z analizowanej populacji;
- nie będzie powodować lub wpływać na stygmatyzację;
- nie będzie wywoływać lęku lub dylematów moralnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, ich opiekunów oraz lekarzy prowadzących terapię;
- nie będzie stwarzać problemów społecznych dotyczących płci lub rodziny.

8. OGRANICZENIA ANALIZY

W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej [94]. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania [94] dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet. Niemniej jednak ich wpływ na wyniki niniejszej analizy został określony jako niewielki w ramach analizy wrażliwości.

Ograniczeniem związanym z oceną liczebności populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny liczebności analizowanej populacji pacjentów (szczegóły w rozdziale 2.5.2.1.1.). Brak jest jednoznacznych i wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii LAL-D w Polsce, Europie i na świecie m.in. ze względu na brak rejestrów dedykowanych tej chorobie, niską świadomość dotyczącą tej bardzo rzadkiej choroby, a także zróżnicowany poziom diagnostyki i dostępu do lekarzy chorób metabolicznych w poszczególnych krajach. W związku z powyższym brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania wielkości populacji w Polsce na podstawie odnalezionych wskaźników epidemiologicznych.

Należy jednak podkreślić, że w analizie wykorzystano najlepsze dostępne dane odzwierciedlające aktualną sytuację w Polsce, tj. opinie czołowych polskich ekspertów w zakresie chorób metabolicznych, które posłużyły do oszacowania populacji docelowej. Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości

testowano wpływ przyjęcia zidentyfikowanych wskaźników epidemiologicznych na wyniki analizy wpływu na budżet.

9. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kanuma® w leczeniu LAL-D w ramach programu lekowego.

W ramach analizy wykorzystano opublikowane źródła informacji. Niektóre założenia poparto opublikowanymi opiniami ekspertów klinicznych.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5. Analizy ekonomicznej [122] oraz w rozdziale 2. niniejszej analizy wpływu na budżet.

Dostępne dowody naukowe wskazują na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z LAL-D w wyniku leczenia sebelipazą alfa w miejsce BSC [41].

Refundacja wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia standardowego kryterium opłacalności (inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności znacznie przekraczają próg opłacalności [122]), stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Udostępnienie pacjentom z LAL-D sebelipazy alfa, czyli leku sierocego nieposiadającego żadnej alternatywy terapeutycznej, pozwoli uzyskać lepsze wyniki zdrowotne w tej populacji chorych oraz poprawi satysfakcję pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

W ramach niniejszej analizy określono, że po objęciu refundacją leczenia sebelipazą alfa wśród około 20 pacjentów (od 9 do 32 pacjentów w ramach skrajnych scenariuszy) tylko w trakcie pierwszych dwóch lat refundacji wnioskowanej technologii jej stosowanie pozwoli uniknąć około 1 zgonu (od 0,6 do 1,7).

Zgodnie z wynikami niniejszej analizy ustalono, że wszystkie korzyści kliniczne stosowania sebelipazy alfa wymagać będą dodatkowych nakładów finansowych NFZ, jednak wzrost całkowitych wydatków z budżetu płatnika publicznego będzie niewspółmierny do osiągniętych wyników zdrowotnych. Docelowo, wzrost wydatków będzie opiewał na około 51,9 mln PLN rocznie (wariant bez RSS) lub [REDACTED] rocznie (wariant z RSS).

10. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych będzie związane z inkrementalną zmianą całkowitych wydatków płatnika publicznego na świadczenia medyczne gwarantowane pacjentom z analizowanej populacji wynoszącą:

- przy pominięciu RSS:
 - 25,7 mln PLN (maksymalny zakres: 11,1 mln PLN – 41,1 mln PLN) w 1. roku;
 - 51,9 mln PLN (maksymalny zakres: 23 mln PLN – 82,4 mln PLN) w 2. roku;
- przy uwzględnieniu RSS:



Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości potwierdziły przedstawione wnioski i założenia niniejszej analizy. Ustalono, że realizacja proponowanego programu lekowego będzie odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Pacjenci ci nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej i są narażeni na wystąpienie przedwczesnego zgonu.

Stosowanie wnioskowanej technologii, posiadającej status leku sierocznego, spowoduje przedłużenie życia chorego i poprawę jego zależnej od stanu zdrowia jakości życia.

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: maj 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. 2023 poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.

- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.
- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm..
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, maj 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2024 roku.
- [42] Komunikat NFZ z 6 maja 2024 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-luty 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8603.html>.
- [43] GUS. Sytuacja demograficzna Polski do roku 2022. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-roku-2022,40,3.html>
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2023. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. *Value in health* 2012, 15 (7) PA331
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323

- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2022).
- [55] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <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/>
- [56] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 43/2021 (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7320-43-2021-zlc>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Kanuma. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanuma>
- [58] GUS. Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2023 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-roku,7,20.html>
- [59] Katsigianni, E.I., Petrou, P. A systematic review of the economic evaluations of Enzyme Replacement Therapy in Lysosomal Storage Diseases. *Cost Eff Resour Alloc* 20, 51 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12962-022-00369-w>
- [60] Pharmacoeconomic Review Report: Sebelipase Alfa (Kanuma): (Alexion Pharmaceuticals, Inc.). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; November 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539158/>
- [61] Ecker T, Kandola S, Ahrens L, Brozek A, Marx E, Ritz-Jansen K. Implications of EU HTA on Future Relevance of Real World Evidence in National Assessments. <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2023-3666/126678>
- [62] NCPE. Irlandia. <https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/06/Summary-sebelipase-alfa.pdf>
- [63] PBAC. Australia. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/sebelipase-alfa-psd-march-2022.pdf>
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 90/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [69] Katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej (1w). Załącznik Nr 4 do zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- [70] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIIT (1ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr Nr 112/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 112/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [73] NICE 2015. Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency [ID737] - <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-lysosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaid737/documents>.
- [74] NICE, 2023. Sebelipase alfa for treating Wolman disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10047/documents>
- [75] Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG and Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *Journal of hepatology*. 2013; 58(6):1230-43
- [76] Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray MF. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. 2015 Jul 30 [updated 2016 Sep 1]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 26225414. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>
- [77] Streibinger G, Muller E, Feldman A i wsp. Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2019;11 79–88
- [78] Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):25. Published 2017 Feb 8. doi:10.1186/s13023-017-0587-3
- [79] Vijay S, Brassier A, Ghosh A, et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1):13
- [80] Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015; 61(6):619

-
- [81] Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017; 10(7):553-62
- [82] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149(2):389-97.e10
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>.
- [85] Calzadilla Bertot L and Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*. 2016; 17(5):774. doi: 10.3390/ijms17050774.
- [86] Komunikat DGL z dnia 22-05-2024. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2024 r. www.nfz.gov.pl
- [87] Ballinger R, Macey J, Lloyd A, et al. Measurement of Utilities Associated with Parenteral Support Requirement in Patients with Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Clinical therapeutics*. 2018; 40(11):1878-93.e1
- [88] Song J, Floyd FJ, Seltzer MM, et al. Long-term effects of child death on parents' health-related quality of life: a dyadic analysis. *Family relations*. 2010; 59(3):269-82
- [89] Del Angel G, Hutchinson AT, Jain NK, Forbes CD, Reynders J. Large-scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Hum Mutat*. 2019;40(11):2007-2020. doi:10.1002/humu.23837
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015; 13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40
- [95] Thein HH, Yi Q, Dore GJ and Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008; 48(2):418-31
- [96] Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015; 19(9):1-409, v-vi
- [97] Zhang E, Wartelle-Bladou C, Lepanto L, et al. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. *European radiology*. 2015; 25(11):3282-94
- [98] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016; 64(5):1577-86
- [99] Mahady SE, Wong G, Craig JC and George J. Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: a cost utility analysis. *Hepatology*. 2012; 56(6):2172-9
- [100] Burton BK, Feillet F, Furuya KN, et al. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *Journal of hepatology*. 2022; 76(3):577-87
- [101] Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(21):1-113, iii.
- [102] Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, et al. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American journal of gastroenterology*. 2003; 98(3):630-8
- [103] POLTRANSPLANT. Biuletyn 2018. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf
- [104] POLTRANSPLANT. Biuletyn 2023. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2023_www.pdf
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
-

- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [111] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl.
- [112] Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52(3):425-32
- [113] McLernon DJ, Dillon J and Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2008; 28(4):582-92
- [114] Longworth L, Young T, Buxton MJ, et al. Midterm cost-effectiveness of the liver transplantation program of England and Wales for three disease groups. *Liver Transpl*. 2003; 9(12):1295-307
- [115] Ratcliffe J, Longworth L, Young T, et al. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl*. 2002; 8(3):263-70
- [116] David K, Kowdley KV, Unalp A, et al. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*. 2009; 49(6):1904-12
- [117] Lu Y, Dai Z, Chang F, Wang L, He J, Shi P, Zhang H, Lu Y. Whether and How Disutilities of Adverse Events were Used in the Economic Evaluation of Drug Therapy for Cancer Treatment. *Pharmacoeconomics*. 2023 Mar;41(3):295-306. doi: 10.1007/s40273-022-01232-9. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36658308; PMCID: PMC9928913.
- [118] Kanuma, INN-sebelipase alfa (europa.eu). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanuma-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [119] GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,6,7.html>
- [120] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943
- [121] S. Cure , N. Despiégl, I. Guerra. PRM26 - Impact of Using Either Multiplicative or Additive Utility Decrements in Decision Models. *Value in Health Volume 16, Issue 7, November 2013, Page A579*. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.1579>.
- [122] Analiza ekonomiczna dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2024 roku.

12. SPIS TABEL

Tabela 1. Oceniana technologia i sugerowany sposób jej finansowania.	13
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji [122].	19
Tabela 3. Masa ciała pacjenta z LAL-D wg założeń analizy ekonomicznej [122].	19
Tabela 4. Liczebność populacji chorych na LAL-D w Polsce wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę (zapadalność) [56].	24
Tabela 5. Uwzględnione dane na temat zapadalności na LAL-D.	27
Tabela 6. Podsumowanie liczebności całkowitej populacji pacjentów, uwzględnionej w ramach analizy podstawowej – liczba rozpoczynających leczenie w danym roku. W nawiasach podano wyniki skrajnych scenariuszy: minimalnego i maksymalnego; wartości zaokrąglone.	30
Tabela 7. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania wczesnej LAL-D [122].	34
Tabela 8. Roczne koszty i zużycie zasobów medycznych w trakcie 24 miesięcy od rozpoczęcia stosowania porównywanych opcji terapeutycznych w przeliczeniu na 1 standardowego pacjenta rozpoczynającego leczenie. Wyniki modelowania późnej LAL-D [122].	37
Tabela 9. Wartości parametrów uwzględnionych w Analizie ekonomicznej [122].	41
Tabela 10. Charakterystyka wariantów liczebności populacji docelowej uwzględnionych w ramach analizy podstawowej.	45
Tabela 11. Opis scenariuszy analizy wrażliwości.	46
Tabela 12. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant prawdopodobny.	51
Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant minimalny.	51
Tabela 14. Wyniki analizy wpływu na budżet. Wariant maksymalny.	52
Tabela 15. Wyniki analizy wrażliwości.	54
Tabela 16. Ocena zużycia zasobów medycznych – liczba zrefundowanych opakowań leku sebelipazy alfa generujących koszt dla płatnika publicznego.	58
Tabela 17. Wyniki BIA dla poszczególnych populacji chorych: wczesnej LAL-D, późnej LAL-D wśród dzieci oraz późnej LAL-D wśród dorosłych.	70
Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.	73

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Podsumowanie liczebności populacji docelowej – wariant prawdopodobny.....	31
Rysunek 2. Podsumowanie liczebności populacji docelowej – wariant minimalny.....	32
Rysunek 3. Podsumowanie liczebności populacji docelowej – wariant maksymalny.....	32

14. WYNIKI BIA DLA POSZCZEGÓLNYCH POPULACJI

Tabela 17. Wyniki BIA dla poszczególnych populacji chorych: wczesnej LAL-D, późnej LAL-D wśród dzieci oraz późnej LAL-D wśród dorosłych.

Uwzględnione populacje chorych:	Choroba Wolmana		
Wariant liczebności populacji:	Wariant "prawdopodobny"		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący
		Różnica (nowy - istniejący)	
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	741 437 PLN	83 416 PLN
	Rok 2	2 165 136 PLN	174 854 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt podawania w programie	Rok 1		
	Rok 2		
Pozostałe koszty	Rok 1		
	Rok 2		
Uwzględnione populacje chorych:	Choroba Wolmana		
Wariant liczebności populacji:	Wariant "minimalny"		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący
		Różnica (nowy - istniejący)	
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	353 065 PLN	39 722 PLN
	Rok 2	1 154 754 PLN	97 166 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt podawania w programie	Rok 1		
	Rok 2		
Pozostałe koszty	Rok 1		
	Rok 2		
Uwzględnione populacje chorych:	Choroba Wolmana		
Wariant liczebności populacji:	Wariant "maksymalny"		
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący
		Różnica (nowy - istniejący)	
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	1 271 036 PLN	143 000 PLN
	Rok 2	3 534 895 PLN	279 888 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1		
	Rok 2		
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1		

Koszt diagnostyki w programie	Rok 2			
	Rok 1			
Koszt podawania w programie	Rok 2			
	Rok 1			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
Uwzględnione populacje chorych: Wariant liczebności populacji:	CESD < 18 r. ż. Wariant "prawdopodobny"			
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	9 832 847 PLN	9 282 PLN	9 823 564 PLN
	Rok 2	20 154 883 PLN	18 980 PLN	20 135 903 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
Uwzględnione populacje chorych: Wariant liczebności populacji:	CESD < 18 r. ż. Wariant "minimalny"			
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	4 214 077 PLN	3 978 PLN	4 210 099 PLN
	Rok 2	8 871 009 PLN	8 354 PLN	8 862 655 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
Uwzględnione populacje chorych: Wariant liczebności populacji:	CESD < 18 r. ż. Wariant "maksymalny"			
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	15 676 367 PLN	14 799 PLN	15 661 568 PLN
	Rok 2	31 994 497 PLN	30 130 PLN	31 964 367 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
Uwzględnione populacje chorych: Wariant liczebności populacji:	CESD dorośli Wariant "prawdopodobny"			
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	15 299 549 PLN	9 282 PLN	15 290 267 PLN
	Rok 2	29 754 802 PLN	18 980 PLN	29 735 822 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
Uwzględnione populacje chorych:	CESD dorośli			
Wariant liczebności populacji:	Wariant "minimalny"			
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	6 556 950 PLN	3 978 PLN	6 552 971 PLN
	Rok 2	13 114 704 PLN	8 354 PLN	13 106 350 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			
Uwzględnione populacje chorych:	CESD dorośli			
Wariant liczebności populacji:	Wariant "maksymalny"			
		Nowy scenariusz	Scenariusz istniejący	Różnica (nowy - istniejący)
Sumaryczne wydatki, bez RSS	Rok 1	24 391 853 PLN	14 799 PLN	24 377 054 PLN
	Rok 2	47 222 830 PLN	30 130 PLN	47 192 700 PLN
Sumaryczne wydatki, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, bez RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt Kanuma, z RSS	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt diagnostyki w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Koszt podawania w programie	Rok 1			
	Rok 2			
Pozostałe koszty	Rok 1			
	Rok 2			

15. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] oraz ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie wpływu na budżet są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.4. – 2.8.	Maj 2024; część informacji przedstawiono w Analizie ekonomicznej
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2.1. i 2.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (na 1 kwi 2024 roku)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.6. i 2.8.	Aktualny przegląd systematyczny
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	-	Szczegóły w Analizie ekonomicznej
§ 6. ust 1.	Czy analiza wpływu na budżet zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentek, u których wnioskowana technologia może być zastosowana lub komentarz stwierdzający zgodność wskazanej populacji z populacją z pkt 1 lit b? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 1 lit c	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 2.5.2.; podsumowanie w rozdziale 2.5.2.3.	-
§ 6. ust 1. pkt 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> tabelkę ze wskazaniem rocznej liczebności populacji o której mowa w § 6. ust 1. pkt 1 i 2 rozporządzenia (informacje dla każdego roku horyzontu czasowego w tym zakresie) 	TAK	w rozdziale 2.5.2.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentek w stanie klinicznym <u>wskazanym we wniosku</u>, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje? 	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek <u>w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>nie wyda decyzji o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „scenariusz istniejący” lub <i>status quo</i>
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> ilościową prognozą rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia <u>wyda decyzję o objęciu refundacją</u>, o której mowa wart. 11 ust. 1 ustawy, lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa wart. 11 ust. 4 ustawy? 	TAK	Rozdział 3.2.	Prognoza opisana jako „nowy scenariusz”; założono pozytywną decyzję w ramach tego scenariusza
	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii ww. prognozy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentek w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnica w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych związanych z refundacją ceny wnioskowanej technologii (<u>różnice w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 (<u>różnicy w całkowitych wydatkach na pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> • <u>minimalny i maksymalny</u> wariant oszacowania, o którym mowa w pkt 6 – różnica pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt 4 i 5 w zakresie wydatków dotyczących refundacji ceny wnioskowanej technologii (<u>różnicy w wydatkach na refundację ceny wnioskowanej technologii</u>)? 	TAK	Rozdziały 3.2. i 3.3.	-
pkt 8	<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5; 	TAK	Rozdziały 2. i 3., podsumowanie w tabeli 10.	Szczegóły dotyczące danych wejściowych w analizie ekonomicznej
pkt 9	<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5? 	TAK	Rozdział 2., podsumowanie w rozdziale 2.9.	Część informacji przedstawiona w analizie ekonomicznej (nie duplikowano przedstawionych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu? 	TAK	Rozdział 2.1.	-
pkt 10	<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający <u>powtórzenie</u> wszystkich kalkulacji, w wyniku, których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5. oraz komentarz w raporcie stwierdzający obecność takiego dokumentu? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 2.5.	-
§ 6. ust 2.	Czy przeprowadzone oszacowania przeprowadzono w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 4.	Czy przeprowadzone oszacowania obejmują przewidywany przedział czasu nie krótszy niż 2 lata?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 6. ust 3.	Czy szacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
	Czy jeżeli nie było możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet zawiera <u>dotatkowy wariant</u> , w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	TAK	Rozdział 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 6. ust 1.	Czy opisano metody analizy w zakresie: rodzaju parametrów epidemiologicznych określających wielkość populacji (zapadalność vs. rozpowszechnienie), okresu generowania wyników zdrowotnych i kosztów (np. przesunięcie w czasie wynikające z takiego samego prawdopodobieństwa włączenia do obserwacji pacjentek), estymacji wyników BIA z uwzględnieniem wyników analizy ekonomicznej (wyniki w ujęciu populacyjnym na podstawie wyników modelowania kohortowego), jeżeli dotyczy?	TAK	Rozdziały 2.5., 2.6. i 2.8.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-2 (wielkość populacji), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 2.5.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3 (aktualne wydatki), przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.1.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5 (całkowite wydatki dla porównywanych prognoz) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 6. ust 4.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 6 i 7 (różnice w całkowitych wydatkach, różnice w wydatkach na refundację wnioskowanej technologii – wariant średni, minimalny, maksymalny) przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 3.2.-3.3.	-
§ 6. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy?	TAK	Rozdział 2.1.	-
§ 6. ust 6.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.	TAK	Rozdział 2.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy obliczenia przedstawione w analizie wpływu na budżet uwzględniają refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.4.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 12.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdział 2.;	-
Część II. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentek, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór horyzontu czasowego?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.7.	Szczegóły przedstawiono w analizie ekonomicznej;
AWA	Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Rozdziały 2.4. i 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
AWA	Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Rozdział 2.5.2.; 4.	-

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 2.1.	-
AWA	Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Rozdziały 2.9. i 3.3.-3.5.	Analiza wartości skrajnych + analiza wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Rozdziały 2.7. i 3.5.	Szczegóły w analizie ekonomicznej
AWA	Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	Rozdział 3.	Por. informacje w Analizie racjonalizacyjnej
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-	Nie stwierdzono
AWA	Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
5.1.1. W.AOTM	Czy zdefiniowano charakter populacji (otwarta/zamknięta) i czy przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia poszczególnych pacjentek z analizy wpływu na budżet (generowania raportowanych kosztów i efektów)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy w przypadku współpłacenia przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta, ich wartości średnie, a w uzasadnionych przypadkach także zakres?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.1. W.AOTM	Czy analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy świadczeniobiorcy lub przedstawiono komentarz argumentujący brak tej perspektywy?	TAK	Rozdział 2.2.	-
5.1.2. W.AOTM	Czy uwzględniono horyzont czasowy wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy zdefiniowano punkt początkowy analizy wpływu na budżet i czy przedstawiono wyniki oceny wpływu wnioskowanej technologii na jednoroczny budżet opieki zdrowotnej (podział horyzontu czasowego na okresy związane z planowanym budżetem płatnika publicznego)?	TAK	Rozdział 2.3.	-
5.1.3. W.AOTM	Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 2.9.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.3. W.AOTM	Czy uwzględniono scenariusz przedstawiający aktualną praktykę („scenariusz istniejący”) oraz scenariusz przewidywany po wprowadzeniu nowej/usunięciu obecnie refundowanej technologii („scenariusz nowy”), koszty ww. scenariuszy oraz wyniki inkrementalne?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.4. W.AOTM	Czy uwzględniono źródła danych zgodne z opisem przedstawionym w rozdziale 5.1.4. Wytycznych oraz czy przedstawiono sposób ich wyszukiwania?	TAK	Rozdział 2.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy wzięto pod uwagę możliwe zwiększenie liczebności populacji indukowane dostępnością nowej technologii na rynku?	TAK	Rozdziały 2.4., 2.5.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy liczebność populacji oceniono poprzez: (1) określenie rozpowszechnienia rozważanego stanu chorobowego, (2) oszacowanie liczby osób, dla których istniałyby wskazania do zastosowania technologii, (3) oszacowanie pozycji rynkowej technologii w poszczególnych wskazaniach na podstawie spodziewanego odsetka populacji, który będzie używać rozważanej technologii, w zestawieniu z częścią populacji, która będzie używać technologii opcjonalnych w danym wskazaniu?	TAK	Rozdziały 2.5. i 2.8.	-
5.1.5. W.AOTM	Czy skonstruowano alternatywne warianty do oceny liczebności populacji?	TAK	Rozdział 2.5.2.	-
5.1.6. W.AOTM	Czy opisano i uzasadniono założenia dotyczące „scenariusza istniejącego” oraz „scenariusza nowego”?	TAK	Rozdział 2.4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy zostało przeanalizowane stwierdzenie, że skalkulowane wydatki będą zauważalne w rzeczywistej praktyce?	TAK	Rozdział 3.2.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy przedstawiono wyniki oceny zużycia poszczególnych świadczeń medycznych uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3. i 4.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy nie uwzględniono dyskontowania wraz z komentarzem uzasadniającym to podejście?	TAK	Rozdział 2.7.	-
5.1.7. W.AOTM	Czy w ocenie kosztów całkowitych uwzględniono: wydatki związane z ocenianą technologią, koszt dodatkowych nakładów w systemie ochrony zdrowia związanych z wdrożeniem ocenianej technologii, zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię, zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji)?	TAK	Rozdziały 2.6., 2.7.	-
- W.AOTM	Czy przedstawiono komentarz związany z opisem warunków wprowadzenia wnioskowanej technologii i związanych z tym kosztów (potrzeba przeszkolenia personelu, opracowania nowych wytycznych klinicznych bądź zmiany zasad diagnostyki)?	TAK	Rozdział 6.	-

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.



Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
- W.AOTM	Czy przedstawiono wpływ rozważanej decyzji na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych (wydatki publiczne w sektorach innych niż ochrona zdrowia)?	TAK	Rozdział 6.	-
Czy przeanalizowano aspekty etyczne i społeczne rozważanej decyzji, w zakresie:				
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> kosztów lub wyników zdrowotnych dotyczących osób innych niż w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (wpływy zewnętrzne)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> faworyzowania niektórych grup pacjentek na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> równego dostępu do wnioskowanej technologii przy jednakowych potrzebach? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> zakresu korzyści w odniesieniu do wielkości populacji (duża korzyść dla wąskiej grupy osób; korzyść mała, ale powszechna)? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> niezaspokojonych dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> generowania problemów społecznych (tj. poziomu satysfakcji pacjentek z otrzymywanej opieki medycznej, akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, stygmatyzacji, lęku, dylematów moralnych, problemów dotyczących płci, problemów rodzinnych) 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> braku sprzeczności rozważanej decyzji z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach w wyniku podjęcia rozważanej decyzji? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> oddziaływania rozważanej decyzji na prawa pacjenta lub prawa człowieka? 	TAK	Rozdział 7.	-
5.2. W.AOTM	<ul style="list-style-type: none"> szczególnego podejścia do pacjenta, tj. konieczności szczególnego informowania pacjenta/opiekuna, potrzeby zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych oraz potrzeby uwzględniania indywidualnych preferencji, po przedstawieniu choremu/opiekunowi informacji w zakresie określonym w prawie? 	TAK	Rozdział 6. i 7.	-
5.2. W.AOTM	Czy podsumowanie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w oparciu o analizę SWOT?	Nie dotyczy	-	-
5.3. W.AOTM	Czy przedstawiono wnioski odnoszące się do celu analizy i będące bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami?	TAK	Rozdział 10.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
5.1.10. W.AOTM	Czy przedstawiono dyskusję, w tym omówienie ograniczeń analizy?	TAK	Rozdział 8. i 9.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku; ^b numer rozdziału, tabeli, wykresu i/albo strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia