



Woretygen neparwówek (Luxturna[®]) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2021

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa
Polska
www.novartis.pl

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie.....	5
1 Cel analizy.....	7
2 Metodyka.....	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	9
2.1.2.1 Populacja pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym (RP)	10
2.1.2.2 Populacja pacjentów z wrodzoną ślepotą Lebera (LCA)	11
2.1.2.3 Odsetek pacjentów z mutacją <i>RPE65</i>	11
2.1.2.4 Odsetek pacjentów poddanych badaniom genetycznym.....	12
2.1.2.5 Odsetek pacjentów z wystarczającą liczbą żywych komórek	12
2.1.2.6 Podsumowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	12
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	13
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	14
2.1.4.1 Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego.....	14
2.1.4.2 Podsumowanie oszacowania rocznej wielkości populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania.....	14
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	16
2.2 Perspektywa analizy.....	16
2.3 Horyzont czasowy analizy.....	16
2.4 Analizowane koszty	17
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku.....	17
2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku..	17
2.4.1.2 Koszt Luxturna® (woretygen neparwówek).....	18
2.4.2 Koszt podania leku	18
2.4.3 Pozostałe koszty programu lekowego	18
2.4.4 Koszty poza programem lekowym.....	19
2.4.4.1 Koszt terapii immunomodulującej.....	19
2.4.4.2 Koszty działań niepożądanych.....	20
2.4.4.3 Inne koszty NFZ związane z leczeniem chorych z zaburzeniami widzenia.....	21
2.4.5 Koszty porad ambulatoryjnych.....	22
2.5 Scenariusze analizy.....	22
2.5.1 Scenariusz istniejący.....	22

2.5.2	Scenariusze nowe	22
3	Wyniki	23
3.1	Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	23
3.2	Wariant najbardziej prawdopodobny	23
3.3	Wariant minimalny	28
3.4	Wariant maksymalny	32
4	Ograniczenia i dyskusja	36
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	39
6	Wnioski	40
7	Aneks	41
7.1	Projekt programu lekowego	41
7.2	Opis modelu	44
7.3	Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu	44
7.4	
7.5	
7.6	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	49
Spis tabel		51
Bibliografia		53

Wykaz skrótów i akronimów

AE	analiza ekonomiczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IRD	Dziedziczna dystrofia siatkówki (ang. <i>inherited retinal dystrophy</i>)
IRDs	Dziedziczne dystrofie siatkówki (ang. <i>inherited retinal dystrophies</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LCA	wrodzona ślepota Lebera/wrodzona amauroza Lebera (ang. <i>Leber's Congenital Amaurosis/Leber congenital amaurosis</i>)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCT	optyczna koherenta tomografia (ang. <i>optical coherence tomography</i>)
RP	zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (ang. <i>retinitis pigmentosa</i>)
<i>RPE65</i>	Białko o masie 65 kDa, występujące w nabłonku barwnikowym siatkówki (ang. <i>retinal pigment epithelium 65 kDa protein</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu woretygenu neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Komparatorem w analizie jest brak interwencji. Biorąc pod uwagę aktualne postępowanie medyczne w Polsce i na świecie, można jednoznacznie stwierdzić, że obecnie w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* nie ma skutecznej i zarejestrowanej terapii, która mogłaby stanowić komparator dla ocenianej interwencji.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia w horyzoncie 5 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o [REDACTED]

[REDACTED] W analizie uwzględniono koszty leku stosowanego w programie lekowym Luxturna® oraz nowego świadczenia dedykowanego podaniu leku. W analizie uwzględniono pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego: koszty kwalifikacji, porad ambulatoryjnych oraz diagnostyki. Ponadto uwzględniono wydatki NFZ poza programem lekowym ponoszone na: terapię immunomodulującą, wymaganą w czasie podania leku Luxturna®, leczenie działań niepożądanych oraz inne wydatki związane z leczeniem chorych z zaburzeniami widzenia. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym brak jest refundacji produktu leczniczego Luxturna® oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których produkt Leczniczy Luxturna® refundowany jest w ramach nowego programu lekowego. Poszczególne warianty różnią się odsetkiem pacjentów z dziedzicznymi dystrofią siatkówki i mutacją genu *RPE65*, u których przeprowadzana jest diagnostyka genetyczna. Odsetki pacjentów poddanych badaniom genetycznym określono na podstawie [REDACTED]

Koszty leków immunosupresyjnych, stosowanych równolegle z podaniem leku Luxturna®, oszacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 roku. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie oszacowano na podstawie dostępnych, najbardziej aktualnych Zarządzeń NFZ i danych NFZ.

Analizę przeprowadzono dla zaproponowanej ceny zbytu netto leku Luxturna® równej [REDACTED]

Wyniki

Liczebność docelowej populacji oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]



Wnioski

Analiza wykazała dodatkowe wydatki po stronie NFZ związane z pozytywną decyzją refundacyjną leku Luxturna®. Luxturna® jest dotychczas jedynym leczeniem przyczynowym rzadkiej choroby uwarunkowanej genetycznie. Lek ten stanowi szansę na zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby, prowadzącej ostatecznie do całkowitej ślepoty, u chorych u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp dobrze zdefiniowanej grupie pacjentom do owocnej terapii genowej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu woretygen neparwówek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Komparatorem w analizie jest brak interwencji. Biorąc pod uwagę aktualne postępowanie medyczne w Polsce i na świecie, można jednoznacznie stwierdzić, że obecnie w leczeniu dziedzicznych dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65* nie ma skutecznej i zarejestrowanej terapii, która mogłaby stanowić komparator dla ocenianej interwencji.

W Tab. 1 przedstawiono cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.

Populacja (P)	Dorośli oraz dzieci i młodzież z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i> oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.
Interwencja (I)	Woretygen neparwówek (Luxturna®)
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • brak interwencji
Efekty (O)	<ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem preparatu na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego, • bezpośrednie koszty NFZ poza programem lekowym dotyczące: leczenia działań niepożądanych, leczenia immunomodulującego, leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia (koszty hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspierających widzenie, leczenia depresji), • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, • aspekty etyczne i społeczne
Perspektywa analizy	perspektywa płatnika publicznego
Horyzont czasowy analizy	5 lat
Porównywane scenariusze	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji preparatu Luxturna® we wnioskowanym wskazaniu

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- 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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów 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 refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów 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 refundacyjnej.

W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Luxturna® zarejestrowany jest w leczeniu dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu *RPE65* oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Jest to jedyne wskazanie produktu leczniczego Luxturna® (ChPL Luxturna).

Projekt programu przygotowano zgodnie z zapisami ChPL Luxturna® oraz kryteriami włączenia do badania rejestracyjnego Russell 2017 (porównaj aneks 7.1). Dodatkowym kryterium w programie lekowym jest ograniczenie wieku pacjentów od 4 do 40 lat. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe, populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, będzie tożsama z populacją docelową. Oszacowanie populacji docelowej zostanie opisane w rozdziale 2.1.2.

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Luxturna®, dotyczy następującej populacji pacjentów:

- 1) Z bialleliczną mutacją genu *RPE65* potwierdzoną badaniem genetycznym;
- 2) W wieku ≥ 4 roku życia oraz < 44 lata;
- 3) Z ostrością wzroku równą lub mniejszą 0,3 w obu oczach i/lub ograniczeniem pola widzenia do obszaru poniżej 20 stopni;
- 4) Z wystarczającą liczbą żywych komórek siatkówki, oszacowaną w optycznej koherentnej tomografii (OCT) i/lub oftalmoskopii (spełnienie któregośkolwiek z poniższych warunków):
 - a) obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna >100 mikronów grubości; lub
 - b) ≥ 3 owalne obszary siatkówki bez atrofii lub zwyrodnienia barwnikowego w obrębie tylnego bieguna; lub
 - c) pole widzenia w granicach 30 stopni w czasie fiksacji.

Dane epidemiologiczne dotyczące dziedzicznych dystrofii siatkówki (IRDs, ang. *inherited retinal dystrophies*) są ograniczone. Dziedziczne dystrofie siatkówki to grupa rzadkich schorzeń o cechach niejednorodnych genetycznie i fenotypowo. Dziedziczne dystrofie siatkówki

nie są jednoznaczne w klasyfikacji (FDA 2017). Mutacja *RPE65* jest przyczyną kontinuum objawów, wynikających z obniżonego poziomu lub braku białka *RPE65*. Zróźnicowanie objawów klinicznych IRD i ich nasilenia obserwowane u chorych z mutacją *RPE65* jest przyczyną stawiania różnorodnych diagnoz klinicznych. Najczęściej u pacjentów z mutacją *RPE65* klinicznie diagnozuje się wrodzoną ślepotę Lebera (ang. *Leber's congenital amaurosis - LCA*) lub zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (ang. *retinitis pigmentosa - RP*) (Chung 2019, Kumaran 2019). Jeżeli pierwsze objawy choroby związane są ze zwyrodnieniem pręcików i występują między 5. a 30. rokiem życia, wówczas klinicznie najczęściej diagnozowane jest RP. Jeżeli choroba ma wczesny początek (w pierwszym roku od urodzenia) i szybką progresję, diagnozowana jest najczęściej LCA (Chung 2019, Kumaran 2019). Biorąc powyższe pod uwagę oszacowanie wielkości populacji docelowej oparto o dostępne dane epidemiologiczne dotyczące RP i LCA.

2.1.2.1 Populacja pacjentów ze zwyrodnieniem barwnikowym (RP)

W Tab. 2 i Tab. 3 zestawiono odnalezione dane dotyczące odpowiednio chorobowości i zapadalności RP pochodzące z państw Europejskich. Nie odnaleziono danych dotyczących chorobowości RP w Polsce.

Tab. 2. Chorobowość na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) w Europie wg badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Chorobowość	Chorobowość wyrażona w %
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████

Tab. 3. Zapadalność na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) w Europie wg badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Zapadalność	Chorobowość wyrażona w %
██████████	██████████	██████████	██████████

2.1.2.2 Populacja pacjentów z wrodzoną ślepotą Lebera (LCA)

W Tab. 4 podsumowano odnalezione dane dotyczące chorobowości LCA w Europie. Istnieje niewiele badań dotyczących chorobowości i zapadalności na LCA. Dane dotyczące zapadalności na LCA zidentyfikowano

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

Tab. 4. Chorobowość na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) w Europie wg badań epidemiologicznych.

Kraj (Badanie)	Rok badania	Chorobowość	Chorobowość wyrażona w %
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]

2.1.2.3 Odsetek pacjentów z mutacją *RPE65*

Według badań przeprowadzonych w Europie, odsetek pacjentów z RP i LCA, u których podłoża jest mutacja *RPE65* stanowi

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

Tab. 5. Odsetek pacjentów z zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki i wrodzoną ślepotą Lebera, u których występuje mutacja genu *RPE65*.

Państwo	Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (RP)		Wrodzona ślepotą Lebera (LCA)	
	Odsetek przypadków z mutacją genu <i>RPE65</i>	Źródło	Odsetek przypadków z mutacją genu <i>RPE65</i>	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Państwo	Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki (RP)		Wrodzona ślepotą Lebera (LCA)	
	Odsetek przypadków z mutacją genu <i>RPE65</i>	Źródło	Odsetek przypadków z mutacją genu <i>RPE65</i>	Źródło
███	███	██████████	███	██████████

2.1.2.4 Odsetek pacjentów poddanych badaniom genetycznym

Badania genetyczne umożliwiają identyfikację mutacji będącej podłożem dziedzicznego zwyrodnienia siatkówki. Dziedziczne zwyrodnienia siatkówki należą do chorób rzadkich i do czasu rejestracji produktu leczniczego Luxturna[®] nie było innej opcji terapeutycznej dla tej grupy chorych. ██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

2.1.2.5 Odsetek pacjentów z wystarczającą liczbą żywych komórek

Produkt leczniczy Luxturna[®] można podać pacjentom wyłącznie z wystarczającą liczbą żywych komórek tj. obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna > 100 mikronów grubości, co oszacowano w optycznej tomografii koherencyjnej (OCT, ang. *optical coherence tomography*). ██████████

██████████

██████████

2.1.2.6 Podsumowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

W Tab. 6 podsumowano założenia przyjęte do oszacowania wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku. Ostateczna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia Luxturna[®] będzie wynikać z odsetka pacjentów, u których będzie przeprowadzana diagnostyka genetyczna w kierunku mutacji powodującej zaburzenia widzenia. W Tab. 7 podsumowano wielkość populacji docelowej wskazanej we wniosku. ██████████

██████████

██████████

Tab. 6. Podsumowanie wartości i założeń przyjętych do oszacowania wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Parametr	Wartość	Źródło
Wielkość populacji Polski	38 382 576	GUS 2020
Chorobowość RP	█████	████████████████████

Parametr	Wartość	Źródło
Zapadalność RP	■	■
Odsetek pacjentów z RP i mutacją <i>RPE65</i>	■	■
Chorobowość LCA	■	■
Zapadalność LCA	■	■
Odsetek pacjentów z LCA i mutacją <i>RPE65</i>	■	■
Odsetek pacjentów, u których przeprowadzane jest badanie genetyczne	■	■
Odsetek pacjentów, u których występuje wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■

Tab. 7. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wariant analizy	Aktualna liczba chorych (wynikająca z chorobowości)	Liczba nowych pacjentów rocznie (wynikająca z zapadalności)	Założenie	Źródło
Najbardziej prawdopodobny	■	■	■	■
Minimalny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce.

Tab. 8. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
Leczenie dorosłych oraz dzieci i młodzieży z utratą wzroku z powodu dziedzicznej dystrofii siatkówki spowodowanej przez potwierdzone bialleliczne mutacje genu <i>RPE65</i> oraz u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki.	0	Dane wnioskodawcy

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia podejmie decyzję o finansowaniu produktu leczniczego Luxturna® w oparciu o następujące założenia:

- Pacjenci z IRD spowodowaną mutacją *RPE65*, oszacowani wg chorobowości, będą w okresie 5-letnim stopniowo włączani do programu lekowego,
- każdego roku do programu lekowego będą identyfikowani nowi pacjenci, co wynika z zapadalności na IRD.

2.1.4.1 Dynamika włączania pacjentów do programu lekowego

Produkt Luxturna® został zarejestrowany do stosowania w Unii Europejskiej w listopadzie 2018 (EMA 2018a). Od tego czasu w Polsce identyfikowani są potencjalni pacjenci kwalifikujący się do leczenia Luxturna®.

Jednocześnie w każdym roku do programu lekowego zostaną włączeni nowi pacjenci, których liczba będzie wynikać z zapadalności na IRD spowodowaną mutacją *RPE65*.

2.1.4.2 Podsumowanie oszacowania rocznej wielkości populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania

W Tab. 9 zawarto podsumowanie wielkości populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania produktu leczniczego Luxturna® ze środków publicznych. W kalkulatorze zastosowano zaokrąglenia do całkowitej liczby pacjentów.

Wielkość populacji leczonej w ramach programu lekowego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 9. Roczna wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania Luxturna® w ramach programu lekowego.

Wariant analizy	Liczebność populacji					Źródło
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	
Najbardziej prawdopodobny						[REDACTED]
	■	■	■	■	■	[REDACTED]
						[REDACTED]
Suma		■	■	■	■	[REDACTED]
	■	■	■	■	■	■
Minimalny						[REDACTED]
	■	■	■	■	■	[REDACTED]
						[REDACTED]
Suma		■	■	■	■	[REDACTED]
	■	■	■	■	■	■
Maksymalny						[REDACTED]
	■	■	■	■	■	[REDACTED]
						[REDACTED]
Suma		■	■	■	■	[REDACTED]
	■	■	■	■	■	■

* Przy przyjętych założeniach do IV roku włącznie wszyscy pacjenci zostaną poddani leczeniu Luxturna® [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

** przy przyjętych założeniach od II do V roku rocznie w PL ██████████

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 do 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Wariant analizy	Liczebność populacji					Oдноśnik do rozdziału i tabeli
		I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	najbardziej prawdopodobny (podstawowy)	■	■	■	■	■	Rozdział 2.1.2.6, Tab. 7
	minimalny	■	■	■	■	■	
	maksymalny	■	■	■	■	■	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	nd	0					Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię	najbardziej prawdopodobny (podstawowy)	■	■	■	■	■	Rozdział 2.1.4.2, Tab. 9
	minimalny	■	■	■	■	■	Rozdział 2.1.4.2, Tab. 9
	maksymalny	■	■	■	■	■	Rozdział 2.1.4.2, Tab. 9

2.2 Perspektywa analizy

Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta. Ze względu na niewielki wpływ innych kosztów ponoszonych przez chorych (współpłacenie pacjenta za leczenie immunomodulującej) na koszty całkowite, w analizie pominięto je, a wyniki przedstawiono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont obserwacji. Przedmiotem wniosku jest leczenie rzadkiej choroby o podłożu genetycznym. ██████████

Pacjenci będą identyfikowani i sukcesywnie włączani do leczenia w kolejnych latach funkcjonowania programu lekowego. Założenie to wynika również z ograniczonej liczby ośrodków zajmujących się leczeniem pacjentów z dziedzicznymi zwyrodnieniami siatkówki. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje okres od czerwca 2021 do czerwca 2026.

2.4 Analizowane koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono następujące rodzaje kosztów, tj. koszty leków w programie lekowym, w tym koszty leku wnioskowanego. W ramach analizy przedstawiono pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego, tj.:

- podaniem leku Luxturna®,
- koszt kwalifikacji do PL,
- porad ambulatoryjnych w PL,
- ryczałt roczny za diagnostykę w PL.

Ponadto w analizie uwzględniono koszty poza programem lekowym, związane z:

- kosztami terapii immunomodulującej, koniecznej do przeprowadzenia przed i po podaniu leku Luxturna®,
- kosztami leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem Luxturna®,
- pozostałymi kosztami związanymi z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia.

2.4.1 Koszt wnioskowanego leku

2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania jak produkt leczniczy Luxturna®.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny jak produkt leczniczy Luxturna® pomimo odmiennych mechanizmów działania leków.

Podsumowując wnioskowany lek zgodnie z zapisem np. 15 ust. 2 Ustawy Refundacyjnej wymaga utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowane jest objęcie refundacją w ramach programu lekowego. W związku z tym lek kwalifikuje się do odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie.

2.4.1.2 Koszt Luxturna® (woretygen neparwówek)

Koszt leku Luxturna® określono na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę. Wnioskodawca ubiega się o refundację leku Luxturna® w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego zgodnie z ustawą refundacyjną za odpłatnością bezpłatnie.

Tab. 11. Cena leku Luxturna® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.

Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Koszt NFZ [zł]
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

2.4.2 Koszt podania leku

Według ChPL Luxturna®, lek podaje się jednorazowo do jednego oka podczas operacji chirurgicznej z wykonaniem witrektomii.

Niezbędnym do realizacji PL dla leku Luxturna® będzie utworzenie świadczenia dedykowanemu podaniu leku. Obecnie na liście świadczeń możliwych do zrealizowania w PL nie ma świadczenia, którego wycena odpowiadałaby kosztowi operacji chirurgicznej związanej z podaniem leku Luxturna®.

Zabiegi z wykonaniem witrektomii są obecnie realizowane poprzez system Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) grupa B17. Planowy zabieg wyceniono na 6 457 zł. Założono, że wycena operacji chirurgicznej związanej z podaniem leku Luxturna® będzie odpowiadać wycenie planowej hospitalizacji w ramach JGP B17. Szczegółowy opis przebiegu operacji chirurgicznej zamieszczono w suplemencie do badania Russel 2017.

Tab. 12. Wycena zabiegu z wykonaniem witrektomii (Zarządzenie NFZ 4/2021/DSOZ).

Kod JGP	Nazwa JGP	Koszt hospitalizacji planowej [zł]
B17	Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne	6 457,00

2.4.3 Pozostałe koszty programu lekowego

Koszt diagnostyki i monitorowania w PL został oszacowany na podstawie zapisów wnioskowanego PL. Uwzględniono koszt:

- koszt kwalifikacji do PL,
- porad ambulatoryjnych w PL,
- ryczałt roczny za diagnostykę w PL.

Założono, że wizyty w ramach programu będą odbywać się zgodnie z harmonogramem, tj. po 7 dniach od podania (dla podania dla każdego oka, tj. sumarycznie 2 wizyty dla pacjenta), a następnie po miesiącu, 3 miesiącach, 6 miesiącach i 12 miesiącach od pierwszego podania. Łącznie 6 porad ambulatoryjnych związanych z wykonaniem PL.

Roczne koszty programu lekowego przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego.

Nazwa świadczenia	Źródło	Wycena punktowa	Koszt jednostkowy [zł]*	Liczba świadczeń w roku	Roczny koszt [zł]
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	Zarządzenie 29/2021/DGL	338,00	338,00	1	338,00
Diagnostyka w programie leczenia	oszacowanie własne**	-	1204,00**	ryczałt roczny	879,88
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Zarządzenie 29/2021/DGL	108,16	108,16	6	648,96

*1 punkt = 1 zł

** oszacowanie własne na podstawie badań przewidzianych w PL i wg Zarządzenia 182/2019/DSOZ (szczegółowe oszacowanie w AE 2021).

2.4.4 Koszty poza programem lekowym

Koszty poza programem lekowym zaczerpnięto z modelu ekonomicznego. W modelu analizy ekonomicznej dodatkowo uwzględniono:

- koszty terapii immunomodulującej,
- koszty działań niepożądanych, związanych z podaniem produktu Luxturna®,
- inne koszty NFZ związane z leczeniem chorych z zaburzeniami widzenia, takie jak:
 - dodatkowe hospitalizacje wynikające z upośledzenia widzenia i częstszego ryzyka urazów,
 - koszty rehabilitacji wzroku, która ma poprawić funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym,
 - koszty wyrobów medycznych wspomagających widzenie i przemieszczanie się,
 - koszty leczenia depresji, będącej następstwem ograniczeń związanych z zaburzeniami widzenia u chorych.

2.4.4.1 Koszt terapii immunomodulującej

Podanie leku Luxturna wymaga stosowania terapii immunomodulującej w celu zmniejszenia reakcji układu immunologicznego na lek. Zgodnie z ChPL leku Luxturna terapię immunomodulującą zaleca się wykonywać prednizonem przed podaniem leku do każdego oka zgodnie z przedstawionym poniżej schematem (ChPL Luxturna):

- w okresie przedoperacyjnym: 3 dni przed podaniem leku Luxturna prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę);
- w okresie pooperacyjnym:
 - 4 dni prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 40 mg/dobę);
 - 5 dni prednizon w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę);
 - 5 dni prednizon w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 20 mg/dobę) co drugi dzień.

Zgodnie protokołem RCT, które było podstawą do uzyskania rejestracji leku, podanie leku do drugiego oka następowało w okresie od 6 do 18 dni od pierwszego podania (Russel 2017). Koszt terapii immunomodulującej oszacowano na podstawie:

- powyższego dawkowania (ChPL Luxturna);
- danych o przerwie między podaniem do pierwszego i drugiego oka z badania Russel 2017;
- danych o średniej masie pacjentów biorących udział w badaniu Russel 2017;
- oraz kosztu prednizonu z aktualnego obwieszczenia MZ (MZ 2021).

Udział poszczególnych preparatów prednizonu w terapii ustalono na podstawie najbardziej aktualnych danych NFZ o sprzedaży leków refundowanych w aptece z listopada 2020 (NFZ 2021a, NFZ 2021b). Szczegółowe oszacowanie kosztu zamieszczono w dokumencie Ms Excel dołączonym do wniosku.

Tab. 14. Dane do oszacowania kosztu terapii immunomodulującej z badania Russel 2017. Dane niepublikowane zamieszczone w dokumentacji NICE (NICE 2019, str. 286).

Parametr	Wartość
Masa ciała [kg]	51,5
Liczba dni z dawką prednizonu 1 mg/kg m.c. (oboje oczu)	14
Liczba dni z dawką prednizonu 0,5 mg/kg m.c. (oboje oczu)	6,8

Tab. 15. Koszt jednostki prednizonu na podstawie Obwieszczenia MZ (MZ 2021) i danych NFZ o refundacji za wrzesień 2020.

Jednostka	Koszt z perspektyw NFZ [zł]
1 mg	0,04539
Pełna terapia immunomodulująca dla obu oczu	31,59

2.4.4.2 Koszty działań niepożądanych

W oszacowaniu analizy wpływu na budżet uwzględniono następujące działania niepożądane, wynikające ze stosowania produktu leczniczego Luxturna®:

- zaciemnienie;
- zapalenie oka;
- zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowe oka.

Koszty leczenia działań niepożądanych zaczerpnięto z modelu ekonomicznego. Oszacowane koszty leczenia działań niepożądanych dotyczą podania produktu Luxturna® do obu oczu. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło dane działanie niepożądane w ciągu roku od podania produktu Luxturna®, określono na podstawie danych z badania III fazy (Russel 2017, AK 2020). Według badania, zapalenie oka oraz zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oka podczas leczenia produktem Luxturna® nie były ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, wymagającymi hospitalizacji. Przyjęto, że leczenie tych działań niepożądanych wymaga porady specjalisty. Wycenę porady przyjęto na poziomie świadczenia W13, które pozwala na zrealizowanie kilku badań okulistycznych. Szczegółową metodykę oszacowania kosztów jednostkowych opisano

w dokumencie Analizy ekonomicznej, dołączonej do wniosku (AE 2021). Koszty jednostkowe zestawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Koszt leczenia działań niepożądanych, oszacowane w Analizie ekonomicznej dla Luxturna®, dołączonej do wniosku (AE 2021).

Działanie niepożądane	Świadczenie	Koszt jednostkowy* [zł]	Odsetek pacjentów, u których występuje zdarzenie niepożądane w ciągu roku od podania Luxturna®**
Zaćma	Hospitalizacja związana z usunięciem zaćmy	1 927,50 [†]	15%
Zapalenie oka	Porada ambulatoryjna (W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu)	133,00	10%
Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oka	Porada ambulatoryjna (W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu)	133,00	20%
Sumaryczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych		329,03	nd

* 1 punkt = 1 zł,

[†] oszacowanie własne - średnia ważona wyceny punktowej hospitalizacji w ramach JGP B18G (usunięcie zaćmy - kategoria I) i B19G (usunięcie zaćmy - kategoria II) wg Zarządzenia 4/2021/DOS udziału wg statystyki JGP w 2019 roku,

** na podstawie Russel 2017

2.4.4.3 Inne koszty NFZ związane z leczeniem chorych z zaburzeniami widzenia

Szczegółowe dane dotyczące oszacowania ww. kosztów jednostkowych przedstawiono w analizie ekonomicznej (AE 2021 w rozdziale 2.7.7.). Z modelu ekonomicznego wygenerowano skumulowane roczne koszty leczenia pacjentów w zależności od tego czy byli leczeni Luxturna®. Dane ekstrahowano z zakładki „Engine_BSC” oraz zakładki „Engine_VN” z kolumn BG, dla kosztów niedyskontowanych, obejmujących okres od 16,1 do 40,1 roku życia pacjentów. Na tej podstawie oszacowano średni, skumulowany roczny koszt NFZ na pacjenta. Oszacowany skumulowany koszt najbardziej przybliża koszt ponoszony z perspektywy NFZ na leczenie pacjentów z populacji docelowej, w zależności od tego czy otrzymali leczenie Luxturna®, przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Skumulowany, średni roczny koszt NFZ związany z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia leczenia.

Parametr	Roczny koszt z perspektywy NFZ na pacjenta [zł]		Źródło
	Pacjenci nie leczeni Luxturna®*	Pacjenci po leczeniu Luxturna®	
Skumulowany, roczny koszt związany ze stanem zdrowia obejmujący koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenie depresji.	422,88	380,10	AE 2021

2.4.5 Koszty porad ambulatoryjnych

Monitorowanie stanu wzroku pacjenta w kolejnych latach po zakończeniu udziału w PL będzie się odbywać w ramach opieki ambulatoryjnej z tą samą częstotliwością jak dla pacjentów bez interwencji. Stąd też koszty te nie różnicują porównywanych interwencji i zostaną pominięte w niniejszej analizie.

2.5 Scenariusze analizy

2.5.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów 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 lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

2.5.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów 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 lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy. Zmienną testowaną w analizie, różnicującą poszczególne warianty, jest odsetek pacjentów, u których przeprowadza się diagnostykę genetyczną (Tab. 18).

Tab. 18. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego

Zmienna testowana	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Uzasadnienie zmienności
Odsetek pacjentów poddanych badaniom genetycznym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - sc. istniejący.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	0	0	0	0	0
Koszty programu lekowego [zł]	0	0	0	0	0
Koszty leku Luxturna®	0	0	0	0	0
Koszty podania leku	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL	0	0	0	0	0
Diagnostyka w PL	0	0	0	0	0
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	0	0	0	0	0
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	0	0	0	0	0
Koszty leczenia działań niepożądanych	0	0	0	0	0
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

Tab. 21. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - sc. nowy.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	■	■	■	■	■
Koszty programu lekowego [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leku Luxturna®	■	■	■	■	■
Koszty podania leku	■	■	■	■	■
Koszty kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
Diagnostyka w PL	■	■	■	■	■
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	■	■	■	■	■
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	■	■	■	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

Tab. 22. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - analiza inkrementalna.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	■	■	■	■	■
Koszty programu lekowego [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leku Luxturna®	■	■	■	■	■
Koszty podania leku	■	■	■	■	■
Koszty kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
Diagnostyka w PL	■	■	■	■	■
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	■	■	■	■	■
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	■	■	■	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

3.3 Wariant minimalny

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - sc. istniejący.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	0	0	0	0	0
Koszty programu lekowego [zł]	0	0	0	0	0
Koszty leku Luxturna®	0	0	0	0	0
Koszty podania leku	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL	0	0	0	0	0
Diagnostyka w PL	0	0	0	0	0
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	0	0	0	0	0
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	0	0	0	0	0
Koszty leczenia działań niepożądanych	0	0	0	0	0
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

Tab. 24. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - sc. nowy.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	■	■	■	■	■
Koszty programu lekowego [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leku Luxturna®	■	■	■	■	■
Koszty podania leku	■	■	■	■	■
Koszty kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
Diagnostyka w PL	■	■	■	■	■
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	■	■	■	■	■
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	■	■	■	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

Tab. 25. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - analiza inkrementalna.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	■	■	■	■	■
Koszty programu lekowego [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leku Luxturna®	■	■	■	■	■
Koszty podania leku	■	■	■	■	■
Koszty kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
Diagnostyka w PL	■	■	■	■	■
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	■	■	■	■	■
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	■	■	■	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

3.4 Wariant maksymalny

[Redacted content]

Tab. 26. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - sc. istniejący.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	0	0	0	0	0
Koszty programu lekowego [zł]	0	0	0	0	0
Koszty leku Luxturna®	0	0	0	0	0
Koszty podania leku	0	0	0	0	0
Koszty kwalifikacji do PL	0	0	0	0	0
Diagnostyka w PL	0	0	0	0	0
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	0	0	0	0	0
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	0	0	0	0	0
Koszty leczenia działań niepożądanych	0	0	0	0	0
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

Tab. 27. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - sc. nowy.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	■	■	■	■	■
Koszty programu lekowego [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leku Luxturna®	■	■	■	■	■
Koszty podania leku	■	■	■	■	■
Koszty kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
Diagnostyka w PL	■	■	■	■	■
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	■	■	■	■	■
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	■	■	■	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

Tab. 28. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - analiza inkrementalna.

	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci z IRD i mutacją <i>RPE65</i> , u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki	■	■	■	■	■
Pacjenci w PL	■	■	■	■	■
Koszty programu lekowego [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leku Luxturna®	■	■	■	■	■
Koszty podania leku	■	■	■	■	■
Koszty kwalifikacji do PL	■	■	■	■	■
Diagnostyka w PL	■	■	■	■	■
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach PL	■	■	■	■	■
Koszty poza programem lekowym [zł]	■	■	■	■	■
Koszty leczenia immunomodulującego	■	■	■	■	■
Koszty leczenia działań niepożądanych	■	■	■	■	■
Pozostałe koszty leczenia pacjentów z zaburzeniami widzenia*	■	■	■	■	■
Koszty ogółem [zł]	■	■	■	■	■

* koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia, uwzględniające koszty: hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspomagających widzenie, leczenia depresji

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy była ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z refundacją terapii genowej woretygenem neparwówek (Luxturna®) w leczeniu pacjentów z dziedziczną dystrofią siatkówki z mutacją genu *RPE65* w ramach nowego programu lekowego. Analizę kosztów terapii produktem Luxturna® przeprowadzono na tle kosztów aktualnie ponoszonych przez NFZ na opiekę medyczną pacjentów z zaburzeniami widzenia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w horyzoncie 5-ciu kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leku stosowanego w programie lekowym Luxturna® oraz nowego świadczenia dedykowanego podaniu leku (podanie leku do przestrzeni podsiatkówkowej). W analizie uwzględniono pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego: koszty kwalifikacji, porad ambulatoryjnych oraz diagnostyki. Ponadto uwzględniono wydatki NFZ poza programem lekowym ponoszone na: terapię immunomodulującą, wymaganą w czasie podania leku Luxturna®, leczenie działań niepożądanych oraz inne wydatki związane z leczeniem chorych z zaburzeniami widzenia. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym brak jest refundacji leku Luxturna oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których w ramach programu lekowego leczenia chorych z IRD i mutacją genu *RPE65* refundowane jest leczenie i podanie podsiatkówkowe leku Luxturna®. Definicje poszczególnych scenariuszy różnią się liczebnością populacji docelowej. Do zdefiniowania poszczególnych scenariuszy wykorzystano europejskie, a w przypadku ich braku światowe, dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości i zapadalności na LCA i RP oraz częstości występowania mutacji *RPE65*. W oszacowaniach uwzględniono również [REDACTED]

Zmienną testowaną w poszczególnych wariantach był odsetek pacjentów z IRD i mutacją *RPE65*, u których przeprowadzana jest diagnostyka genetyczna. [REDACTED]

Koszty leków immunosupresyjnych, stosowanych równoległe z podaniem leku Luxturna®, oszacowano w oparciu o obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2021 roku. Pozostałe koszty uwzględnione w analizie oszacowano na podstawie dostępnych, najbardziej aktualnych Zarządzeniach NFZ i danych NFZ.

[REDACTED]

[REDACTED] Luxturna® jest innowacyjnym lekiem stosowanym w terapii genowej. Woretygen neparwówek jest produkowany drogą inżynierii genetycznej. Kapsyd wirusa zależnego od adenowirusów wykorzystano jako nośnik cDNA ludzkiego, prawidłowego białka *RPE65* nabłonka barwnikowego. Lek ten posiada status leku sierocznego (EMA 2018b, ChPL Luxturna®). Zaznaczyć trzeba, że leczenie Luxturna® jest bezpieczne i dobrze tolerowane, [REDACTED]

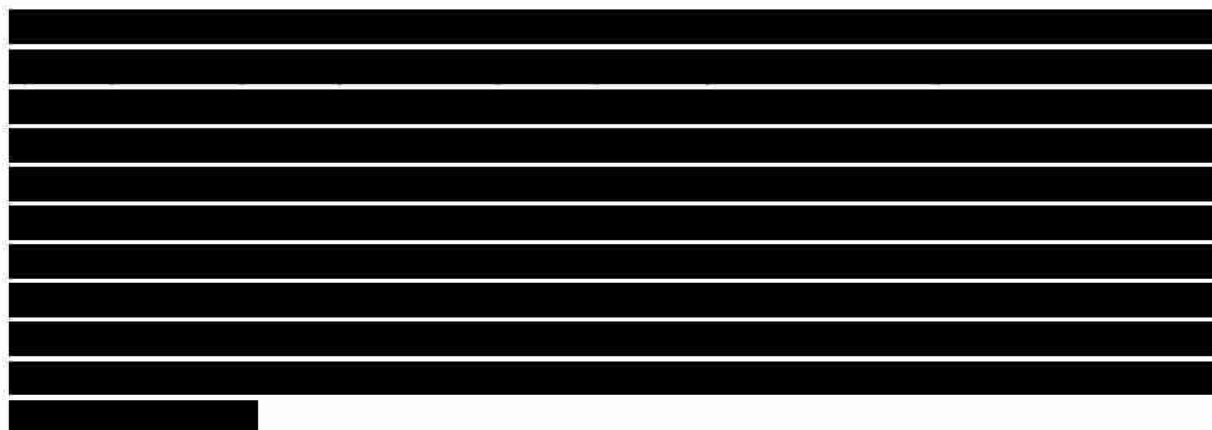
[REDACTED]

Jak w każdej analizie wpływu na budżet, tak i w obecnej, jednym z najważniejszych czynników wpływających na wysokość prognozowanych wydatków płatnika jest wielkość docelowej grupy pacjentów. Głównym ograniczeniem analizy jest brak danych epidemiologicznych dotyczących chorobowości i zapadalności dziedzicznego zwyrodnienia siatkówki spowodowanej przez mutację *RPE65* w polskiej populacji. Chorobowość oraz zapadalność oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych z krajów europejskich, a w przypadku ich braku - światowych. Dziedziczne dystrofie siatkówki to grupa rzadkich schorzeń o cechach niejednorodnych genetycznie i fenotypowo. Zróżnicowanie objawów klinicznych IRD i ich nasilenia obserwowane u chorych z mutacją *RPE65* jest przyczyną stawiania różnorodnych diagnoz klinicznych. Według EMA wskazanie Luxturna® w brzmieniu „dziedziczna dystrofia siatkówki spowodowana bialleliczną mutacją *RPE65*” dotyczy pacjentów, którym wcześniej stawiano ponad 20-25 różnych diagnoz klinicznych (EMA 2018a). Najczęściej u pacjentów z mutacją *RPE65* klinicznie diagnozuje się LCA lub RP (Chung 2019, Kumaran 2019), które stanowiły podstawę do oszacowania wielkości populacji docelowej w niniejszej analizie. Oszacowanie populacji przeprowadzono na podstawie ogólnej populacji Polski, bez ograniczenia zakresu wiekowego, odpowiadającego kryteriom włączenia do programu lekowego. Jest to uzasadnione, gdyż w przeważającej liczbie badań epidemiologicznych dotyczących IRD spowodowanych mutacją w genie *RPE65*, nie ograniczano populacji ze względu na wiek. Podane wskaźniki epidemiologiczne dotyczą więc populacji ogólnej. [REDACTED]

[REDACTED]

Dziedziczne dystrofie siatkówki są rzadką chorobą. [REDACTED]

[REDACTED]



5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Zgodnie z wnioskiem refundacja leku Luxturna® ma się odbywać w ramach nowego programu lekowego, w ramach którego wymagane będzie utworzenie nowego świadczenia dedykowanego podaniu leku. Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, prawne. Istnieje jednak pozytywny wpływ wprowadzenia finansowania terapii nowoczesnej terapii genowej za pomocą leku Luxturna® na aspekty społeczne.

Dziedziczne dystrofie siatkówki spowodowane mutacją *RPE65* są chorobami rzadkimi a zaburzenia widzenia i utrata wzroku prowadzą u większości pacjentów do ślepoty w młodym wieku. Ze względu na znaczne ograniczenia, wynikające z zaburzeń widzenia, część pacjentów nie może podjąć pracy i ma orzeczenie o niepełnosprawności. Do tej pory była to choroba nieuchronnie prowadząca do poważnego zaburzenia widzenia. Chorzy doświadczają ograniczeń w wykonywaniu codziennych aktywności (Latham 2017), pogorszenia jakości życia (Levinson 2017) oraz stanów depresyjnych i lęku (Chaumet-Riffaud 2017). Zaburzenia widzenia i utrata wzroku wiążą się z utratą produktywności, wynikającą z ograniczenia możliwości świadczenia pracy. Koszty pośrednie związane z upośledzeniem widzenia są znacznym obciążeniem społecznym, szczególnie biorąc pod uwagę młodszą grupę wiekową, jaką jest wnioskowana populacja, wchodząca dopiero na rynek pracy. Dane brytyjskie wskazują, że u chorych z IRD i mutacją *RPE65* utrata wzroku w wieku 18 lat, koszty pośrednie stanowią około 70% ogólnych wydatków ponoszonych przez całe życie chorego (Viriato 2019). Lek Luxturna® zapobiega podstępującym zaburzeniom widzenia pacjentom z IRD spowodowanymi mutacją *RPE65*, a tym samym wszystkim jego negatywnym konsekwencjom.

6 Wnioski

Analiza wykazała dodatkowe wydatki po stronie NFZ związane z pozytywną decyzją refundacyjną leku Luxturna®. Luxturna® jest dotychczas jedynym leczeniem przyczynowym rzadkiej choroby uwarunkowanej genetycznie. Lek ten stanowi szansę na zatrzymanie lub spowolnienie postępu choroby, prowadzącej ostatecznie do całkowitej ślepoty, u chorych u których zachowała się wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki. Pozytywna decyzja refundacyjna zapewni dostęp dobrze zdefiniowanej grupie pacjentom do nowoczesnej terapii genowej.

7 Aneks

7.1 Projekt programu lekowego

PROGRAM LEKOWY – LECZENIE DZIEDZICZNEJ DYSTROFII SIATKÓWKI U PACJENTÓW Z BIALLELICZNĄ MUTACJĄ GENU *RPE65* (ICD-10: H35.5)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 5) bialleliczna mutacja genu <i>RPE65</i> potwierdzona badaniem genetycznym; 6) wiek ≥ 4 roku życia oraz < 44 lat; 7) ostrość wzroku równa lub mniejsza 0,3 w obu oczach i/lub ograniczone pole widzenia do obszaru poniżej 20 stopni; 8) wystarczająca liczba żywych komórek siatkówki, oszacowana w optycznej koherentnej tomografii (OCT) i/lub oftalmoskopii (spełnienie któregoś z poniższych warunków): <ul style="list-style-type: none"> d) obszar siatkówki w obrębie tylnego bieguna >100 mikronów grubości; lub e) ≥ 3 owalne obszary siatkówki bez atrofii lub zwyrodnienia barwnikowego w obrębie tylnego bieguna; lub f) pole widzenia w granicach 30 stopni w czasie fiksacji; <p>2. Kryteria dyskwalifikacji Spełnienie któregoś z poniższych warunków:</p>	<p>I. Dawkowanie</p> <p>Dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Lekowego.</p> <p>Procedura podania dawki do każdego oka jest wykonywana w różne dni. Podanie leku do drugiego oka następuje w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie po podaniu do pierwszego oka.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) badanie okulistyczne z oceną ostrości wzroku na tablicach LogMAR oraz pola widzenia; 2) badanie elektrofizjologiczne siatkówki; 3) oszacowanie liczby żywych komórek siatkówki z użyciem optycznej tomografii koherentyjnej (OTC) i/lub oftalmoskopii; 4) test ciążowy wraz z oświadczeniem o stosowaniu skutecznej antykoncepcji w trakcie 4 miesięcy po zabiegu – u kobiet w wieku reprodukcyjnym. <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Badania przeprowadzone w następującym czasie od podania woretygen neparwówek do oka: 1 dzień, 7 dni, 1 mies., 3 mies., 6 mies. i 12 miesiącach.</p> <p>Badania przeprowadzane w ramach monitorowania leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) monitorowanie ciśnienia śródgałkowego przed i po podaniu produktu leczniczego; 2) badanie elektrofizjologiczne siatkówki;

<ol style="list-style-type: none"> 1) Przyjmowanie wysokich dawek związków retinoidowych (>7500 jednostek retinolu [lub >3300 IU] ekwiwalentnych do dziennej dawki witaminy A) lub ich prekursorów w ciągu ostatnich 18 miesięcy, które potencjalnie mogłyby wpływać na aktywność biochemiczną enzymu <i>RPE65</i>; 2) operacja wewnątrzgałkowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 3) nadwrażliwość na leki zaplanowane do przyjmowania w okresie okołoperacyjnym; 4) wcześniejsze choroby oczu lub choroby ogólnoustrojowe, które uniemożliwiłyby planowaną operację bądź zakłóciłyby poprawną interpretację wyników badań np. nowotwory złośliwe, których leczenie może wpływać na czynność OUN (np. radioterapia oczodołu, białaczka z zajęciem OUN/nerwu wzrokowego), cukrzyca lub niedokrwistość sierpowata z objawami zaawansowanej retinopatii (np. obrzęk płamki lub zmiany proliferacyjne), niedobór odporności (nabyty lub wrodzony), który może zwiększać podatność na zakażenia oportunistyczne tj. zapalenie siatkówki wywołane wirusem CMV; 5) czynna choroba zakaźna; 6) ciąża. <p>3. Określenie czasu w programie</p> <p>Obserwacja i monitorowanie w ramach programu trwa do 12 mies. od podania woretygenu neparwówek do danego oka.</p> <p>4. Kryteria wystąpienia odpowiedzi na leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Poprawa ostrości wzroku o 5 lub więcej liter na tablicy Snellena (ETDRS) stosunku do wartości przy kwalifikacji do leczenia; lub 		<ol style="list-style-type: none"> 3) badanie ostrości wzroku na tablicach LogMAR; 4) badanie pola widzenia wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna (bodziec testowy III4e) <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej świadczeniobiorcy danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2) Poprawa pola widzenia o 150 stopni (wyznaczonego za pomocą perymetru Goldmanna (bodziec testowy III4e) w stosunku do wartości przy kwalifikacji do leczenia;		
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

7.2 Opis modelu

Do wniosku dołączono model analizy wpływu na budżet, umożliwiający prześledzenie i powtórzenie kalkulacji opisanych w dokumencie. Poniżej przedstawiono budowę modelu BIA.

Model podzielono na 2 sekcje:

- Dotyczącą analizy wpływu na budżet,
- Dotyczącą analizy racjonalizacyjnej.

Model dotyczący analizy wpływu na budżet zawiera następujące zakładki:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące m.in. celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający opis modelu oraz spis przyjętych założeń,
- Populacja: zawierający dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz dane dotyczące charakterystyki populacji,
- Dane kosztowe: zawierający dane kosztowe dotyczące kosztu leku oraz kosztu diagnostyki i monitorowania w PL oraz dane kosztowe poza PL (leczenie immunomodulujące, leczenie zdarzeń niepożądanych, pozostałe koszty związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia),
- Wyniki: zawierający wyniki analizy wpływu na budżet,
- Dane: zawierający dane do przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej,
- Wynik: zawierający wyniki analizy racjonalizacyjnej,
- Aktualne wydatki NFZ: zawierający oszacowanie aktualnych wydatków NFZ,
- Populacja - dane: zawierające dane epidemiologiczne wykorzystane do oszacowania liczebności populacji,
- Koszty leków - dane: zawierające dane dotyczące kosztu leku Luxturna® oraz leczenia immunomodulującego,
- Koszty NFZ poza PL: zawierające dane do oszacowania kosztów innych niż w programie lewkowym: koszty działań niepożądanych i skumulowane roczne koszty uwzględniające koszty hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspierających wzrok oraz koszty leczenia depresji
- Referencje: zawierający spis referencji wykorzystanych w analizie wpływu na budżet i analizie racjonalizacyjnej.

7.3 Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu

Tab. 29. Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu.

Parametr	Wartość/założenie
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika. Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego oraz pacjenta.
Horyzont analizy	5 lat
Czynnik różnicujący warianty	[REDACTED]
Populacja docelowa	[REDACTED]
Populacja docelowa, w której technologia wnioskowana będzie stosowana	[REDACTED]
Koszt leku Luxturna® (limit)	[REDACTED]
Koszt podania leku Luxturna®	6 457,00 zł
Koszt kwalifikacji do PL	338,00 zł (1 raz w roku)
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach PL	108,16 zł (6 razy w roku)
Ryczałt roczny za diagnostykę w PL	1204,00 zł (ryczałt roczny)
Koszty leczenia działań niepożądanych	329,03 zł na pacjenta/rok
Koszt terapii immunomodulującej	0,045 zł na 1 mg prednizonu
Pozostałe koszty Pozostałe koszty NFZ poza PL, związane z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia (koszty hospitalizacji, rehabilitacji wzroku, wyrobów medycznych wspierających widzenie, leczenia depresji)	Skumulowany, średni roczny koszt na pacjenta po leczeniu lekiem Luxturna®: 422,88 zł Skumulowany, średni roczny koszt na pacjenta, który nie był leczony lekiem Luxturna®: 380,10 zł

7.4 [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.5

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

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

7.6 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 30. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane o cenach z Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana; ○ docelowej, wskazanej we wniosku; ○ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana; 	Rozdział 2.1.1
<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 (...); 	Rozdział 2.1.2
<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 (...); 	Rozdział 2.1.3
<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 (...); 	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje; 	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów 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 (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów 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 (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...); 	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> • minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...); 	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...); 	Rozdział 7.3
<ul style="list-style-type: none"> • wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu; 	Rozdział 2.4.1.1
<ul style="list-style-type: none"> • dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...). 	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.3

<p>§ 6.3 Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.</p>	<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, przeprowadzono na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2.</p>
<p>§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka; 	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	
<p>§ 6.5 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.</p>	Rozdział 2.4.1.1
<p>§ 6.6 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.</p>	Nie dotyczy
<p>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji; 	Bibliografia
<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. 	

Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO.	7
Tab. 2. Chorobowość na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) w Europie wg badań epidemiologicznych.	10
Tab. 3. Zapadalność na zwyrodnienie barwnikowe siatkówki (RP) w Europie wg badań epidemiologicznych.	10
Tab. 4. Chorobowość na wrodzoną ślepotę Lebera (LCA) w Europie wg badań epidemiologicznych.	11
Tab. 5. Odsetek pacjentów z zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki i wrodzoną ślepotą Lebera, u których występuje mutacja genu <i>RPE65</i>	11
Tab. 6. Podsumowanie wartości i założeń przyjętych do oszacowania wielkości populacji docelowej wskazanej we wniosku.	12
Tab. 7. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	13
Tab. 8. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	14
Tab. 9. Roczna wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania Luxturna® w ramach programu lekowego.....	15
Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	16
Tab. 11. Cena leku Luxturna® na podstawie danych przekazanych przez wnioskodawcę.	18
Tab. 12. Wycena zabiegu z wykonaniem witrektomii (Zarządzenie NFZ 4/2021/DSOZ).....	18
Tab. 13. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego	19
Tab. 14. Dane do oszacowania kosztu terapii immunomodulującej z badania Russel 2017. Dane niepublikowane zamieszczone w dokumentacji NICE (NICE 2019, str. 286).	20
Tab. 15. Koszt jednostki prednizonu na podstawie Obwieszczenia MZ (MZ 2021) i danych NFZ o refundacji za wrzesień 2020.....	20
Tab. 16. Koszt leczenia działań niepożądanych, oszacowane w Analizie ekonomicznej dla Luxturna®, dołączonej do wniosku (AE 2021).	21
Tab. 17. Skumulowany, średni roczny koszt NFZ związany z leczeniem pacjentów z zaburzeniami widzenia leczenia.....	21
Tab. 18. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.....	22
Tab. 19. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	23
Tab. 20. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - sc. istniejący.....	25
Tab. 21. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - sc. nowy.....	26
Tab. 22. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego - analiza inkrementalna.....	27
Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - sc. istniejący	29

Tab. 24. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - sc. nowy.....	30
Tab. 25. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego - analiza inkrementalna.....	31
Tab. 26. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - sc. istniejący.....	33
Tab. 27. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - sc. nowy.....	34
Tab. 28. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego - analiza inkrementalna.....	35
Tab. 29. Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu.....	44
Tab. 30. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).....	49

Bibliografia

- AE 2021 ██████████ Woretygen neparwovek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2021.
- AK 2020 ██████████ Woretygen neparwovek (Luxturna®) w leczeniu dziedzicznej dystrofii siatkówki z mutacją genu *RPE65*. Analiza kliniczna. Warszawa 2020.
- Ammann 1965 Ammann F, Klein D, Franceschetti A. Genetic and Epidemiological Investigations on Pigmentary Degeneration of the Retina and Allied Disorders in Switzerland. *J. neurol. Sci.* 1965;2:183-96.
- ██████████ ██████████
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. Sierpień 2016
- Astuti 2016 Astuti GD, Bertelsen M, Preising MN et al. Comprehensive genotyping reveals *RPE65* as the most frequently mutated gene in Leber congenital amaurosis in Denmark. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1071-9.
- Bertelsen 2014 Bertelsen M, Jensen H, Bregnhøj JF, Rosenberg T. Prevalence of Generalized Retinal Dystrophy in Denmark. *Ophthalmic Epidemiology* 2014;21(4):217-23.
- Bocquet 2013 Bocquet B, Lacroux A, Surget MO et al. Relative Frequencies of Inherited Retinal Dystrophies and Optic Neuropathies in Southern France: Assessment of 21-year Data Management. *Ophthalmic Epidemiology* 2013;20(1):13-25.
- Bocquet 2013 Bocquet B, Lacroux A, Surget MO et al. Relative Frequencies of Inherited Retinal Dystrophies and Optic Neuropathies in Southern France: Assessment of 21-year Data Management. *Ophthalmic Epidemiology* 2013;20(1):13-25.
- Booij 2005 Booij JC, Frijn RJ, ten Brink JB et al. Identification of mutations in the *AIP1*, *CRB1*, *GUCY2D*, *RPE65*, and *RPGRIP1* genes in patients with juvenile retinitis pigmentosa. *J Med Genet* 2005;42:e.
- Bunday 1984 Bunday S, Crews SJ. A study of retinitis pigmentosa in the City of Birmingham. I Prevalence. *Journal of Medical Genetics*, 1984,21,417-20.
- Chizzolini 2011 Chizzolini M, Galan A, Milan E, Sebastian A, Costagliola C, Parmeggiani F. Good Epidemiologic Practice in Retinitis Pigmentosa: From Phenotyping to Biobanking. *Current Genomics* 2011;12:260-6.
- ChPL Luxturna Charakterystyka Produktu Leczniczego Luxturna® <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna> [dostęp: 2021.03.01]
- Chung 2019 Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the *RPE65* Gene. *Am J Ophthalmol* 2019; 199: 58-70.
- Coppieters 2010 Coppieters F, Casteels I, Meire Françoise et al. Genetic Screening of LCA in Belgium: Predominance of CEP290 and Identification of Potential Modifier Alleles in *AHI1* of CEP290-related Phenotypes. *HUMAN MUTATION* Mutation in Brief 2010;31: E1709-E1766.
- Eisenberger 2013 Eisenberger T, Neuhaus C, Khan AO et al. Increasing the Yield in Targeted Next-Generation Sequencing by Implicating CNV Analysis, Non-Coding Exons and the Overall Variant Load: The Example of Retinal Dystrophies. *PLOS ONE* 2013;8(11):e78496.
- EMA 2018a EMA. Assessment report. Luxturna. International non-proprietary name: voretigene neparvovec. EMA/CHMP/700911/2018. 20 September 2018.

EMA 2019b	EMA. Orphan Maintenance Assessment report. Luxturna (Adenovirus-associated viral vector serotype 2 containing the human RPE65 gene). Treatment of inherited retinal dystrophies. EMA/810611/2018. 22 November 2018
Grondahl 1987	Grondahl 1987. Estimation of prognosis and prevalence of retinitis pigmentosa and Usher syndrome in Norway. <i>Clinical Genetics</i> 1987;31,255-64.
GUS 2020	GUS Rocznik Demograficzny 2020 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html [dostęp: 2020.05.20]
Haer-Wigman 2017	Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WAG, Pfundt R et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch Patients with visual impairment. <i>European Journal of Human Genetics</i> 2017,1-9.
Haim 2002	Haim M. The epidemiology of retinitis pigmentosa in Denmark. <i>Acta Ophthalmol Scand</i> 2002;80:S233:1-34.
Henderson 2007	Henderson RH, Waseem N, Searle R et al. An Assessment of the Apex Microarray Technology in Genotyping Patients with Leber Congenital Amaurosis and Early-Onset Severe Retinal Dystrophy. <i>IOVS</i> ,2007,48(12).
Holtan 2019	Holtan JP, Selmer KK, Heimdal KR, Bragadottir R. Inherited retinal disease in Norway - a characterization of current clinical and genetic knowledge. <i>Acta Ophthalmologica</i> 2019; doi: 10.1111/aos.14218.
JGP 2019	NFZ. Świadczenia JGP. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 2020.12.16]
Kumaran 2019	Kumaran N, Moore AT, Weleber RG, Michaelides M. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions [published correction appears in <i>Br J Ophthalmol</i> 2019 Jun; 103: 862]. <i>Br J Ophthalmol</i> 2017; 101: 1147-1154.
Latham 2017	Latham K, Baranian M, Timmis MA, Fisher A, Pardhan S. Relative Difficulties of Daily Living Tasks with Retinitis Pigmentosa. <i>Optom Vis Sci</i> 2017; 94: 317-328.
Levinson 2017	Levinson JD, Joseph E, Ward LA, et al. Physical Activity and Quality of Life in Retinitis Pigmentosa. <i>J Ophthalmol</i> 2017; 2017: 6950642.
MZ 2021	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2021 r.
Najera 1995	Najera C, Millan JM, Beneyto M, Prieto F. Epidemiology of Retinis Pigmentosa in the Valencian Community (Spain). <i>Genetic Epidemiology</i> 1995;12:37-46.
NFZ 2021a	NFZ Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-październik 2020 https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=137 [dostęp: 2020.03.01]
NFZ 2021b	NFZ Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-listopad 2020 https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=141 [dostęp: 2020.03.01]
NICE 2019	https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/documents/committee-papers-2 [dostęp: 2020.09.10]
O'Neill 2007	O'Neil JJ, McKay GJ, Simpson DA, Silvestri G. The Epidemiology of Retinitis Pigmentosa in Northern Ireland. <i>ARVO Annual Meeting Abstract</i> 2007. https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2386416 [dostęp: 14.10.2020]
Peterlin 1992	Peterlin B, Canki-Klain N, Morela V et al. Prevalence of retinitis pigmentosa in Slovenia. <i>Clinical Genetics</i> 1992;42:122-3.
Puech 1991	Puech B, Kostrubiec B, Hache JC, Francois P. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France. <i>Journal Français d Ophthalmologie</i> 1991

Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Simonelli 2007	Simonelli F, Ziviello C, Testa F et al. Clinical and Molecular Genetics of Leber's Congenital Amaurosis: A Multicenter Study of Italian Patients. <i>Investigative Ophthalmology & Visual Sciences</i> 2007;48(9).
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
Vallespin 2007	Vallespin E, Cantalapiedra D, Riveiro-Alvarez R et al. Mutation Screening of 299 Spanish Families with Retinal Dystrophies by Leber Congenital Amaurosis Genotyping Microarray. <i>IOVS</i> 2007,48(12).
Viriato 2019	Viriato D, Glen F, Bennett N, et al. 2019. PSS6 What is the lifetime cost of blindness in people with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy in the UK? <i>Value in Health</i> , 22: S886-S887.
Wang 2014	Wang F, Wang H, Tuan HF, et al. Next generation sequencing-based molecular diagnosis of retinitis pigmentosa: identification of a novel genotype-phenotype correlation and clinical refinements. <i>Hum Genet</i> 2014; 133: 331-345.
Zarządzenia 182/2019/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 182/2019/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik 7
Zarządzenie 29/2021/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 29/2021/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-292021dgl,7315.html [dostęp: 2021.02.26]
Zarządzenie 4/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 4/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-142021dsoz,7300.html [dostęp: 2021.02.26]