



# Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2020

#### Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

#### Wkład pracy

[REDACTED]: zbieranie danych wejściowych do analizy, opracowanie kalkulatora, analiza danych, raport końcowy, koncepcja analizy, formułowanie wniosków

[REDACTED]: koncepcja analizy, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Immedica Pharma. 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](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

#### Zamawiający

[REDACTED]  
[REDACTED]

Immedica Pharma Polska Sp. z o.o.

Towarowa 28,

00-839 Warszawa

tel: +48 512 99 88 30

[www.immedica.com](http://www.immedica.com)

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>7</b>
2.1 Populacja .....	8
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	8
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.....	8
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ...	12
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.....	12
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji .....	13
2.2 Scenariusze analizy.....	13
2.2.1 Scenariusz istniejący.....	13
2.2.2 Scenariusze nowe.....	14
2.3 Perspektywa analizy .....	14
2.4 Horyzont czasowy analizy .....	14
2.5 Analizowane koszty .....	14
2.5.1 Koszt wnioskowanego leku .....	15
2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku .	15
2.5.1.2 Koszt Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) .....	15
2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych.....	15
2.5.3 Zużycie leków.....	16
2.5.4 Koszt monitorowania i diagnostyki .....	17
2.5.4.1 Koszty w PL .....	17
2.5.4.2 Koszty leczenia poza PL.....	19
<b>3 Wyniki .....</b>	<b>22</b>
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ .....	22
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny .....	22
3.3 Wariant minimalny .....	22
3.4 Wariant maksymalny .....	23
<b>4 Ograniczenia i dyskusja .....</b>	<b>25</b>
<b>5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń .....</b>	<b>28</b>
<b>6 Wnioski.....</b>	<b>29</b>
<b>7 Aneks.....</b>	<b>30</b>
7.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	30

7.2	Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu .....	31
7.3	Opis modelu .....	32
Spis tabel .....		33
Bibliografia .....		35

## Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARG	arginaza (ang. <i>arginase</i> )
ASL	liaza argininobursztynianowa (ang. <i>argininosuccinate lyase</i> )
ASS	syntetaza argininobursztynianowa (ang. <i>arginosuccinic acid synthetase</i> )
AWMSG	walijska agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> )
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )
CADTH	kanadyjska agencja HTA (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
CPS I	syntetaza karbamoilofosforanowa I (ang. <i>carbamoyl phosphate synthetase</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORNT1	translokaza ornitynowa
OTC	karbamoilotransferaza ornitynowa (ang. <i>ornithine transcarbamylase</i> )
PL	program lekowy
SMC	szkocka agencja HTA (ang. <i>Scottish Medicine Consortium</i> )
UCD	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i> )

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją leku Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego.

### Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika i wspólnej (płatnika i pacjenta) w horyzoncie 2 kolejnych lat. Liczebność docelowej populacji szacowano w oparciu o dane z rejestru prowadzonego w Hiszpanii. W analizie uwzględniono koszty leku oraz koszt monitorowania i diagnostyki związanej z przyjmowanymi lekami. Nie analizowano innych kosztów ze względu na wykazaną w analizie klinicznej podobną skuteczność i bezpieczeństwo terapii. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym lek Ravicti® nie jest stosowany, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których lek Ravicti® będzie stosowany w populacji docelowej. Poszczególne warianty różnią się liczebnością populacji docelowej. Do zróżnicowania populacji docelowej wykorzystano dane z dokumentacji niemieckiej agencji HTA. Zgodnie z wnioskiem analizę przeprowadzono z założeniem refundacji w ramach programu lekowego.

Liczebność docelowej populacji oszacowano na 49 pacjentów (zakres od 34 do 63).

Dla wariantu **najbardziej prawdopodobnego**, całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszty wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji. Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla wariantu **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

### Wnioski

Analiza wykazała dodatkowe wydatki po stronie NFZ związane z pozytywną decyzją refundacyjną. Należy jednocześnie wskazać, że decyzja refundacyjna umożliwiłaby dostęp tej grupie chorych do pierwszej refundowanej terapii dedykowanej zaburzeniom cyklu mocznikowego.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją leku Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Analizę kosztów terapii lekiem Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) przeprowadzono na tle kosztów terapii lekiem Ammonaps (fenylomaślan sodu). Dodatkowym celem analizy było przedstawienie wyników oszacowań uwzględniających koszty terapii ponoszone przez pacjentów na lek Ammonaps.

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

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

<b>Populacja (P)</b>	Pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.
<b>Interwencja (I)</b>	Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) stosowany razem z dietą ograniczającą spożycie białka i/lub bez suplementacji (np. niezbędnych aminokwasów, argininy, cytruliny, suplementów kalorycznych niezawierających białka).
<b>Komparator (C)</b>	Fenylomaślan sodu
<b>Efekty (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpośrednie koszty związane z wprowadzeniem leku na listę leków refundowanych w ramach programu lekowego,</li> <li>• wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych,</li> <li>• aspekty etyczne i społeczne</li> </ul>
<b>Perspektywa analizy</b>	Perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna (płatnika i pacjenta)
<b>Horyzont czasowy analizy</b>	2 lata
<b>Porównywane scenariusze</b>	scenariusz istniejący: aktualnie realizowany scenariusz nowy: po wprowadzeniu refundacji leku Ravicti® 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 Ravicti® jest zarejestrowany we wskazaniu zgodnym z wnioskowanym, tj. jest wskazany do stosowania przewlekłego jako terapia wspomagająca u pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I (ang. *carbamoyl phosphate synthetase*, CPS), karbamoilotransferazy ornitynowej (ang. *ornithine carbamoyltransferase*, OTC), syntetazy argininobursztynianowej (ang. *argininosuccinate synthetase*, ASS), liazy argininobursztynianowej (ang. *argininosuccinate lyase*, ASL), arginazy I (ARG) i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia [HHH]), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

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 Ravicti® brzmi:

- pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntetazy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy argininobursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Dane dotyczące epidemiologii zaburzeń cyklu mocznikowego są ograniczone. Większość opublikowanych danych dotyczy rozpowszechnienia w formie liczby przypadków na liczbę żywych urodzeń. Brak jest danych dotyczących rozpowszechnienia w przeliczeniu na populację generalną.

Zapadalność pozwala określić roczną liczbę nowych chorych. Współczynnik nie jest odpowiedni do określenia chorobowości z uwagi na zwiększoną śmiertelność wśród pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego.

W raporcie dla Carbaglu (innej metabolicznej choroby sierocej) ocenionym przez AOTMiT do kalkulacji rozpowszechnienia choroby wykorzystano dane zamieszczone w dokumentacji EMA (Carbaglu 2015). Odnaleziono dokument EMA 2015 dla leku Ravicti® dotyczący nadania statusu sierocego, który zawierał informację o rozpowszechnieniu choroby w populacji generalnej. Oszacowaną populację na podstawie tych danych zamieszczono w Tab. 2. Dane o rozpowszechnieniu zamieszczone w dokumentacji EMA przewyższają wartość zapadalności, co znacząco obniża wiarygodność oszacowań populacji chorych na podstawie danych z EMA.

Tab. 2. Dane dotyczące rozpowszechnienia zaburzeń cyklu mocznikowego.

Choroba	Na podstawie danych EMA 2015		Zapadalność (na liczbę żywych urodzeń)			
	Rozpowszechnienie choroby według EMA	Oszacowana liczba chorych w Polsce*	Summar 2013	Batshaw 2014	Waters 2018	Oszacowana liczba chorych w Polsce na podstawie zapadalności Summar 2013*†
CPS	0,14:10 000	536	1:1 300 000	1:975 000*	-	29
OTC	0,14:10 000	536	1:56 500	1:63 000	-	677
ASS	0,2:10 000	765	1:250 000	bd	-	153
ASL	0,06:10 000	230	1:218 750	bd	-	175
ARG	0,03:10 000	115	1:950 000	1:1 000 000	-	40
HHH	1,2:10 000	4 592	<1:2 000 000	bd	-	19
SUMA	-	6 773	-	-	-	1 094
Zaburzenia cyklu mocznikowego ogółem					2,91:100 000	

\* uwzględniając liczebność populacji Polski z 31.12.2020 (dane Głównego Urzędu Statystycznego); oszacowanie przy założeniu, że pacjenci z UCD mają ryzyko zgonu jak dla populacji generalnej

Szacowanie populacji na podstawie zapadalności wymagałoby znajomości szczegółowych danych dotyczących śmiertelności chorych w poszczególnych latach oraz wykonania założeń do oszacowania. Takie oszacowanie byłoby obarczone znaczną niepewnością.

Odnaleziono dane z rejestru EIMD, który uwzględnia pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego lub acyduriami organicznymi. W rejestrze bierze udział jeden polski ośrodek. Liczba zarejestrowanych przypadków w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” wynosi 43 pacjentów w tym 41 o statusie aktywnym (EIMD). Dane z polskiego ośrodka najprawdopodobniej nie uwzględniają wszystkich pacjentów z Polski. W rejestrze EIMD biorą udział wszystkie ośrodki zajmujące się pacjentami z Hiszpanii z uwagi na zorganizowany rejestr krajowy pacjentów z UCD. Wykorzystano te dane do oszacowania populacji pacjentów w Polsce zakładając, że rozpowszechnienie jest takie samo jak w Hiszpanii. Zgodnie z wynikami oszacowań w Polsce powinno być 121 pacjentów o statusie aktywnym z acyduriami organicznymi lub UCD podczas, gdy liczba pacjentów zarejestrowanych w Instytucie „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” wynosi 41 (Tab. 3). Wykorzystanie danych dla Polski z rejestru EIMD prowadziłoby do niedoszacowania chorobowości (tylko jeden ośrodek). Wykorzystanie polskich danych skorygowanych danymi hiszpańskimi byłoby niewłaściwe z uwagi na uwzględnienie w rejestrze EIMD również pacjentów z acyduriami organicznymi, co skutkowałoby przeszacowaniem populacji.

Tab. 3. Liczba pacjentów w Polsce i Hiszpanii na podstawie rejestru EIMD.

Liczba pacjentów	Obszar/ośrodek	Źródło/Komentarz
<b>Pacjenci w rejestrze EIMD (zaburzenia cyklu mocznikowego lub acydurie organiczne)</b>		
41 o statusie aktywnym (43 wszystkich zarejestrowanych pacjentów)	Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” (Polska)	EIMD
148 o statusie aktywnym (201 wszystkich zarejestrowanych pacjentów)	Hiszpania	EIMD
121	Polska	Oszacowanie własne na podstawie danych z rejestru EIMD dla Hiszpanii, biorąc pod uwagę <u>aktywnych</u> pacjentów. Szacowano zakładając takie samo rozpowszechnienie choroby w populacji generalnej. Dane o ludności w Polsce pochodzą z GUS 2020. Dane dla Hiszpanii z INE 2019 (stan na lipiec 2019)
164	Polska	Oszacowanie własne na podstawie rejestru EIMD dla Hiszpanii, biorąc pod uwagę <u>wszystkich zarejestrowanych</u> pacjentów. Szacowano zakładając takie samo rozpowszechnienie choroby w populacji generalnej. Dane o ludności w Polsce pochodzą z GUS 2020. Dane dla Hiszpanii z INE 2019 (stan na lipiec 2019)

Podczas wyszukiwania danych epidemiologicznych dla zaburzeń cyklu mocznikowego w bazie MEDLINE (PubMed) odnaleziono badanie dotyczące hiszpańskiej populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego Hernandez 2014. Dane pozwoliły na określenie chorobowości dla zaburzeń cyklu mocznikowego, którą wykorzystano do oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. Zgodnie ze wskazaniem, leczenie ma dotyczyć pacjentów, których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów. Badanie Hernandez 2014 zawierało informację o odsetku pacjentów leczonych fenylomaślanem sodu. Dane te wykorzystano w oszacowaniu populacji docelowej. Wyniki oszacowania zamieszczono w Tab. 4.

Tab. 4. Liczba pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w Polsce oszacowana na podstawie danych z publikacji Hernandez 2014.

	Liczba pacjentów	Obszar/ośrodek	Źródło/Komentarz
Liczba pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego leczona w ośrodkach dedykowanych tym pacjentom	104	Hiszpania	Hernandez 2014 (roczny okres obserwacyjny)
	85	Polska	Oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji Hernandez 2014 oraz populacji obu krajów (GUS 2020, INE 2019 stan na styczeń 2013).
Odsetek pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego wymagających leczenia fenylomaślanem sodu	58%	Hiszpania	Pacjenci wymagający włączenia do leczenia fenylomaślanu sodu
Populacja docelowa	49	Polska	Oszacowanie własne na podstawie danych z Hernandez 2014

Populację określono na podstawie danych o chorobowości, jest ona stała w czasie z uwagi na nieznacznie zmieniającą się ogólną liczebność populacji Polski. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku zamieszczono w Tab. 7

Wariant minimalny populacji docelowej (Tab. 5) oszacowano zakładając mniejszy odsetek pacjentów wymagających leczenia fenylomaślanem. Wartość przyjęto jak w dokumentacji opublikowanej na stronie niemieckiej agencji HTA (G-BA 2018a, str. 29), tj. 40%.

Tab. 5. Liczba pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w Polsce oszacowana na podstawie danych z publikacji Hernandez 2014 i G-BA 2018a: scenariusz minimalny.

	Liczba pacjentów	Obszar/ośrodek	Źródło/Komentarz
Liczba pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego leczona w ośrodkach dedykowanych tym pacjentom	104	Hiszpania	Hernandez 2014 (roczny okres obserwacyjny)
	85	Polska	Oszacowanie własne na podstawie danych z publikacji Hernandez 2014 oraz populacji obu krajów (GUS 2020, INE 2019 stan na styczeń 2013).
Odsetek pacjentów z zaburzeniem cyklu mocznikowego wymagających leczenia fenylomaślanem sodu	40%	-	G-BA 2018a Pacjenci wymagający włączenia do leczenia fenylomaślanu sodu
Populacja docelowa	34	Polska	Oszacowanie własne na podstawie danych z Hernandez 2014 i G-BA 2018

Populację maksymalną oszacowano wykorzystując dane z dokumentacji niemieckiej agencji HTA (G-BA 2018a, str. 59). W Tab. 6 przedstawiono schemat poszczególnych etapów oszacowań. Zmieniono odsetek wymagających leczenia względem dokumentacji niemieckiej uwzględniając dane z badania Hernandez 2014. Wartość 49% oszacowano jako średnią z G-BA 2018a (str 59) i Hernandez 2014.

Tab. 6. Oszacowanie populacji docelowej w wariancie maksymalnym.

Parametr	Wartość	Komentarz/źródło
Liczba UCD w UE w 2015	3 400	G-BA 2018a (str. 59)
Milionów w UE w 2015	508	G-BA 2018a (str. 59)
Populacja Polski w 2015 w mln	38	GUS 2015
Odsetek ludności Polski w UE w 2015	8%	Oszacowanie
Liczba pacjentów z UCD w Polsce	257	Oszacowanie
odsetek zdiagnozowanych przypadków w UE	50%	G-BA 2018a (str. 59)
Liczba zdiagnozowanych przypadków UCD w Polsce	129	Oszacowanie
Odsetek leczonych fenylomaślanem sodu	49%	Średnia z odsetek: raportowany w dokumentacji niemieckiej agencji HTA (G-BA 2018a (str. 59)) i w publikacji Hernandez 2014
Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia	63	Oszacowanie

Podsumowanie wyników oszacowań populacji docelowej zamieszczono w Tab. 7.

Tab. 7. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	49	49	Oszacowanie własne na podstawie Hernandez 2014
Scenariusz minimalny	34	34	Oszacowanie własne na podstawie Hernandez 2014 i G-BA 2018
Scenariusz maksymalny	63	63	Oszacowanie własne na podstawie danych z G-BA 2018a z odsetkiem wymagających leczenia fenylomaślanem na poziomie 49% (średnia z G-BA 2018a i Hernandez 2014)

### 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 (liczebność populacji = 0 pacjentów).

### 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 wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o następujące założenia:

- założono, że wszyscy pacjenci zostaną zakwalifikowani w pierwszym roku;
- założono liniowy wzrost liczby pacjentów w programie w pierwszym roku.

Oszacowaną liczbę osobolat terapii w scenariuszu nowym zamieszczono w Tab. 9.

Tab. 8. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	I rok	II rok	
Najbardziej prawdopodobny	49	49	Oszacowanie własne na podstawie Hernandez 2014
Minimalny	34	34	Oszacowanie własne na podstawie Hernandez 2014 i G-BA 2018
Maksymalny	63	63	Oszacowanie własne na podstawie danych z G-BA 2018a z odsetkiem wymagających leczenia fenylomaślanem na poziomie 49% (średnia z G-BA 2018a i Hernandez 2014)

Tab. 9. Liczba osobołat terapii w scenariuszu nowym.

Wariant analizy	Liczba osobołat terapii	
	I rok	II rok
Najbardziej prawdopodobny	27	49
Minimalny	19	34
Maksymalny	34	63

## 2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.12-2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	I rok	II rok	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	49	49	Rozdział 2.1.2, Tab. 7
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		0	Rozdział 2.1.3
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant najbardziej prawdopodobny	49	49	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant minimalny	34	34	Rozdział 2.1.4, tabela Tab. 8
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wariant maksymalny	63	63	

## 2.2 Scenariusze analizy

### 2.2.1 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 np. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w np. 11 ust. 4 ustawy.

## 2.2.2 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 np. 11 ust. 1 ustawy lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w np. 11 ust. 4 ustawy.

Tab. 11. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego

Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Rozpowszechnienie na podstawie danych z Hernandez 2014	Rozpowszechnienie na podstawie danych z Hernandez 2014	Rozpowszechnienie na podstawie danych z G-BA 2018a (str. 59)
Odsetek wymagających leczenia fenylomaślanem z badania Hernandez 2014 (58%)	Odsetek wymagających leczenia fenylomaślanem z G-BA 2018a (40%)	Odsetek wymagających leczenia fenylomaślanem 49% (średnia z G-BA 2018a i Hernandez 2014)

## 2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Dodatkowym celem analizy było przedstawienie wyników oszacowań uwzględniających koszty terapii ponoszone przez pacjentów na leczenie lekiem Ammonaps. W związku z tym analizę przeprowadzono również z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

## 2.4 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Ponadto założono upowszechnienie terapii w ciągu 2 lat od decyzji refundacyjnej. Takie założenie wynikało z ograniczonej liczby ośrodków zajmujących się leczeniem pacjentów zaburzeniami cyklu moczniowego. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata 2021-2022.

## 2.5 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku
- technologii opcjonalnej
- monitorowania leczenia i diagnostyki.

W analizie nie uwzględniono kosztów działań niepożądanych z uwagi na brak różnic w bezpieczeństwie stosowania leków wykazanej w analizie klinicznej (AK 2021).

Dawka leku fenylomaślanu sodu jak i fenylomaślanu glicerolu jest ustalana indywidualnie i zależy od masy, wzrostu oraz zapotrzebowania energetycznego. Ustalenie dawki wymaga

monitorowania parametrów laboratoryjnych. Koszt monitorowania leczenia i diagnostyki ustalono na podstawie zapisów programu lekowego. Założono, że nie ma różnic w przebiegu monitorowania i diagnostyki dla obu leków. Nie zidentyfikowano danych stanowiących podstawę do konieczności zróżnicowania monitorowania i diagnostyki porównywanych leków.

Oszacowanie zużycia leku było takie samo jak w analizie ekonomicznej dołączonej do wniosku (AE 2021).

## 2.5.1 Koszt wnioskowanego leku

### 2.5.1.1 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 fenylomaślan glicerolu.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny jak fenylomaślan glicerolu 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.

### 2.5.1.2 Koszt Ravicti® (fenylomaślan glicerolu)

Koszt Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) przyjęto w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę.

Tab. 12. Koszt Ravicti® (fenylomaślan glicerolu).

Opakowanie	Cena zbytu netto [zł]	Cena hurtowa [zł]	Limit [zł]	Poziom odpłatności	Refundacja NFZ [zł]
1 butelka zawierająca 25 ml	■	■	■	bezpłatnie	■

## 2.5.2 Koszt technologii opcjonalnych

Koszt fenylomaślanu sodu został określony na podstawie kosztu leku Ammonaps opublikowanego Ogólnopolskim Systemu Zdrowia. Koszt leku nierefundowanego ponosi pacjent.



Tab. 13. Koszt leku Ammonaps (OSOZ).

Opakowanie	Cena brutto [zł]
250 tabletek po 500 mg	3 800,00

### 2.5.3 Zużycie leków

Populację stanowią pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego, w tym niedoborem syntezy karbamoilofosforanowej I, karbamoilotransferazy ornitynowej, syntetazy arginino-bursztynianowej, liazy argininobursztynianowej, arginazy i translokazy ornitynowej (tzw. Zespół hiperamonemia-hiperornitynemii-homocytrulinemia), których nie można skutecznie leczyć tylko poprzez ograniczenie spożycia białka lub suplementację aminokwasów.

Zgodnie z ChPL dawkowanie leku Ravicti® a także fenylomaślanu sodu jest zindywidualizowane w oparciu o powierzchnię ciała oraz zapotrzebowanie organizmu. Nie odnaleziono danych dla polskiej populacji pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego

Z uwagi na rzadki charakter choroby trudno o objęcie badaniem reprezentatywnej grupy chorych. W odnalezionych analizach HTA sposób oszacowania zużycia leków opierał się na arbitralnych założeniach. Przedstawiono wyniki oszacowania dla pacjenta o średniej masie ciała 70 kg i powierzchni ciała 1,6 m<sup>2</sup> (AWMSG 2019, SMC 2018). Przedstawiono kilka wariantów analizy wrażliwości dotyczących zużycia leku poprzez zmianę założeń dotyczących masy i powierzchni ciała. W analizie CADTH 2016 opisano zakres zmienności kosztu leku bez szczegółowego opisu przyjętych założeń dotyczących zużycia leków.

Tab. 14. Założenia dotyczące zużycia leku w odnalezionych analizach ekonomicznych złożonych do agencji HTA.

Organizacja	Komparator	Metoda szacowania zużycia
AWMSG 2019 (Walia)	Ammonaps (fenylomaślan sodu)	Średnia masa ciała 70 kg, średnia powierzchnia ciała 1,6 m <sup>2</sup> , dawka dla Ammonaps 9,9 g/m <sup>2</sup> . Podział dawki dobowej Ammonaps na 3 dawki dzienne i zaokrąglenie dawki do 500 mg. Dawka leku Ravicti® zgodnie z przelicznikiem z ChPL, 1g Ammonaps = 0,86 ml Ravicti®. Zaokrąglenie dawki Ravicti® zgodnie z ChPL. Przedstawiono analizę wrażliwości: m.in. dla populacji pediatrycznej (masa ciała 10 kg) oraz dla pacjenta o masie 60 kg i powierzchni ciała 1,48 m <sup>2</sup> .
SMC 2018 (Szkocja)	Ammonaps (fenylomaślan sodu)	Założenia jak w AWMSG 2019, ponadto dodatkowe analizy wrażliwości, tj. dla pacjenta o masie 90 kg i powierzchni ciała 1,82 m <sup>2</sup> oraz dziecka o masie ciała 30 kg i powierzchni ciała 1,05 m <sup>2</sup> . Średnia dawka Ammonaps 11 lub 13 g/m <sup>2</sup> w scenariuszu analizy wrażliwości. Tylko pacjenci nieleczeni wcześniej fenylomaślanem sodu
CADTH 2016 (Kanada)	Sama dieta lub Pheburane (fenylomaślan sodu)	Brak szczegółów dotyczących przyjętych założeń w analizie podstawowej

Wykluczono dane dotyczące zużycia z badań klinicznych z uwagi, że do badania kwalifikują się pacjenci z zaburzeniami cyklu mocznikowego (UCD), ale w badaniu podczas kwalifikacji nie wymaga się by populacja badania odzwierciedlała populację chorych pod względem wieku, masy ciała czy wzrostu. Żadne badanie kliniczne włączone do analizy klinicznej nie obejmowało całej populacji chorych (AK 2021), np. jedno z badań dotyczyło dzieci poniżej

2. r.ż. Ponadto wszystkie badania krótkoterminowe uwzględniały populację pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu.

Charakterystyka populacji pacjentów z UCD z Hiszpanii wskazuje, że populacja ta odbiega od polskiej. Średni wzrost pacjentów powyżej 18. r.ż. wynosi tylko 161 cm. Podczas, gdy zgodnie z siatkami centylowymi dla Polski wzrost w 18. r.ż. dla mężczyzn to 179 cm natomiast dla kobiet 165 cm.

Biorąc pod uwagę powyższe dawkę leków oszacowano na podstawie zapisów ChPL leku Ravicti® i Ammonaps oraz siatek centylowych dla Polski. Szczegóły oszacowania opisano poniżej.

Do określenia zużycia leków wykorzystano dane o masie ciała oraz wzroście dla populacji polskiej z siatek centylowych (Oblacińska 2017). Powierzchnię ciała obliczono stosując równanie Haycocka. Przyjęto dawkowanie zgodne z opisany w ChPL, tj.:

- dla leku Ravicti® 8,5 ml/m<sup>2</sup>/dzień dla dzieci o powierzchni ciała <1,3 m<sup>2</sup> oraz 7 ml/m<sup>2</sup>/dzień dla osób o powierzchni ciała >1,3 m<sup>2</sup>;
- dla leku Ammonaps średnia z przedziału 450-600 mg/kg m.c./dobę dla dzieci o masie ciała <20 kg oraz średnia z przedziału 9900-13000 mg/kg m.c./dobę dla osób o masie ciała >20 kg.

Oszacowanie wymagało przyjęcia założeń dotyczących struktury wiekowej populacji ze względu na brak danych dotyczących charakterystyki populacji chorych w Polsce. Założono, że:

- dorośli pacjenci stanowić będą 10% populacji;
- roczniki w grupie pediatrycznej są równoliczne;
- udział mężczyzn i kobiet w populacji jest taki sam.

ChPL Ravicti® różnicuje sposób dawkowania w zależności od wcześniejszego stosowania fenylomaślanu sodu. U pacjentów stosujących wcześniej fenylomaślan sodu dawka fenylomaślanu glicerolu stanowi 0,86 dawki fenylomaślanu sodu. Założono, że odsetek pacjentów stosujących fenylomaślan sodu będzie wynosił 5% z uwagi na wysoką cenę leku dla pacjenta. Nie odnaleziono polskich danych, które pozwoliłyby na zmianę założeń.

Szczegóły oszacowania zamieszczono w pliku Ms Excel dołączonym do wniosku.

## 2.5.4 Koszt monitorowania i diagnostyki

### 2.5.4.1 Koszty w PL

Pacjent będący w programie lekowym odbywa regularne porady ambulatoryjne związane z kontrolą stanu zdrowia oraz uzyskaniem recepty na kontynuację terapii.

Liczbę porad określono na podstawie zapisów PL oraz biorąc po uwagę wytyczne kliniczne Haberle 2019. W programie lekowym znajduje się zapis o konieczności monitorowania leczenia w zależności od potrzeb klinicznych, wieku i stabilności pacjenta, nie rzadziej niż raz w roku. Wytyczne Haberle 2019 wskazują, że porady u młodszych pacjentów lub u pacjentów z mniej stabilnym stanem powinny się odbywać co 3 miesiące natomiast u pacjentów ustabilizowanych porady mogą być rzadkie, tj. raz na rok. Na potrzeby analizy przyjęto, że porady odbywają się co pół roku. Koszt porady zamieszczono w Tab. 17.

Koszty monitorowania stanu zdrowia to również koszt diagnostyki w PL. W procesie ustalenia kosztu ryczałtu za diagnostykę wykorzystano dane o ryczałcie za diagnostykę dla obecnie funkcjonujących programów lekowych. Do analizy wybrano zbliżone programy lekowe, tj. dotyczące rzadkich wrodzonych chorób metabolicznych. Wybrane programy lekowe posortowano zgodnie z rosnącym kosztem za diagnostykę (Tab. 15). Zbliżony profil badań laboratoryjnych miał program lekowy B.109, jednakże podczas monitorowania w PL nie są konieczne konsultacja dietetyczna, neurologiczna i psychologiczna. Diagnostyka kolejnego programu lekowego jest wyceniona na znacznie więcej, jednak w ramach monitorowania przebiegu leczenia wykonuje się badania kosztochłonne (rezonans magnetyczny), przewidziano inne badania obrazowe a także większą liczbę konsultacji lekarskich. Tym samym koszt diagnostyki w programie lekowym dla pacjentów z UCD powinien się znajdować pomiędzy kosztem dla programu lekowego B.109 i B.24. Koszt ryczałtu za diagnostykę w PL dla pacjentów z UCD oszacowano dodając koszt konsultacji dietetyka, neurologa i psychologa do kosztu ryczałtu za diagnostykę dla programu lekowego B.109. Koszt konsultacji lekarskich oszacowano zgodnie z opisem w rozdziale 2.5.4.2. Wynik oszacowania zamieszczono w Tab. 16.

Tab. 15. Dane dotyczące diagnostyki w istniejących programach lekowych dotyczących rzadkich wrodzonych chorób metabolicznych (Zarządzenie 162/2020/DGL).

Nazwa programu lekowego	Koszt ryczałtu za diagnostykę [zł]	Komentarz, decyzja
B.109. Leczenie uzupełniające l-karnityną w wybranych chorobach metabolicznych (ICD-10 E71.1, E71.3, E72.3)	492,00	Badania z tej samej listy (W4) badań ambulatoryjnych, badania realizowane co pół roku jak dla PL dla pacjentów z UCD. Brak konsultacji z dietetykiem, neurologiem i psychologiem.
B.24. Leczenie choroby Hurler (ICD-10 E76.0)	1 297,92	Badania laboratoryjne oraz badania obrazowe ( w tym rezonans magnetyczny)
B.23. Leczenie choroby Gauchera typu I oraz typu III (ICD-10 E75.2)	1 460,16	Wykluczenie z oszacowań
B.22. Leczenie choroby Pompego (ICD-10 E74.0)	1 973,92	Wykluczenie z oszacowań
B.25. Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera) (ICD-10 E76.1)	2 487,68	Wykluczenie z oszacowań
B.104. Leczenie choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.2)	2 493,00	Wykluczenie z oszacowań
B.21. Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii (ICD-10 E72.1)	3 352,96	Wykluczenie z oszacowań
B.96. Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)	4 083,00	Wykluczenie z oszacowań
B.76. Leczenie tyrozinemii typu I (HT-1) (ICD-10 E70.2)	4 542,72	Wykluczenie z oszacowań

Tab. 16. Oszacowanie kosztu ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym dla pacjentów z UCD.

Nazwa	Koszt [zł]
Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym B.109	492,00
Konsultacje psychologa (ocena stopnia rozwoju), neurologa, dietetyczne*	317,96
Suma	809,96

\* założono, że monitorowanie odbywa się raz na pół roku (tj. 2 razy w roku); koszt konsultacji jak w Tab. 19.

W ramach kosztów programu lekowego uwzględniono jednorazowo koszt kwalifikacji do programu (Tab. 17). Świadczenie to jest możliwe do rozliczenia dla pozostałych programów lekowych dla wrodzonych rzadkich chorób metabolicznych.

Zgodnie z ChPL rozpoczęcie terapii fenylomaślanem wymaga ustabilizowania dawki i dłuższej, regularnej obserwacji poziomu amoniaku, co wiąże się z hospitalizacją. Czas hospitalizacji ustalono na podstawie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) z 2020 roku. Zgodnie z danymi dla grupy K28F wrodzone wady metaboliczne <66 r.ż. zarówno dominanta jak i mediana czasu hospitalizacji wskazuje na średni czas hospitalizacji pacjentów wynoszący 3 dni (JGP 2020). Koszt osobodnia hospitalizacji w ramach programu lekowego zamieszczono w Tab. 17.

Tab. 17. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00	338,00
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	486,72
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	540,80
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	108,16

\* 1 punkt = 1 zł

## 2.5.4.2 Koszty leczenia poza PL

Pacjenci stosujący leczenie fenylomaślanem sodu z uwagi na taki sam mechanizm działania leku jak lek Ravicti® wymagają takiego samego monitorowania stanu zdrowia. Tym samym koszt monitorowania określono na podstawie listy badań i konsultacji przewidzianych w PL.

Tab. 18. Koszt monitorowania raz na pół roku.

Nazwa	Przypisane świadczenie	Koszt [zł]
Badania laboratoryjne i konsultacje lekarskie raz na pół roku	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu, porada psychologiczna (5.00.04.0000002), W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (porada neurologa), W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (porada dietetyczna)*	330,98

\* szczegóły oszacowania patrz Tab. 19.

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL § 2 ust. 1 pkt 17 koszt badań genetycznych jest wyłączony z kosztu ryczałtu za diagnostykę. Stąd też koszt badań genetycznych został pominięty, gdyż koszt tych badań jest taki sam w przypadku interwencji i komparatora (koszt nieróżnicujący porównywanych interwencji).

Tab. 19. Lista badań programu lekowego wraz z przypisanymi świadczeniami.

Badanie	Lista	Dopasowane świadczenie	Koszt [zł]
<b>Badania przy kwalifikacji</b>			
stężenie amoniaku we krwi	W1	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00
profil aminokwasowy w osoczu	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
profil kwasów organicznych metodą GC/MS w moczu	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
profil acylokarnityn metodą tandem MS w surowicy/suchej kropli krwi	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
przy podejrzeniu deficytu OTC - wydalanie kwasu orotowego w moczu (ilościowo)	W1		
przy podejrzeniu zespołu HHH - profil aminokwasowy w moczu	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
badania genetyczne	-	pominięto	-
konsultacja psychologa (ocena stopnia rozwoju)	-	porada psychologiczna (5.00.04.0000002)	70,98
konsultacja neurologa	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
konsultacja dietetyczna (ocena ilości białka w diecie)	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
SUMA			330,98
<b>Badania wykonywane w ramach monitorowania</b>			
stężenie amoniaku we krwi	W1	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00
stężenie glutaminy w osoczu	W4 Badania dodatkowe - grupa 3		
konsultacja psychologa (ocena stopnia rozwoju),	-	porada psychologiczna (5.00.04.0000002)	70,98
konsultacja neurologa	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
konsultacja dietetyczna	-	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00
SUMA			330,98

Tab. 20. Koszt świadczenia na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000014	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172	172,00
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	44,00

\* 1 punkt = 1 zł

Tab. 21. Świadczenia z zakresu świadczeń psychologicznych (Zarządzenie nr 119/2021/DSOZ).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.00.04.0000002	porada psychologiczna	8,40	70,98

\* 1 punkt = 8,45 zł oszacowano na podstawie 6 kontraktów z losowo wybranych oddziałów NFZ (patrz Tab. 22)

Tab. 22. Koszt punktu w opiece psychiatrycznej i leczeniu uzależnień: świadczenia psychologiczne.

Oddział NFZ	Ośrodek	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	Centrum Neuropsychiatrii "Neuromed" Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	9,00
Lubelski	Szpital Neuropsychiatryczny im. prof. M. Kaczyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	8,48
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi	7,36
Podlaski	Specjalistyczny Psychiatryczny Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Suwałkach	8,31
Mazowiecki	Samodzielny Zespół Publicznych Zakładów Lecznictwa Otwartego Warszawa Ochota	9,00
Pomorski	Niepubliczny Specjalistyczny Psychiatryczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Son"	8,54
Średnia		8,45

Rozpoczęcie leczenia fenylomaślanem sodu wymaga ustalenia dawki, jednakże w ramach BIA założono, że liczba pacjentów leczonych fenylomaślanem sodu jest stała i dotyczy pacjentów, którzy rozpoczęli wcześniej leczenie. Z uwagi na brak refundacji założono brak wzrostu populacji chorych leczonych fenylomaślanem sodu w kolejnych latach w scenariuszu istniejącym.

Pacjenci niestosujący fenylomaślanu sodu również wymagają kontrolowania stanu zdrowia w związku z zaburzeniami cyklu moczniowego, w tym poziomu amoniaku, diety i innych parametrów związanych z oceną stabilności pacjenta. Przyjęto, że wymagają takiego samego monitorowania stanu zdrowia jak pacjenci leczeni fenylomaślanem sodu.

## 3 Wyniki

### 3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku są zbliżone z kosztami obliczonymi dla scenariusza istniejącego (patrz rozdział 3.2).

### 3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

Całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszty wnioskowanej technologii [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji. Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	0	0	0	0
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	365 324	365 324
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	32 436	32 436	32 436	32 436
Koszty całkowite [zł]	32 436	32 436	397 760	397 760
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	0	0
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	122 547	50 288	122 547	50 288
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	-365 324	-365 324
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	90 111	17 852	90 111	17 852
Koszty całkowite [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 3.3 Wariant minimalny

Całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszty wnioskowanej technologii [redacted]

██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji. Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji.

Tab. 24. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	0	0	0	0
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	253 490	253 490
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	22 507	22 507	22 507	22 507
Koszty całkowite [zł]	22 507	22 507	275 997	275 997
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	0	0
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	85 088	34 894	85 088	34 894
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	-253 490	-253 490
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	62 582	12 387	62 582	12 387
Koszty całkowite [zł]	██████████	██████████	██████████	██████████

### 3.4 Wariant maksymalny

Całkowite koszty dla budżetu NFZ w scenariuszu nowym wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym koszty wnioskowanej technologii ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji. Dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą ██████████ odpowiednio w I i II roku refundacji.



Tab. 25. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	0	0	0	0
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	469 703	469 703
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	41 703	41 703	41 703	41 703
Koszty całkowite [zł]	41 703	41 703	511 406	511 406
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	■	■	■	■
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	0	0
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	157 633	64 656	157 633	64 656
Koszty całkowite [zł]	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku [zł]	■	■	■	■
Koszty leku Ammonaps [zł]	0	0	-469 703	-469 703
Koszty diagnostyki i monitorowania [zł]	115 930	22 952	115 930	22 952
Koszty całkowite [zł]	■	■	■	■

## 4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet NFZ związanego z refundacją leku Ravicti® (fenylomaślanu glicerolu) w leczeniu zaburzeń cyklu moczniowego. Analizę przeprowadzono w horyzoncie 2 kolejnych lat. W analizie uwzględniono koszty leków oraz koszty diagnostyki i monitorowania. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym lek Ravicti® nie jest refundowany, natomiast 5% pacjentów jest leczonych nierefundowanym lekiem Ammonaps oraz scenariusze nowe (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których pacjenci rozpoczynają leczenie lekiem Ravicti®. Definicje poszczególnych scenariuszy różnią się populacją liczebnością populacji docelowej. Do zdefiniowania scenariusza minimalnego i maksymalnego wykorzystano dane z dokumentacji niemieckiej agencji HTA (G-BA 2018a).

Wyniki oszacowań populacji docelowej zgodnie z przyjętą w niniejszym raporcie metodyką porównano z wynikami oszacowań populacji docelowych w dokumentacjach agencji HTA (Tab. 26).

We wcześniejszej dokumentacji G-BA wskazano, że populacja docelowa będzie wynosiła 100-250 pacjentów (G-BA 2018b). Nie zamieszczono szczegółów oszacowań. Biorąc pod uwagę ludność Niemiec (stan na 06.2018, FSO 2018) zgodnie z metodyką zastosowaną w niniejszym raporcie liczba pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego wymagających leczenia fenylomaślanem sodu wynosiłaby ok. 106, czyli byłaby w zakresie oszacowanym w dokumentacji G-BA. W dokumentacji G-BA 2018a oszacowano populację docelową na 94-234 pacjentów. Oszacowanie oparto na liczbie pacjentów z zaburzeniami cyklu moczniowego wskazanej przez EMA dla Europy. Oszacowano udział populacji Niemiec w populacji Europy, uwzględniono wskaźnik dotyczący liczby zdiagnozowanych przypadków oraz leczonych pacjentów fenylomaślanem sodu według danych EMA, uwzględniono odsetek pacjentów objętych ubezpieczeniem zdrowotnym. Do oszacowania górnej granicy pominięto odsetek pacjentów leczonych fenylomaślanem sodu.

Do oszacowania populacji docelowej w Walii wykorzystano model uwzględniający chorobowość w populacji do 17. r.ż. z publikacji Megeed 2015 (abstrakt konferencyjny), zapadalność i śmiertelność. Nie opisano dokładnie metody szacowania populacji docelowej w oparciu o wymienione dane. Liczba docelowa wskazana w dokumentacji wynosi 6 (AWMSG 2019). Oszacowana liczba docelowa na podstawie założeń z niniejszego dokumentu wyniosłaby 4 (populacja Walii na podstawie danych z ONS 2019). Oszacowana liczba pacjentów w Polsce biorąc pod uwagę chorobowość wśród pacjentów do 17. r.ż. z publikacji Megeed 2015 i stan ludności 0-17 lat (GUS 2020) wynosi 119 pacjentów.

Francuska agencja HTA (HAS) oszacowała maksymalną populację docelową we Francji na 3 400 pacjentów. Oszacowanie bazowało na wartości chorobowości z Orphanet bez uwzględnienia odsetka zdiagnozowanych chorych oraz odsetka wymagających leczenia fenylomaślanem sodu. Zgodnie z metodyką oszacowania w niniejszym raporcie liczba pacjentów we Francji wyniosłaby 86 pacjentów (populacja Francji za Insee 2020).

Nie zamieszczono szczegółów dotyczących oszacowania populacji w raporcie złożonym do szkockiej agencji HTA.

Wyniki oszacowań na podstawie danych z Hiszpanii są zbliżone lub mniejsze niż oszacowania zamieszczone w dokumentacji agencji HTA. Oszacowanie w dokumentacji G-BA 2018a oparto

podobnie jak w niniejszym raporcie zakładając, że rozpowszechnienie nie różni się pomiędzy krajami Europy. Dane o liczbie chorych w dokumentacji G-BA 2018a pochodzą z dokumentacji EMA. W dokumentacji EMA nie opisano szczegółowo źródeł danych i sposobu oszacowania populacji docelowej (EMA 2015).

Zaproponowany w niniejszym raporcie sposób oszacowania populacji docelowej opiera się na wiarygodnych danych z Hiszpanii. Dane te pozwalają określić populację pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego a także z określeniem odsetka pacjentów wymagających leczenia fenylomaślanem sodu. Zaproponowany sposób oszacowania populacji docelowej daje podobne wyniki jak oszacowania wykonane w Niemczech, Walii i Szkocji. Oszacowanie odbiega znacznie od zaproponowanego w dokumentacji HAS. Populacja oszacowana w HAS jest znacznie większa niż prognozowana populacja docelowa na podstawie danych z Hiszpanii. Oszacowanie to odstaje od pozostałych opublikowanych oszacowań przez co jego wiarygodność jest mniejsza. Ponadto w dokumentacji nie podano szczegółów dotyczących oszacowań, co dodatkowo utrudnia ocenę wiarygodności tego oszacowania.

Tab. 26. Podsumowanie oszacowań populacji docelowej w dokumentach agencji HTA oraz porównanie wyników tych oszacowań z wynikami oszacowań według metodyki zastosowanej w niniejszym raporcie.

Kraj	Populacja docelowa wskazana w dokumentacji HTA	Źródło	Oszacowana populacja na podstawie rozpowszechnienia w Hiszpanii i różnicy w populacji między krajami	Komentarz do oszacowania*
Hiszpania	-	-	60	Hernandez 2014
Polska	-	-	49	Oszacowanie własne, populacja za GUS 2020
Niemcy	100-250	G-BA 2018b	107	Oszacowanie własne, populacja za FSO 2018
Walia	6	AWMSG 2019	4	Oszacowanie własne, populacja za ONS 2019
Francja	3 400	HAS 2019	87	Oszacowanie własne, populacja za Insee 2020
Szkocja	17 (w 5. Roku)	SMC 2018	7	Oszacowanie własne, populacja za ONS 2019

Dla scenariusza **najbardziej prawdopodobnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla scenariusza **minimalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Dla scenariusza **maksymalnego**, dodatkowe koszty dla budżetu NFZ wynikające z wprowadzenia finansowania Ravicti® (fenylomaślan glicerolu) w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Ograniczeniem analizy jest brak polskich danych epidemiologicznych. Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane z Hiszpanii. Kraj ten posiada sieć ośrodków leczenia pacjentów z UCD, które raportują dane do rejestru EIMD. Z rejestrem EIMD współpracuje tylko jeden ośrodek w Polsce.

Ograniczeniem analizy jest również brak charakterystyki polskiej populacji chorych z UCD. Zużycie leków oszacowano na podstawie zapisów ChPL oraz siatek centylowych dla populacji polskiej.

Koszty diagnostyki i monitorowania stanowią niewielką część kosztów całkowitych, stąd też ograniczenia dotyczące oszacowania tych kosztów mają mały wpływ na wyniki analizy.

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

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

## 6 Wnioski

Analiza wykazała dodatkowe wydatki po stronie NFZ związane z pozytywną decyzją refundacyjną. Należy jednocześnie wskazać, że decyzja refundacyjna umożliwiłaby dostęp tej grupie chorych do pierwszej refundowanej terapii dedykowanej zaburzeniom cyklu mocznikowego.

## 7 Aneks

### 7.1 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 27. 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 20 sierpnia 2021 r.
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana;</li> <li>○ docelowej, wskazanej we wniosku;</li> <li>○ w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana;</li> </ul> </li> </ul>	Rozdział 2.1.1
	Rozdział 2.1.2
	Rozdział 2.1.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...);</li> </ul>	Rozdział 2.1.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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;</li> </ul>	Rozdział 3.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...);</li> </ul>	Rozdział 3.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...);</li> </ul>	Wariant minimalny rozdział 3.3 Wariant maksymalny rozdział 3.4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...);</li> </ul>	Rozdział 7.2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu;</li> </ul>	Rozdział 2.5.1.1
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...).</li> </ul>	Dokument załączono
§ 6.2 Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym; Rozdział 2.4
§ 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.	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.

§ 6.4 Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrument dzielenia ryzyka;</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrument dzielenia ryzyka</li> </ul>	Nie dotyczy
§ 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.	Rozdział 2.5.1.1
§ 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.	Nie dotyczy
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	Bibliografia

## 7.2 Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu

Tab. 28. Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu

Parametr	Wartość/założenie
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika i perspektywa wspólna
Horyzont analizy	2 lata
Populacja docelowa	I rok: 49 pacjentów, II rok: 49 pacjentów
Populacja docelowa, w której technologia wnioskowana będzie stosowana	I rok: 49 pacjentów (liniowy przyrost liczby pacjentów w PL w pierwszym roku), II rok 49 pacjentów
Koszt leku Ravicti® (limit)	
Koszt leku Ammonaps	3 800,00 zł
Zużycie leku	Na podstawie analizy ekonomicznej, tj.: Oszacowanie na podstawie siatek centylowych z publikacji Oblacińska 2017 Założenie o takim samym udziale mężczyzn i kobiet w populacji docelowej Założenie o udziale dorosłych w leczeniu na poziomie 10% Założenie o udziale pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu na poziomie 5%
Udział pacjentów wcześniej leczonych fenylomaślanem sodu	5%
Koszt kwalifikacji do PL	338,00 zł
Koszt porady ambulatoryjnej w ramach programu lekowego	108,16 zł
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 zł



Parametr	Wartość/założenie
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80 zł
Ryczałt roczny za diagnostykę	809,96 zł
Koszt diagnostyki poza PL (raz na pół roku)	330,98 zł

## 7.3 Opis modelu

Do dokumentu dołączono model stworzony w programie Ms Excel. W modelu wyróżniono następujące arkusze:

- Wprowadzenie: zawierający ogólne informacje dotyczące m.in. celu analizy, przyjętej perspektywy czy horyzontu czasowego,
- Ustawienia: zawierający szczegółowy opis modelu oraz spis przyjętych założeń
- Populacja: zawierający dane dotyczące liczebności populacji docelowej oraz dane dotyczące charakterystyki populacji oraz inne dane pozwalające na określenie zużycia leków;
- Dane kosztowe: zawierający dane kosztowe dotyczące kosztu leku oraz kosztu diagnostyki i monitorowania oszacowane zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej (AE 2021);
- Wyniki: zawierający wyniki analizy wpływu na budżet;
- Dane: zawierający dane do przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej;
- Wynik: zawierający wyniki analizy racjonalizacyjnej;
- Referencje: zawierający spis referencji wykorzystanych w analizie wpływu na budżet;
- Oszacowanie populacji docelowej: arkusz zawierający oszacowanie populacji docelowej oraz inne oszacowania dotyczące populacji opisane w niniejszej analizie;
- Zużycie leku - kalkulacja: arkusz zawierający szczegóły dotyczące oszacowania zużycia leku;
- AR pomocnicze: arkusz zawierający dane do oszacowania wartości wykorzystanych w analizie racjonalizacyjnej.

## Spis tabel

Tab. 1. Cel analizy wpływu na budżet z uwzględnieniem schematu PICO. ....	6
Tab. 2. Dane dotyczące rozpowszechnienia zaburzeń cyklu mocznikowego. ....	9
Tab. 3. Liczba pacjentów w Polsce i Hiszpanii na podstawie rejestru EIMD. ....	10
Tab. 4. Liczba pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w Polsce oszacowana na podstawie danych z publikacji Hernandez 2014. ....	10
Tab. 5. Liczba pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego w Polsce oszacowana na podstawie danych z publikacji Hernandez 2014 i G-BA 2018a: scenariusz minimalny. ....	11
Tab. 6. Oszacowanie populacji docelowej w wariacie maksymalnym. ....	11
Tab. 7. Liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. ....	12
Tab. 8. Liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją. ....	12
Tab. 9. Liczba osobolat terapii w scenariuszu nowym. ....	13
Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji. ....	13
Tab. 11. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego. ....	14
Tab. 12. Koszt Ravicti® (fenylomaślan glicerolu). ....	15
Tab. 13. Koszt leku Ammonaps (OSOZ). ....	16
Tab. 14. Założenia dotyczące zużycia leku w odnalezionych analizach ekonomicznych złożonych do agencji HTA. ....	16
Tab. 15. Dane dotyczące diagnostyki w istniejących programach lekowych dotyczących rzadkich wrodzonych chorób metabolicznych (Zarządzenie 162/2020/DGL). ....	18
Tab. 16. Oszacowanie kosztu ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym dla pacjentów z UCD. ....	19
Tab. 17. Koszt świadczeń związanych z realizacją programu lekowego. ....	19
Tab. 18. Koszt monitorowania raz na pół roku. ....	19
Tab. 19. Lista badań programu lekowego wraz z przypisanymi świadczeniami. ....	20
Tab. 20. Koszt świadczenia na podstawie Zarządzenia nr 129/2021/DSOZ. ....	20
Tab. 21. Świadczenia z zakresu świadczeń psychologicznych (Zarządzenie nr 119/2021/DSOZ). ....	21
Tab. 22. Koszt punktu w opiece psychiatrycznej i leczeniu uzależnień: świadczenia psychologiczne. ....	21
Tab. 23. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego. ....	22
Tab. 24. Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego. ....	23
Tab. 25. Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego. ....	24
Tab. 26. Podsumowanie oszacowań populacji docelowej w dokumentach agencji HTA oraz porównanie wyników tych oszacowań z wynikami oszacowań według metodyki zastosowanej w niniejszym raporcie. ....	26

Tab. 27. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).....	30
Tab. 28. Zestawienie tabelaryczne wartości i założeń wykorzystanych w modelu.....	31

## Bibliografia

- AE 2021 [redacted]. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Minimalizacja kosztów. Warszawa, 2021.
- AK 2021 [redacted]. Fenylomaślan glicerolu (Ravicti®) w leczeniu zaburzeń cyklu mocznikowego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.
- AOTM 2009 Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- Apteka internetowa <https://aptekapodgryfem.pl/product/10042/ammonaps-500-mg-250-tabl> dostęp: 2021.05.04
- AWMSG 2019 AWMSG <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/appraisal-report-glycerol-phenylbutyrate-Ravicti-2127/> dostęp: 2020.05.11
- Batshaw 2014 Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J. A longitudinal study of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* 2014;113:127-30.
- CADTH 2016 CADTH [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0497\\_Ravicti\\_PE\\_Report.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0497_Ravicti_PE_Report.pdf) dostęp: 2020.09.15
- Carbaglu 2015 Cabaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy. Analiza ekonomiczna do zlecenia 137/2015. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/137/AW/137\\_AW\\_3\\_OT\\_4350\\_28\\_Carbaglu\\_hiperamonemia\\_2015.12.04.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/137/AW/137_AW_3_OT_4350_28_Carbaglu_hiperamonemia_2015.12.04.pdf) dostęp: 2020.09.17
- ChPL Ammonaps Charakterystyka Produktu Leczniczego Ammonaps® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ammonaps-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ammonaps-epar-product-information_pl.pdf) dostęp: 2020.09.18
- ChPL Ravicti® Charakterystyka Produktu Leczniczego Ravicti® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Ravicti-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Ravicti-epar-product-information_pl.pdf) dostęp: 2020.09.18
- EMA 2015 EMA [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-Ravicti-glycerol\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-review/recommendation-maintenance-orphan-designation-time-marketing-authorisation-Ravicti-glycerol_en.pdf) dostęp: 2020.05.20
- FSO 2018 FSO <https://www.destatis.de/EN/Themes/Society-Environment/Population/Current-Population/Tables/liste-current-population.html> dostęp: 2020.05.20
- G-BA 2018a [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2338/2018-03-01\\_Modul3A\\_Glycerol-phenylbutyrat.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2338/2018-03-01_Modul3A_Glycerol-phenylbutyrat.pdf), str. 59, dostęp: 2020.10.01
- G-BA 2018b [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3449/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Glycerol-phenylbutyrat\\_D-303\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3449/2018-08-16_AM-RL-XII_Glycerol-phenylbutyrat_D-303_BAnz.pdf) dostęp: 2020.05.11
- GUS 2015 GUS <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016,3,10.html> dostęp: 2020.05.20
- GUS 2020 GUS <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-istruktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-12-2020,6,29.html> dostęp: 2021.05.04.
- Haberle 2019 Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(6):1192-1230. doi:10.1002/jimd.12100.
- HAS 2019 HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17725\\_RAVICTI\\_PIS\\_EI\\_Avis2\\_CT17725.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17725_RAVICTI_PIS_EI_Avis2_CT17725.pdf) dostęp: 2020.05.11
- Hernandez 2014 Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104

	cases. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:187. Published 2014 Nov 30. Doi:10.1186/s13023-014-0187-4
INE 2019	INE <a href="https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&amp;cid=1254736176951&amp;menu=ultiDatos&amp;idp=1254735572981">https://www.ine.es/dyngs/INEbase/en/operacion.htm?c=Estadistica_C&amp;cid=1254736176951&amp;menu=ultiDatos&amp;idp=1254735572981</a> dostęp: 2020.05.20
Insee 2020	<a href="https://www.insee.fr/en/statistiques/2382597?sommaire=2382613">https://www.insee.fr/en/statistiques/2382597?sommaire=2382613</a> dostęp: 2020.05.20
JGP 2019	NFZ, <a href="https://statystyki.nfz.gov.pl/">https://statystyki.nfz.gov.pl/</a> dane za 2019 rok, dostęp: 2020.11.02.
Megeed 2015	Megeed G. Calculating the prevalence of urea cycle disorders in the EU5 using an incidence-survival model. Value in Health. 2015;18:A662
Oblacińska 2017	Oblacińska A, Jodkowska M, Sawiec P. ABC bilansów zdrowia dziecka. Podręcznik dla lekarzy. Medycyna Praktyczna, 2017.
ONS 2019	ONS <a href="https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/bulletins/annualmidyearpopulationestimates/mid2019">https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/bulletins/annualmidyearpopulationestimates/mid2019</a> dostęp: 2020.05.20
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie re-fundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika re-fundowanego w danym wskazaniu.
SMC 2018	SMC. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3649/glycerol-phenylbutyrate-ravict-final-july-2018-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3649/glycerol-phenylbutyrate-ravict-final-july-2018-for-website.pdf</a> dostęp: 2020.09.15
Summar 2013	Summar ML, Koelker S, Freedenberg D et al. The incidence of urea cycle disorders. Molecular Genetics and Metabolism 2013;110:179-80.
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)
Waters 2018	Waters D, Adeloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. J Glob Health. 2018 Dec;8(2):021102
Wikipedia 2016	Rozkład Weibulla, <a href="https://pl.wikipedia.org/wiki/Rozk%C5%82ad_Weibulla">https://pl.wikipedia.org/wiki/Rozk%C5%82ad_Weibulla</a> , dostęp: 2016.07.31
Zarządzenie 162/2020/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 162/2020/DGL z późniejszymi zmianami <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednolicony,7412.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1622020dgl-tekst-ujednolicony,7412.html</a> , dostęp: 2021.09.15.
Zarządzenie 119/2021/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 78/2020/DSOZ <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192021dsoz,7381.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192021dsoz,7381.html</a> dostęp: 2021.09.16.
Zarządzenie nr 129/2020/DSOZ	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 129/2020/DSOZ, <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html">https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1292021dsoz,7390.html</a> dostęp: 2021.09.15
Z	