



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I w warunkach polskich

Analiza ekonomiczna



Kraków, kwiecień 2015



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o.

ul. Sienna 82

00-815 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Os. Mozarta 1/29

31-232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com

telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Indeks akronimów i skrótów wykorzystywanych w opracowaniu	4
Kluczowe informacje z analizy	6
Streszczenie	7
1. Cel analizy ekonomicznej	12
2. Problem decyzyjny	13
2.1. Sposób finansowania	14
2.2. Oceniana technologia	14
2.3. Opcjonalne technologie	19
2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej	20
2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej	23
3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej	26
3.1. Strategia analityczna	26
3.2. Perspektywa ekonomiczna	26
3.3. Horyzont czasowy	27
3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej	30
3.5. Modelowanie	33
3.6. Ocena wyników zdrowotnych	41
3.7. Ocena kosztów	59
3.8. Dyskontowanie	76
3.9. Metody analizy wrażliwości	77
3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej	79
4. Wyniki analizy ekonomicznej	87
4.1. Wyniki analizy podstawowej	87
4.2. Wyniki analizy wrażliwości	94
5. Ograniczenia niniejszej analizy	100
6. Walidacja wyników niniejszego opracowania	102
6.1. Walidacja wewnętrzna	102
6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych	102
6.3. Walidacja zewnętrzna	110
7. Dyskusja	115
8. Wnioski końcowe	117
9. Bibliografia	118
10. Spis tabel	125
11. Spis rysunków i wykresów	126
12. Aneks	127
12.1. Badanie kwestionariuszowe	127
12.2. Technika analityczna - szczegóły	139

Indeks akronimów i skrótów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
HT-1	ang. <i>hereditary tyrosinemia type I</i> dziedziczna tyrozinemia typu I
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NMB	ang. <i>Net Monetary Benefit</i> ; Współczynnik korzyści monetarnej netto
NTBC	Orfadin® (nityzynon; w niniejszej analizie jako leczenie nityzynonem w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny)
PBO	placebo (w niniejszej analizie, jako sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publicznego i świadczeniobiorcę (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia skorygowane o jakość, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” w warunkach polskich. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalnymi technologiami, refundowanymi: stosowaniem nityzynonu w ramach importu docelowego (komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej) i stosowaniem samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (komparator historyczny).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej [REDACTED]

[REDACTED]

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” w warunkach polskich.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie nityzynonu w ramach w/w programu lekowego, zastępując tym samym istniejącą praktykę kliniczną polegającą na sprowadzaniu wnioskowanej technologii w trybie importu docelowego.

Metody przeprowadzenia analizy

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco

- populację stanowią pacjenci z dziedziczną tyrozynemią typu I, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego **(P)**;
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji **(I)**;
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano: stosowanie nityzynonu sprowadzanego i finansowanego ze środków publicznych w trybie importu docelowego (komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej) oraz placebo (naturalny przebieg choroby), rozumiane jako sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (komparator historyczny) **(C)**;
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu lub zgonu (jeżeli wystąpi wcześniej), hospitalizacje związane z pogorszeniem stanu zdrowia analizowanych pacjentów (w tym hospitalizacji związane z wystąpieniem kryzysu neurologicznego) oraz działania niepożądane zastosowanego leczenia (trombocytopenia, granulocytopenia, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR; ang. *cost-utility ratio*), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] **(O)**.

Obecnie produkt leczniczy Orfadin® refundowany jest na indywidualny wniosek i sprowadzany w trybie importu docelowego. Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o utworzenie programu lekowego uwzględniającego wszystkich pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I poddawanych terapii nityzynonem w chwili obecnej. W ramach analizy założono finansowanie produktu leczniczego Orfadin® w programie lekowym „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” oraz założono, że Orfadin® w analizowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach oddzielnej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [26]).

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [26].

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz perspektywy wspólnej (perspektywy rozszerzonej; płatnika za świadczenia medyczne; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Przy ocenie kosztów i danych wejściowych modelowania wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów (wyniki badania kwestionariuszowego), informacje uzyskane z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia [109] oraz informacje dostarczone przez Zamawiającego.

Przy ocenie kosztów jednostkowych uwzględniono informacje z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [39] i informacje z aktualnych zarządzeń Prezesa NFZ [46], [48], [49], [50], [51], [54], [71].

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie leczenia pacjentów z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (2 w ramach badania podstawowego oraz jednego w ramach badania aktualizacyjnego; niska liczba respondentów nie ma wpływu na wiarygodność oszacowań, gdyż uwzględniono informacje od ekspertów, pod których opieką znajdowali się lub znajdują wszyscy rozpoznani pacjenci z analizowanej populacji poddawani terapii nityzynonem; por. rozdział 12.1.).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/ albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu leczenia związane z leczeniem tyrozynemii typu I, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego a także na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41].

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem procesu Markowa opracowanego *de novo*; dane wejściowe modelowania zidentyfikowano na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych dla wnioskowanej technologii [41], przeglądu systematycznego źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów w stanie klinicznym najbardziej zbliżonym do stanu klinicznego wskazanego we wniosku o objęcie refundacją ocenianego produktu, opublikowanych informacji na temat wyników zdrowotnych transplantacji wątroby w Polsce, a także nieopublikowanych informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w zakresie zużycia zasobów medycznych w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I w Polsce.

Mając na uwadze brak badań klinicznych oceniających długofalowe efekty zastosowania porównywanych interwencji, w ramach modelowania przeprowadzono także ocenę przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

W ramach walidacji wyniki modelowania zestawiono z wynikami odnalezionych badań klinicznych [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [57], [44] oraz porównano z jedyną dostępną analogiczną analizą ekonomiczną przeprowadzoną dla warunków szwedzkich [56].

W ramach oceny wyników zdrowotnych komparatora historycznego uwzględniono jedyne dostępne dane dotyczące pacjentów stosujących dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny od momentu rozpoznania (niezależnie od wystąpienia symptomów choroby) [57]. Pominięto tym samym inne doniesienia dotyczące pacjentów stosujących samą dietę ale wyłącznie po wystąpieniu symptomów choroby, czy pacjentów nie stosujących specjalnych środków przeznaczenia żywieniowego ograniczających spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [113], [114], [115] (por. informacje przedstawione przez FDA w [47]).

W ramach oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii zestawiono koszty i konsekwencje porównywanych interwencji oraz w przypadku różnic w efektach zdrowotnych przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (z wynikami zdrowotnymi pod postacią lat życia) oraz kosztów-użyteczności (z wynikami zdrowotnymi pod postacią lat życia skorygowanych o jakość).

Próg opłacalności (maksymalny koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego – roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN.

Mając na uwadze brak randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość terapii nityzynonem nad placebo [41] jako kryterium zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przyjęto również zrównanie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej został ustalony na poziomie 6,77 lat (średni horyzont obserwacji badań klinicznych [44], [57], [62]; w ramach analizy podstawowej, przy ocenie efektów i kosztów zastosowania porównywanych interwencji, nie ekstrapolowano wyników badań poza horyzont ich obserwacji).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [34].

Wyniki analizy

[REDACTED]

Orfadin® w programie lekowym vs. Orfadin® w imporcie docelowym

[REDACTED]

Orfadin® w programie lekowym vs. komparator historyczny (sama dieta bez dodatku nityzynonu)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej w odniesieniu do kryterium inkrementalnego (wyniki porównania inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności z progami opłacalności).

[REDACTED]

Zdecydowanie niższą stabilność wnioskowania zaobserwowano w przypadku kryterium bezwzględnego (porównanie bezwzględnych ilorazów kosztów-użyteczności wynikające z zapisów §5 ust 6 Rozporządzenia [34]).

[REDACTED]

Wnioski

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

1. Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin® w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” w warunkach polskich.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie nityzynonu w ramach w/w programu lekowego, zastępując tym samym istniejącą praktykę kliniczną polegającą na sprowadzaniu wnioskowanej technologii w trybie importu docelowego.

2. Problem decyzyjny

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco

- populację stanowią pacjenci z dziedziczną tyrozyndnią typu I, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego **(P)**;
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji **(I)**;
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano: stosowanie nityzynonu prowadzanego i finansowanego ze środków publicznych w trybie importu docelowego (komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej) oraz placebo (naturalny przebieg choroby), rozumiane jako sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (komparator historyczny) **(C)**;
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu lub zgonu (jeżeli wystąpi wcześniej), hospitalizacje związane z pogorszeniem stanu zdrowia analizowanych pacjentów (w tym hospitalizacji związane z wystąpieniem kryzysu neurologicznego) oraz działania niepożądane zastosowanego leczenia (trombocytopenia, granulocytopenia, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR; ang. *cost-utility ratio*), inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR; ang. *incremental cost-utility ratio*) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy dla podjęcia decyzji o finansowaniu wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych, a także ocenić adekwatność kosztu stosowania produktu leczniczego Orfadin® w analizowanym wskazaniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

2.1. Sposób finansowania

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., wnioskuję o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Orfadin®, w następujących prezentacjach:

- opakowanie 60 kapsułek po 2 mg nityzynonu (EAN: 5909990214754),
- opakowanie 60 kapsułek po 5 mg nityzynonu (EAN: 5909990214761),
- opakowanie 60 kapsułek po 10 mg nityzynonu (EAN: 5909990214778).

Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1) nityzynonem” z wpisaniem wszystkim ww. prezentacji produktu leczniczego Orfadin® do nowej grupy limitowej w części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (B. Leki dostępne w ramach programu lekowego).

Za uwzględnieniem osobnej grupy limitowej dla ocenianego produktu leczniczego przemawiają przede wszystkim następujące aspekty:

- brak finansowania ze środków publicznych leków w analizowanym wskazaniu i tym samym brak grup limitowych, do których możliwe byłoby włączenie wnioskowanej technologii [39],
- produkt leczniczy Orfadin® posiada status leku sierocznego,
- nie istnieją obecnie żadne alternatywne schematy farmakoterapii tyrozynemii typu I,
- dziedziczna tyrozynemia typu I jest genetyczną chorobą ultrarazadką.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie tych aspektów przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [107].

2.2. Oceniana technologia

2.2.1. Charakter ocenianej interwencji

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I.

Obecnie produkt leczniczy Orfadin® refundowany jest na indywidualny wniosek i sprowadzany w trybie importu docelowego. Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuję o utworzenie programu lekowego uwzględniającego wszystkich pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I poddawanych terapii

nityzynonem w chwili obecnej. Na tej podstawie w opracowaniu uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu refundacji (oceniana/wnioskowana technologia) oraz stosowanie nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego (komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia w zakresie ustalenia ceny i refundacji wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego).

W opracowaniu założono różnice pomiędzy w/w schematami dotyczące wyłącznie kosztu stosowania nityzynonu oraz kosztu świadczeń towarzyszących (por. rozdział 3.7.).

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

2.2.2. Dawkowanie ocenianej interwencji

Dawkowanie nityzynonu określono na podstawie istniejącej praktyki klinicznej, zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego, oraz przy uwzględnieniu zarejestrowanego schematu dawkowania [108].

Zarejestrowany schemat dawkowania obejmuje:

- „Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla danego pacjenta.”
- „Zalecana początkowa dawka leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała/dobę podzielona na 2 dawki podawane doustnie.”
- „Podczas prowadzenia regularnej obserwacji należy kontrolować poziom bursztynyloacetonu w moczu, poziom alfa-fetoproteiny i monitorować wartości testów wątrobowych. Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztynyloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę w 2 podzielonych dawkach. Po dokonaniu oceny wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów” [108].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Określona wartość zgodna jest z Charakterystyką produktu leczniczego Orfadin® (zalecana dawka około 1 mg/kg m.c./d) [108] i odpowiada dawce uwzględnionej w jedynej dostępnej analogicznej analizie ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach szwedzkich [56] (0,933 mg/kg/d na podstawie średniej z badania wielośrodowego [61]).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkład dyskretny ww. wartości uwzględniając wagi probabilistyczne określone na podstawie wagi ciała pacjentów w momencie raportowania dawki nityzynonu.

[REDACTED]

Parametr dotyczący dawkowania nityzynonu to parametr 26. znajdujący się w zakładce „Parametry” modelu decyzyjnego i w Tabela 18..

[REDACTED]

Na uwagę zasługuje również, iż w obliczeniach uwzględniono kilka powtarzających się pomiarów dla poszczególnych pacjentów i zastosowano standardowy model oceny średniej ważonej wartości dawki bez uwzględnienia korelacji dla pomiarów uzyskanych od poszczególnych pacjentów – zastosowanie modelu mieszanego uwzględniającego ten aspekt, przy braku zmiennych objaśniających, nie ma jednakże wpływu na wysokość średniej ważonej wartości dawki a jedynie na 95% przedział ufności, który nie został w opracowaniu uwzględniony (rozkład dyskretny w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości i średnie wartości z poszczególnych lat w ramach deterministycznej analizy wrażliwości).

Zużycie środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny określono na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 1. Wykaz środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

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

2.2.3. Czas terapii z wykorzystaniem nityzynonu

[REDACTED]

2.3. Opcjonalne technologie

2.3.1. Charakter opcjonalnych interwencji

Obecnie nityzynon jest jedynym zarejestrowanym lekiem, który zmniejsza objawy tyrozynemii typu I – brak innych alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia tego schorzenia.

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 2 kwietnia z 2012 roku [34] w przypadku braku alternatywnych, farmakologicznych metod leczenia, rozważaną technologię powinno się porównać z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednim dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Niemniej jednak w chwili obecnej pacjenci z analizowanej populacji stosują nityzynon sprowadzany w trybie importu docelowego. W przypadku realizacji proponowanego programu lekowego wszyscy pacjenci aktualnie stosujący produkt leczniczy Orfadin® w w/w trybie zostaną włączeni do programu lekowego. Nityzynon stosowany w trybie importu docelowego jest finansowany z wyodrębnianego budżetu Ministerstwa Zdrowia. Tym samym w ramach niniejszego opracowania za najodpowiedniejszy komparator dla wnioskowanej technologii stosowanej w programie lekowym uznano opcjonalna technologie refundowana która będzie zastępowana w praktyce klinicznej – stosowanie nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego.

Jako wariant uzupełniający przeprowadzono porównanie mające na celu ocenę efektywności klinicznej i kosztowej stosowania nityzynonu podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w ramach programu lekowego względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego w

tym przypadku jako zastosowanie najlepszej dostępnej opieki wspomagającej – stosowanie diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny; komparatora historycznego).

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3.2. Dawkowanie technologii opcjonalnych – grupa placebo

Dawkowanie w grupie kontrolnej (komparator historyczny; sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) ustalono na takim samym poziomie jak w przypadku grupy badanej (por. rozdział 2.2.2.).

2.3.3. Czas terapii z wykorzystaniem technologii opcjonalnych – grupa placebo

Czas stosowania środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego w grupie kontrolnej (komparatora historycznego; samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny) ustalono na takim samym poziomie jak w przypadku grupy badanej (por. rozdział 2.2.3.).

2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Orfadin® [108] oraz zakres wnioskowanego wskazania, które w pełni pokrywa się z zarejestrowanym wskazaniem.

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu oceniono długoterminowe efekty zdrowotne i koszty związane z leczeniem pacjentów od momentu inicjalizacji leczenia nityzynonem w grupie badanej (wnioskowana technologia w programie lekowym) i grupie obejmującej komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej (wnioskowana technologia w imporcie docelowym) do momentu wystąpienia zgonu lub zakończenia zdefiniowanego horyzontu czasowego analizy ekonomicznej, w zależności co wystąpi pierwsze (por. rozdział 3.3.).

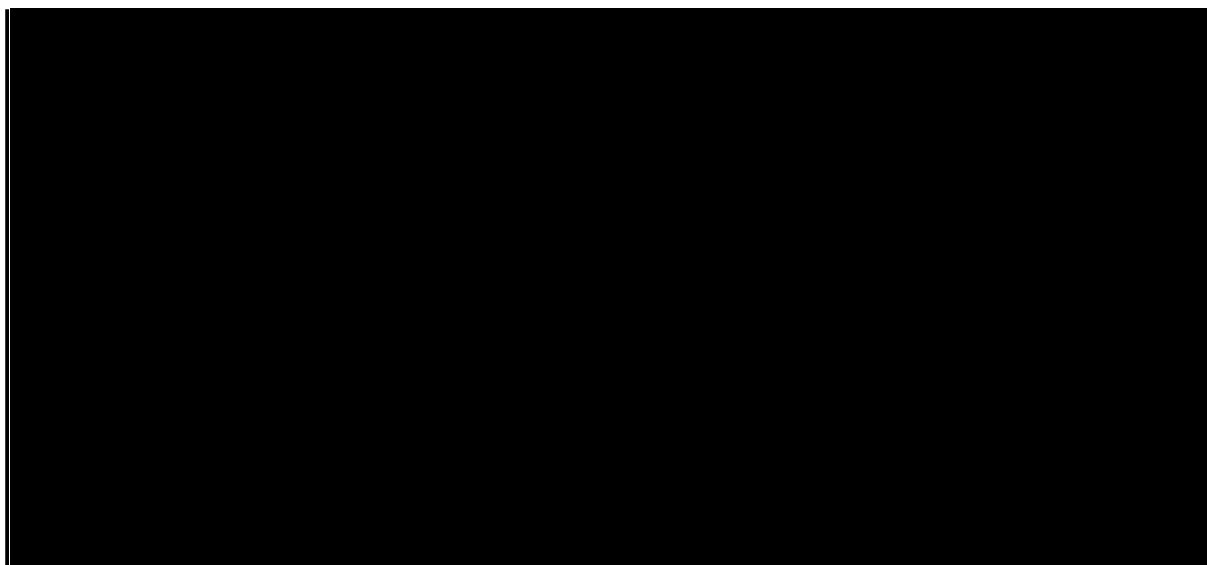
Zużycie nityzynonu wśród pacjentów z analizowanej populacji, poza dawką jednostkową opisaną w rozdziale 2.2.2., zależy również od wagi ciała pacjenta.

Informacje przedstawione wcześniej świadczą, że terapia nityzynonem obejmuje okres od wieku niemowlęcego (średnio od 5-6 miesiąca życia) przez dojrzewanie do wieku, w którym masa ciała pacjenta nie ulega istotnym zmianom.

Mając na uwadze, iż zużycie nityzynonu stanowi istotny aspekt rozważanego problemu decyzyjnego oraz przy uwzględnieniu, że waga ciała pacjenta w okresie stosowania nityzynonu może wzrosnąć nawet kilkunastokrotnie, w ramach niniejszej analizy uwzględniono zależność masy ciała od wieku pacjenta.

Nie są dostępne informacje na temat wskazanej zależności w warunkach polskich. [Redacted text block]

Wszystkie obliczenia i procedury analityczne zostały przedstawione w arkuszu „Dawka,waga” modelu dołączonego do niniejszego opracowania. [Redacted text block]



Wykres 1. Zależność wagi od wieku pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I w Polsce.

Ustalono także, że waga ciała pacjenta z analizowanej populacji będzie wzrastała zgodnie z modelem regresji przedstawionym powyżej do momentu osiągnięcia średniej wagi ciała osoby z populacji generalnej Polski.

Średnią wagę ciała dorosłego przedstawiciela populacji generalnej Polski określono na podstawie wyników badania „Waga i nadwaga Polaków” (72,51 kg) [111]. Zestawiając informacje na temat wskaźników BMI osób włączonych do w/w badania oraz danych przedstawianych przez GUS [110] można sądzić, iż wyniki [111] w zadowalającym stopniu odzwierciedlają informacje dotyczące wagi ciała osoby z populacji generalnej Polski.

Tym samym założenie dotyczące osiągnięcia przez analizowanych pacjentów wagi odpowiadającej średniej wadze osobnika z populacji generalnej Polski wydaje się założeniem konserwatywnym, które ze względu na długi horyzont czasowy obserwacji oraz uwzględnione dyskontowanie nie powinien istotnie wpływać na wnioski z analizy.

Parametry niepewne dotyczące charakterystyki populacji docelowej znajdują się w zakładce „Parametry” modelu decyzyjnego i w Tabeli 18. (parametry od 27. do 32.).

Szczegóły dotyczące estymacji wielkości analizowanej populacji w latach 2014 – 2017 przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [108].

2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego [41] nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych stwierdzających wyższość wnioskowanej technologii w porównaniu do placebo. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność praktyczną zastosowania wnioskowanej technologii w miejsce placebo. Wśród odnalezionych badań klinicznych większość dotyczyła oceny skuteczności leku w ramach retrospektywnych lub prospektywnych obserwacji pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I poddawanych terapii nityzynonem.

Tylko w ramach jednego badania [57] porównano wyniki zdrowotne zastosowania nityzynonu w odniesieniu do placebo (badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną bez adiustacji względem charakterystyki pacjentów ze względu na niską próbę badania).

Poza badaniem obserwacyjnym bez grupy kontrolnej i bez punktów końcowych które mogłyby zostać zaimplementowane do niniejszej analizy ekonomicznej [78] nie odnaleziono również informacji na temat wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji określonych dla warunków polskich.

Wobec powyższego w ramach niniejszej analizy uwzględniono badania obserwacyjne z innych krajów niż Polska, dotyczące dużej liczby pacjentów, w których zaprezentowano wyniki w sposób umożliwiający ich implementację do modelu ekonomicznego: badania przedstawiające indywidualne dane pacjentów [44], [57], [62] lub opracowania zbiorcze z przedstawionymi wynikami analizy przeżycia [60], [61].

Na uwagę zasługuje, że w ramach przeprowadzonej analizy przeżycia (szczegóły w arkuszu „Skuteczność” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego [przycisk „Przeczytaj opis metodologii” umożliwia wyświetlenie szczegółowego raportu z analizy przeżycia] oraz w Analizie klinicznej [41]) wykazano brak wpływu regionu świata skąd pochodzą wyniki zdrowotne na skuteczność kliniczną zastosowania nityzynonu w zakresie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu (lub zgonu jeżeli wystąpi wcześniej). Tym samym można przypuszczać, iż odnalezione badania obserwacyjne dotyczące innych warunków niż polskich będą wiarygodnym źródłem informacji w przypadku analizy przeprowadzonej również w warunkach polskich.

W analizie podstawowej wykorzystano wyniki przeprowadzonego w warunkach kanadyjskich badania Larochelle i wsp. [57] ze względu na fakt, iż jest to jedyne badanie oceniające skuteczność wnioskowanej technologii w odniesieniu do placebo. Co więcej takie same warunki leczenia pacjentów z grupy nityzynonu i grupy placebo oraz brak innych danych w tym zakresie potwierdzają, iż wykorzystano doniesienia cechujące się najwyższą wiarygodnością wśród wszystkich dostępnych.

Alternatywne podejście do wdrożonego w niniejszym opracowaniu opierałoby się na implementacji osobnych źródeł informacji do oceny skuteczności klinicznej nityzynonu i placebo, co ze względu na brak danych dotyczących charakterystyki pacjentów i brak możliwości przeprowadzenia jej dopasowania pomiędzy grupami mogłoby się wiązać z niższą wiarygodnością (w badaniu, którego wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu również nie przeprowadzono adiustacji względem innych zmiennych objaśniających niż zastosowanie nityzynonu i moment inicjalizacji terapii jednak podobne warunki terapii mogą przemawiać za wyższą wiarygodnością analizy ekonomicznej przeprowadzonej z jego wykorzystaniem). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła informacji przy ocenie skuteczności klinicznej zastosowania nityzynonu [44], [60], [61], [62], przy czym w każdym wariancie wyniki zdrowotne z grupy placebo określono na podstawie wyników badania [57].

W ramach oceny wyników zdrowotnych komparatora historycznego uwzględniono dostępne dane dotyczące pacjentów stosujących dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny od momentu rozpoznania (niezależnie od momentu wystąpienia symptomów choroby) [57]. Pominięto tym samym inne doniesienia dotyczące pacjentów stosujących samą dietę ale wyłącznie po wystąpieniu symptomów choroby, czy pacjentów nie stosujących specjalnych środków przeznaczenia żywieniowego ograniczających spożycie tyrozyny i fenyloalaniny [113], [114], [115] (por. informacje przedstawione przez FDA w [47]). W/w założenie sprawia, iż wyniki zdrowotne w grupie kontrolnej (komparator historyczny) będą wyższe niż w przypadku uwzględnienia w/w źródeł informacji.

Do istotnych klinicznie efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą:

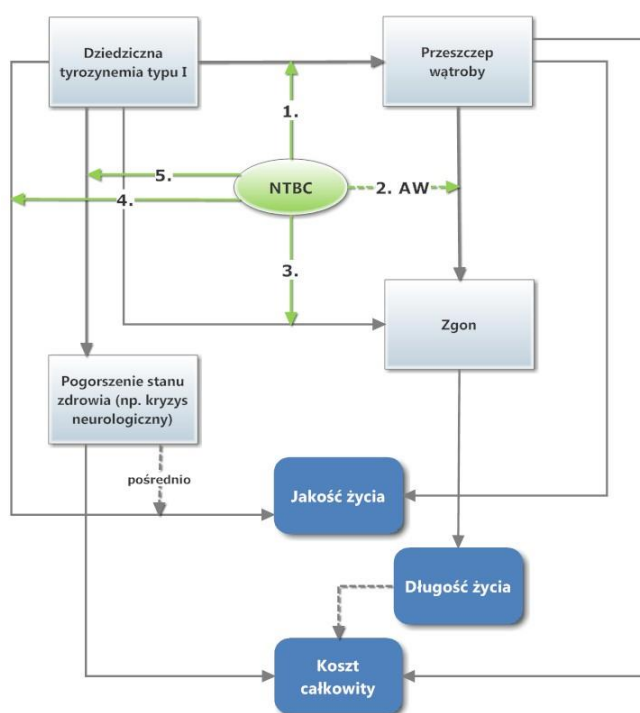
- przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub zgonu, jeżeli wystąpił wcześniej (niska liczba zdarzeń i niska liczba obserwowanych pacjentów uniemożliwiła osobną analizę przeżycia całkowitego i przeżycia bez zdarzeń będących bezpośrednim powodem przeprowadzenia przeszczepu, w tym przede wszystkim przeżycia wolnego od nowotworu wątrobowokomórkowego),
- pogorszenie stanu zdrowia pacjentów z analizowanej populacji i związane z nim nieplanowane hospitalizacje (w tym hospitalizacje związane z kryzysem neurologicznym),
- zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem nityzynonu.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności praktycznej. Pozwolą dodatkowo na przeprowadzenie analizy ekonomicznej z punktami końcowymi zgodnymi z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 kwietnia 2012 roku (lata życia, lata życia skorygowane o jakość) [34].

Na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego [108] zidentyfikowano wszystkie istotne działania niepożądane zastosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu (ze względu na niską liczbę obserwacji i/ albo brak raportowania działań niepożądanych zastosowania nityzynonu w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego [41] identyfikacja typu działań niepożądanych na podstawie wyników badań klinicznych mogłaby się wiązać z wyższą niepewnością).

Realizując podejście analityczne oparte na implementacji danych polskich tam gdzie tylko jest to możliwe, zakres występowania zidentyfikowanych działań niepożądanych wśród pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego, [REDACTED]

Diagram wpływu zastosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu (uwzględniona aspekty różniące porównywane grupy pacjentów) przedstawiono na rysunku poniżej.



Wpływ oznaczony na rysunku o jako 1. – 3. omówiony został w rozdziale 3.6.1.; wpływ 4. – w rozdziale 3.6.4., a wpływ 5. – w rozdziale 3.6.2.

Rysunek 1. Diagram wpływu zastosowanego leczenia. AW – aspekt rozważany wyłącznie w ramach analizy wrażliwości, NTBC – nityzynon.

3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej

3.1. Strategia analityczna

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

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

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*; EBM) [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[22], [106].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [34].

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z:

- perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- perspektywy wspólnej (płatnika za świadczenia medyczne; perspektywy rozszerzonej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracownicza opiekunów pacjentów, koszt dodatkowej opieki) nie są mierzalne w warunkach polskich.

Ponadto nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych stwierdzających wpływ nityzynonu na produktywność pacjentów z analizowanej populacji.

3.3. Horyzont czasowy

Skuteczność kliniczna nityzynonu w analizowanym wskazaniu została wykazana w ramach badań obserwacyjnych z maksymalnym okresem obserwacji wynoszącym od kilku miesięcy do kilkunastu lat [41].

Wyniki analizy przeżycia z wykorzystaniem dostępnych danych klinicznych (szczegóły w arkuszu „Skuteczność” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego [przycisk „Przeczytaj opis metodologii” umożliwia wyświetlenie szczegółowego raportu z analizy przeżycia]) wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Orfadin® znacząco przedłuża życie wolne od przeszczepu lub zgonu, co przemawia za przyjęciem horyzontu trwania życia. Niemniej jednak nie są dostępne w pełni wiarygodne informacje potwierdzające w/w aspekt (brak randomizowanych badań klinicznych czy retrospektywnych analiz porównawczych uwzględniających ewentualne różnice w charakterystyce pacjentów stosujących nityzynon jako dodatek do diety lub samą dietę).

Określone istotne różnice w przeżyciu pacjentów wynikające z zastosowania nityzynonu (wyniki analizy przeżycia wskazują na prawie dziewięciokrotne wydłużenie przeżycia całkowitego; por. Tabela 19.) świadczą, iż przyjęcie horyzontu trwania życia będzie faworyzować interwencję związaną w krótszym przeżyciem ze względu na wysokie koszty opieki nad pacjentami z analizowanej populacji (koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego, koszt planowanych hospitalizacji związanych z badaniami diagnostycznymi i monitorowaniem stanu pacjentów).

Dodatkowym aspektem przemawiającym za uwzględnieniem horyzontu czasowego krótszego niż trwania życia jest potencjalny błąd ekstrapolacji wyników badań klinicznych. Zgodnie z oceną standardowych metod ekstrapolacji przeprowadzoną przez ekspertów z *UK National Institute for Health and Clinical Excellence* istotny wpływ na wyniki ekstrapolacji ma dobór dopasowanego modelu parametrycznego przeżycia, który pomimo iż będzie bardzo dokładnie odzwierciedlał dane empiryczne, w horyzoncie ekstrapolacji może generować błędy systematyczne które przy braku wiarygodnych danych klinicznych są niemożliwe do identyfikacji [106]).

Na uwagę zasługuje, że w jedynej odnalezionej analogicznej analizie ekonomicznej [56] założono horyzont równy 10 lat (przeprowadzono analizę ekonomiczną z krótkim okresem ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji).

Na podstawie przedstawionych aspektów horyzont niniejszej analizy określono na poziomie średniego okresu obserwacji badań klinicznych których wyniki uwzględniono w ramach niniejszej analizy ekonomicznej [44], [57], [62]. Kalkulację długości przyjętego horyzontu czasowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kalkulacja średniego okresu obserwacji badań klinicznych których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

	Liczba pacjentów poddawana obserwacji	Okres obserwacji (lata)	
		Średnia	Mediana
[57]	78	7,52	7,89
[61]	-	brak danych	brak danych
[62]	46	5,50	4,80
[44]	12	6,75	6,58
Średnia ważona	136	6,77	-

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy podstawowej uwzględniono wyłącznie wyniki badania [57] do oceny efektów zastosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu. Jednakże ustalenie horyzontu czasowego analizy ekonomicznej na poziomie okresu obserwacji badania klinicznego aktualnie uwzględnionego przy ocenie efektów klinicznych nityzynonu wiązałoby się z przyjęciem różnego horyzontu czasowego analizy w zależności od wykorzystywanego źródła informacji, co uniemożliwiłoby wiarygodną ocenę wpływu zmiany źródła informacji dotyczącego skuteczności klinicznej na wnioskowanie (ocenie poddano by interakcję dwóch zmiennych: źródła danych i długości horyzontu czasowego w miejsce oceny wpływu zmiany samego źródła informacji). Z tego powodu w analizie podstawowej uwzględniono średnią ważoną okresu obserwacji wszystkich badań klinicznych których wyniki uwzględniono i wyniosła ona 6,77 lat (zakres od 5,50 do 7,52). Tym samym można stwierdzić, że nie dokonano istotnej ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji.

Wdrożone rozwiązanie ogranicza możliwość wystąpienia błędów systematycznych związanych z ekstrapolacją wyników badań klinicznych i jest adekwatne do rozważanego problemu decyzyjnego obejmującego ocenę technologii lekowej istotnie przedłużającej życie wśród pacjentów z chorobą

ultrazadką, których koszt opieki jest bardzo wysoki nawet przy pominięciu kosztu stosowania nityzynonu.

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki niniejszej analizy zmiany horyzontu czasowego. Mając na uwadze istotny wpływ długości horyzontu czasowego na wnioskowanie przeprowadzono szczegółową analizę wrażliwości dla tego parametru. Testowano horyzont czasowy z zakresu od 1 do 120 lat (horyzont w ramach którego co najmniej 99,99999% pacjentów z grupy nityzynonu umrze).

Przeanalizowano następujące warianty długości horyzontu czasowego (przedstawione informacje na temat mediany czasu życia dotyczą tylko wariantu uwzględniającego wyniki badania [57]; przy zmianie źródła informacji klinicznych – zmianie ulegną również wartości w grupie nityzynonu):

- horyzont 100 lat (zgon u co najmniej 99,99% pacjentów z grupy nityzynonu);
- mediana przeżycia całkowitego w grupie nityzynonu (60,51 lat);
- mediana przeżycia całkowitego w grupie placebo (6,92 lat);
- mediana czasu występowania stanu klinicznego wskazanego we wniosku (przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu i zgonu jeżeli wystąpi wcześniej) w grupie nityzynonu (47,13 lat);
- mediana czasu występowania stanu klinicznego wskazanego we wniosku w grupie placebo (1,40 roku).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ocenę wartości progowej długości horyzontu czasowego, przy której następuje zmiana wnioskowania z analizy ekonomicznej (wystąpienie kosztowej-użyteczności lub dominacja wnioskowanej technologii nad komparatorem historycznym).

W modelu decyzyjnym zmianę horyzontu czasowego analizy ekonomicznej można dokonać przy zmianie parametru 1. w arkuszu „Parametry” a także w arkuszu „Założenia” (lista rozwijana ze zdefiniowanymi długościami horyzontu czasowego przy punktorze 10.).

3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej

W ramach podstawowego wariantu niniejszej analizy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego w odniesieniu do stosowania nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego. Ze względu na różnice wyłącznie w zakresie kosztów w ramach w/w porównania i brak badań porównujących efekty stosowania tej samej substancji czynnej dostępnej w ramach dwóch odrębnych mechanizmów refundacyjnych w ramach porównania z komparatorem, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej zestawiono również ilorazy kosztów-użyteczności porównywanych technologii (ze względu na taki sam efekt kliniczny wyniki analizy minimalizacji kosztów i wyniki analizy minimalizacji ilorazów kosztów-użyteczności dla w/w porównania będą zbieżne).

W ramach przeglądu systematycznego [41] nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych stwierdzających wyższość terapii nityzynonem nad komparatorem historycznym (placebo). Z powodów etycznych (Orfadin® jest lekiem sierocym, jest jedyną opcją terapeutyczną dostępną dla chorych na dziedziczną tyrozynemię typu I [76], [77]) nie jest prawdopodobne aby takie badania zostały kiedykolwiek przeprowadzone (nityzynon musiałby być porównany z placebo co mogłoby się wiązać z niekorzystnym rokowaniem pacjentów w grupie kontrolnej nawet przy projekcie badania zakładającym przekwalifikowanie się pacjentów z grupy kontrolnej na terapię nityzynonem w momencie wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia).

Na tej podstawie należy stwierdzić, że dostępne dowody pod postacią badań obserwacyjnych zidentyfikowane na etapie przeglądu systematycznego [41] stanowią jedyne dowody naukowe dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego i nie należy oczekiwać randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie.

Na podstawie danych o potencjalnie niższej wiarygodności (szczegóły w arkuszu „Skuteczność” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego [przycisk „Przeczytaj opis metodologii” umożliwia wyświetlenie szczegółowego raportu z analizy przeżycia] oraz w Analizie klinicznej [41]) wykazano, iż zastosowanie nityzynonu, szczególnie w przypadku inicjalizacji terapii tym lekiem przed 2 rokiem życia pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I, istotnie przedłuża życie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu i zgonu, jeżeli wystąpi wcześniej. Na podstawie wyników badania z grupą kontrolną [57] wykazano ponadto, że zastosowanie nityzynonu istotnie redukuje częstość nieplanowanych hospitalizacji z powodu pogorszenia stanu zdrowia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.

Uwzględnione efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji potencjalnie mają wpływ zarówno na długość życia jak i na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (pogorszenie stanu zdrowia pacjenta z analizowanej populacji potencjalnie może zostać odzwierciedlone w niższej jakości życia; przeprowadzenie przeszczepu wątroby wiąże się z poprawą jakości życia, zgodnie z wynikami badań klinicznych [84], [86], [101]).

Na tej podstawie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) uwzględniającą obydwie wspomniane aspekty przy ocenie zasadności ekonomicznej zastosowania wnioskowanej technologii.

Mając na uwadze niską wiarygodność oceny jakości życia wśród pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.4.) dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności z latami życia (LY) jako wynikami zdrowotnymi.

W ramach analizy kosztów-użyteczności przedstawiono koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ICUR); końcowe wyniki analizy kosztów-efektywności przedstawiono pod postacią kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ICER).

Przeprowadzenie wspomnianych typów analiz ekonomicznych zgodne jest z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [34].

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34], wnioskowanie z analizy inkrementalnej przeprowadzono z uwzględnieniem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Przedstawiono jednakże również wyniki analizy umożliwiające wnioskowanie z uwzględnieniem inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność Regulatora do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 119 577 PLN (por. rozdział 12.2.).

W przypadku braku randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej technologii nad opcjonalną technologią refundowaną analiza ekonomiczna wiąże się również z porównaniem bezwzględnych wskaźników kosztów-użyteczności i, w przypadku braku możliwości ich kalkulacji, bezwzględnych wskaźników kosztów-efektywności. Mając na uwadze, iż środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowane w ramach diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w chwili obecnej są refundowane (sprowadzane w trybie importu docelowego) w ramach niniejszej analizy ekonomicznej przedstawiono kalkulację o których mowa w §5 ust 6 Rozporządzenia [34].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [34]),
- różnicy w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (różnicę w latach życia i różnicę w latach życia skorygowanych o jakość),
- ilorazu kosztów-efektywności oraz ilorazu kosztów-użyteczności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 rozporządzenia [34]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [34]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 3 rozporządzenia [34]),
- cen zbytu netto przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego w odniesieniu do każdego komparatora jest równy 119 577 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 rozporządzenia [34]) lub, w przypadku braku różnic w efektach zdrowotnych, cenę zbytu netto o której mowa w § 5 ust 4 rozporządzenia [34],
- cen zbytu netto przy których iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnej technologii (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 rozporządzenia [34]).

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 i ust 4 rozporządzenia [34] (progowych cen zbytu), a także przy obliczeniach prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna, kosztowo-użyteczna lub tańsza (przy braku różnicy w LY i QALY) w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru (jest to *de facto* inna aranżacja inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności uwzględniająca wycenę jednostki efektu klinicznego na poziomie obowiązującego progu kosztowej-użyteczności): $INMB = \Delta E \times \lambda - \Delta C$, gdzie: INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto, ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY), ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych, λ - próg opłacalności (119 577 PLN).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna w odniesieniu do wskazanego komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz

- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (wygenerowano krzywe z uwzględnieniem wszystkich porównywanych interwencji; obliczenia dotyczące identyfikacji optymalnej interwencji oparto na zasadzie minimalizacji wartości współczynnika korzyści monetarnej netto; ang. *net monetary benefit*; NMB).

Przedstawione wartości określono na podstawie analizy uwzględniającej próbkowanie z rozkładu prawdopodobieństwa wszystkich parametrów niepewnych uwzględnionych w niniejszej analizie (Monte Carlo II rzędu z liczbą symulacji na poziomie 10 000; por. informacje przedstawione w Tabeli 18.).

Mając na uwadze obecność trzech prezentacji produktu leczniczego Orfadin[®], w ramach estymacji cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 1 pkt 4, §5 ust 4 i §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] dla rozpatrywanego rynku sprzedaży leków Orfadin[®] uwzględniono parametr określający wysokość zmian sugerowanych przez Podmiot odpowiedzialny cen zbytu netto (wartość ujemna oznacza wzrost; dodatnia – redukcję proponowanych cen zbytu netto). Wartość progowych cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 1 pkt 4, §5 ust 4 i §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] określono jako wyniki następującego przekształcenia: $CZN \times (1 - WZCZN)$, gdzie CZN – to sugerowana cena zbytu netto, $WZCZN$ – to estymowana progowa redukcja cen zapewniająca spełnienie zadeklarowanego kryterium progowego.

W ramach analizy podstawowej przedstawiono ceny zbytu netto o których mowa w §5 ust 1 pkt 4, §5 ust 4 i §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] w przypadku wszystkich prezentacji, jednak w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyłącznie wysokość zdefiniowanej powyżej redukcji sugerowanych cen zbytu netto.

3.5. Modelowanie

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej w Polsce.

Również w przypadku porównania z nityzynonem sprowadzonym w trybie importu docelowego uwzględniono wyniki modelowania mając na celu ocenę wiarygodnego zużycia nityzynonu w porównywanych grupach.

W ramach analizy podstawowej modelowano konsekwencje kliniczne i kosztowe leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I z wykorzystaniem porównywanych interwencji, bez ekstrapolacji wyników uwzględnionych badań klinicznych [44], [57], [61], [62] (analiza podstawowa oparta została o wyniki badania [57]) poza horyzont ich obserwacji (por. rozdział 3.3.).

Charakter modelowania obejmuje przede wszystkim przypisanie analizowanym w opracowaniu zdarzeniom kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego lub świadczeniobiorcę w warunkach polskich, określenie konsekwencji zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz przypisanie pacjentom, u których wystąpiły analizowane incydenty kliniczne, wartości jakości życia.

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- brak oceny skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych w skali od 0 do 1 (np. ang. *time-to-trade off*, TTO), która mogłaby zostać bezpośrednio wykorzystana w ramach oceny ekonomicznej – wnioskowanie z analizy uwzględniającej różnice w skuteczności porównywanych interwencji powinno obejmować określenie lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość [34],
- konieczność zniwelowania braku randomizowanych badań klinicznych porównujących wnioskowaną technologię z placebo,
- adaptacja wyników badań klinicznych do warunków praktyki w Polsce polegająca na dopasowaniu kosztów istotnych z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych do efektów klinicznych.

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca przez pierwsze 30 lat horyzontu analizy. Po 30 latach długość cyklu zmienia się miesiąca na jeden rok (ze względu na dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów [1], [34] nie ma to istotnego wpływu na wyniki modelowania, a istotnie zwiększa funkcjonalność modelu decyzyjnego).

Wspomnianą długość cyklu ustalono w oparciu o:

- okres trwania modelowanych zdarzeń klinicznych,
- częstotliwości zaopatrywania się pacjenta w porównywane produkty uwzględniając interwały, co najmniej miesięczne.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a

następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, ale również zwalidowano wnioskowanie z modelowania deterministycznego z wykorzystaniem modelowania probabilistycznego (przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości z uwzględnieniem wszystkich parametrów niepewnych),
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych stanów klinicznych),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- nieliniowość oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z trzech kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (za punkt początkowy przyjęto rozpoczęcie leczenie z wykorzystaniem nityzynonu w grupie badanej i w grupie komparatora, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej). W opracowaniu uwzględniono obserwację pacjentów od momentu inicjalizacji leczenia nityzynonem w grupie badanej do wykluczenia z obserwacji (wystąpienia zgonu lub zakończenia okresu obserwacji w ramach analizy ekonomicznej).

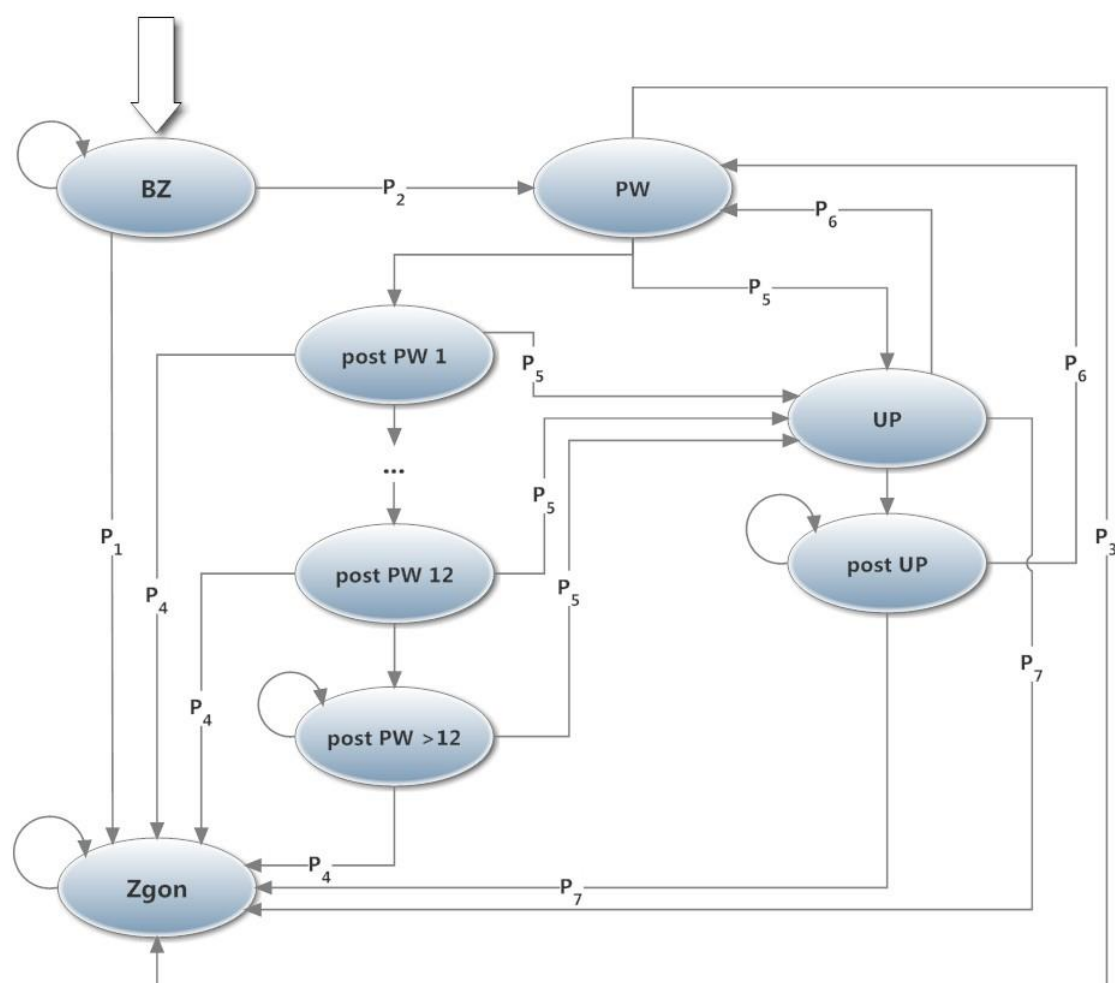
Ze względu na fakt, iż punkt początkowy może wpływać zarówno na śmiertelność analizowanych pacjentów z przyczyn niezwiązanych z przebiegiem dziedzicznej tyrozynemii typu I jak i śmiertelność związaną ze specyfiką analizowanego schorzenia (np. skutecznością kliniczną zastosowania nityzynonu w zakresie wpływu na przeżycie całkowite i/albo prawdopodobieństwo przeprowadzenia przeszczepu wątroby) do parametrów niepewnych dotyczących punktu początkowego analizy ekonomicznej zakwalifikowano zarówno moment rozpoznania dziedzicznej tyrozynemii typu I jak i okres od rozpoznania do inicjalizacji terapii nityzynonem (por. rozdział 2.4.).

W celu określenia istotnych punktów końcowych analizy ekonomicznej, tj. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, kosztów zastosowania porównywanych interwencji, każdą z grup różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia do modelu do momentu zakończenia okresu obserwacji [6,77 lat]; por. rozdział 3.3.).

Liczebność wszystkich grup ustalono na takim samym poziomie w punkcie początkowym (1 pacjent). Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy była taka sama w każdej grupie.

W poszczególnych kohortach w punkcie początkowym analizy zastosowano: Orfadin® (nityzynon sprowadzany w trybie importu docelowego lub stosowany w ramach programu lekowego) razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa NTBC) lub samą dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa PBO).

W opracowaniu wykorzystano model decyzyjny, którego schemat został przedstawiony na rysunku poniżej.



Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu.

W modelu uwzględniono w sumie 18 stanów, na rysunku powyżej stany pomiędzy „post PW 1” a „post PW 12” zostały ukryte w celu zwiększenia przejrzystości.

Stan „BZ” skupia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (HT-1) bez uwzględnionych zdarzeń (przeszczep wątroby, zgon), stan „PW” uwzględnia przeprowadzenie przeszczepu wątroby, stany od

„post PW 1” do „post PW 12” to stany skupiający pacjentów w n-tym ($n = 1, \dots, 12$) cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep, stan „post PW >12” skupia pacjentów w kolejnych cyklach (>12) po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep, stan „UP” skupia pacjentów, u których wystąpiła utrata przeszczepu niepowikłana zgonem, stan „post UP” skupia pacjentów z utratą przeszczepu w wywiadzie, a stan „Zgon” skupia pacjentów zmarłych ze wszystkich przyczyn.

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzana jest do modelu Markowa poprzez stan „BZ” (pacjenci z HT-1 bez uwzględnionych zdarzeń). W kolejnych cyklach osoba może zmienić stan na stan kliniczny związane z przeszczepem wątroby („PW”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Ze stanu związanego z przeszczepem wątroby pacjent może przejść do serii dwunastu stanów tunelowych związanych z przeżyciem kolejnego cyklu od przeszczepu wątroby („post PW 1, ..., 12”), przejść do stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) bądź stanu absorpcyjnego („Zgon”). Z ostatniego z serii stanów tunelowych („post PW 12”) pacjent może przejść do stanu skupiającego pacjentów w kolejnych cyklach po przeszczepie („post PW >12”), pozostać w stanie obecnym, przejść do stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) bądź do stanu absorpcyjnego („Zgon”). Ze stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) pacjent może przejść do kolejnego stanu określającego pacjentów z utratą przeszczepu w wywiadzie („post UP”), do stanu określającego przeszczep

bądź do stanu absorpcyjnego („Zgon”).

Każdemu stanowi przypisano wagę użyteczności (por. rozdział 3.6.4.) oraz koszt z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (por. rozdział 3.7.; uwzględniono wszystkie kategorie kosztu leczenia związane z leczeniem tyrozydemii typu I, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz analizy dostępnych opublikowanych źródeł informacji).

Opis uwzględnionych w opracowaniu stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Stan	Opis stanu
BZ	Stan skupiający pacjentów z HT-1 bez uwzględnionych zdarzeń (przeszczep wątroby, zgon); stan uwzględnia dodatkowo pacjentów u których występują hospitalizacje związane z pogorszeniem stanu zdrowia (por. rozdział 3.6.2.) oraz pacjentów z działaniami niepożądanymi zastosowania nityzynonu (por. rozdział 3.6.3.)
PW	Stan uwzględniający przeprowadzenie przeszczepu wątroby
post PW 1	Stan skupiający pacjentów w 1. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 2	Stan skupiający pacjentów w 2. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 3	Stan skupiający pacjentów w 3. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 4	Stan skupiający pacjentów w 4. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 5	Stan skupiający pacjentów w 5. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 6	Stan skupiający pacjentów w 6. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 7	Stan skupiający pacjentów w 7. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 8	Stan skupiający pacjentów w 8. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 9	Stan skupiający pacjentów w 9. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 10	Stan skupiający pacjentów w 10. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 11	Stan skupiający pacjentów w 11. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 12	Stan skupiający pacjentów w 12. cyklu następującym po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
post PW >12	Stan skupiający pacjentów w kolejnych cyklach (>12) po cyklu w którym przeprowadzono przeszczep
UP	Stan skupiający pacjentów u których wystąpiła utrata przeszczepu niepowikłana zgonem
post UP	Stan skupiający pacjentów z utratą przeszczepu w wywiadzie.
Zgon	Stan skupiający pacjentów z zmarłych ze wszystkich przyczyn

Ogólna macierz przejść między stanami, wraz z opisem przejść między stanami przedstawiono w arkuszu „Struktura modelu” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania.

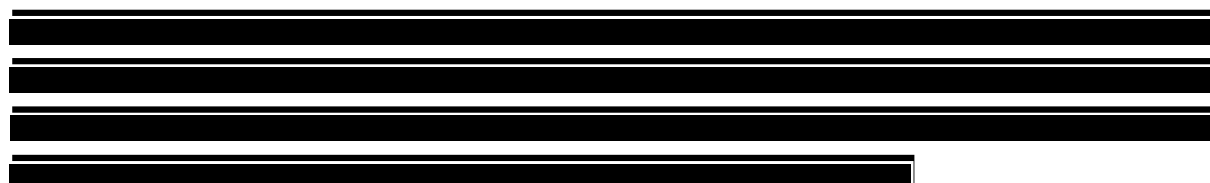
Opis wszystkich prawdopodobieństw wykorzystanych w modelowaniu wraz z podaniem źródeł informacji zawiera poniższa tabela.

Tabela 4. Opis prawdopodobieństw wraz za wskazaniem źródła.

	Opis	Źródło
P_1	Prawdopodobieństwo zgonu skorelowane w HT-1 (P_{1x}) oraz prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn (P_x); $P_1 = P_{1x} + P_x$	Na podstawie wyników oceny przeżycia pacjenta z analizowanej populacji (por. arkusz "Skuteczność" oraz informacje w rozdziale 3.6.1.) oraz śmiertelności osób z populacji generalnej Polski [52], gdyż dane przedstawione w źródłach dotyczą przede wszystkim śmiertelności związanej z HT-1
P_2	Prawdopodobieństwo konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby	Na podstawie wyników oceny przeżycia pacjenta z analizowanej populacji (por. arkusz "Skuteczność" oraz informacje w rozdziale 3.6.1.)
P_3	Prawdopodobieństwo zgonu wynikającego z powikłanego przeszczepu wątroby (P_{3x} określający CFR [ang. <i>case fatality rate</i>] przeszczepu wątroby) oraz prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn (P_x); $P_3 = P_{3x} + P_x$	Na podstawie wyników oceny przeżycia pacjenta z analizowanej populacji (por. arkusz "Skuteczność" oraz informacje w rozdziale 3.6.1.) oraz śmiertelności osób z populacji generalnej Polski [52]. Śmiertelność pacjentów po przeszczepie wątroby w analizie podstawowej ustalono na podstawie biuletynu POLTRANSPLANT [58]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ uwzględnienia CFR określonego na podstawie [57] (z uwzględnieniem różnic pomiędzy grupami).
P_4	Prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów po przeszczepie wątroby (P_{4x}) oraz prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn (P_x); $P_4 = P_{4x} + P_x$	Na podstawie aktualnych danych z biuletynu POLTRANSPLANT [58] (por. arkusz "Przeszczep")
P_5	Prawdopodobieństwo wystąpienia utraty przeszczepu niepowikłanej zgonem	Na podstawie aktualnych danych z POLTRANSPLANT [58] (por. arkusz "Przeszczep")
P_6	Prawdopodobieństwo ponownego przeprowadzenia przeszczepu wątroby	Na podstawie aktualnych danych z POLTRANSPLANT [58] (por. arkusz "Przeszczep")
P_7	Prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów po utracie przeszczepu (P_{7x}) oraz prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn (P_x); $P_7 = P_{7x} + P_x$	Na podstawie aktualnych danych z biuletynu POLTRANSPLANT [58] (por. arkusz "Przeszczep") oraz śmiertelności osób z populacji generalnej Polski [52]
P_x	Prawdopodobieństwa będące składową prawdopodobieństwa zgonu P_1, P_3, P_4, P_7 określające prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn	Na podstawie publikacji Głównego Urzędu Statystycznego opisującej trwanie życia Polaka w 2011 roku [52]

Wartości prawdopodobieństw P_1 i P_2 określono na podstawie dopasowania parametrycznych modeli przeżycia do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego medycznych baz danych [41] (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.6.1.).

W ramach modelowania wykorzystano przypisany pacjentom w stanie "BZ" wskaźnik częstotliwości wystąpienia hospitalizacji z powodu kryzysu neurologicznego (R_2) wskaźnik częstotliwości wystąpienia hospitalizacji pacjenta z powodu pogorszenia przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I innego niż kryzys neurologiczny (R_1). Dane uzyskano na podstawie wyników badania Larochelle [57] (por. rozdział 3.6.2.).



Uwzględnione informacje odzwierciedlają ponadto wyniki badania europejskiego analizującego wyniki zdrowotne pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I po przeprowadzeniu przeszczepu wątroby [59].

Poniżej przedstawiono wartości parametrów określonych na podstawie informacji przedstawionych w Biuletynie POLTRANSPLANT [58]. Szczegóły przedstawiono w arkuszu „Przeszczep” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania. W zakładce „Parametry” przedstawiono wszystkie wymienione parametry (parametry 21. – 25.) wraz z zakresem oraz rozkładem przypisanym w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 5. Informacje na temat przeszczepu wątroby uwzględnione w opracowaniu.

Parametr	Wartość [#]	Źródło
A. Miesięczne ryzyko zgonu w okresie powyżej 3 miesięcy od przeszczepu (P_{4x} na strukturze modelu)	0,4064% (0,2725% - 0,5665%)	Na podstawie wyników dopasowania modelu wykładniczego do danych dotyczących przeżycia pacjentów z analizowanej populacji w okresie od 3. do 120. miesiąca od przeszczepu przedstawionych w [58] ($R^2 = 0,8799$)
B. Miesięczne ryzyko utraty przeszczepu lub zgonu	0,4904% (0,3308% - 0,6809%)	Na podstawie wyników dopasowania modelu wykładniczego do danych dotyczących przeżycia pacjentów z analizowanej populacji w okresie od 3. do 120. miesiąca od przeszczepu przedstawionych w [58] ($R^2 = 0,8828$)
C. Miesięczne ryzyko utraty przeszczepu niepowikłanej zgonem (P_5 na strukturze modelu)	$\max(0; B-A)$	Różnica parametrów A i B; ze względu na brak możliwości określenia korelacji parametrów A i B oraz możliwość wystąpienia zdarzenia $A > B$ przy niezależnym losowaniu wartość parametru została ograniczona w 0.
D. Miesięczne ryzyko zgonu po utracie przeszczepu (P_{7x} na strukturze modelu)	2,3451% (1,6928% - 3,0992%)	Na poziomie śmiertelności pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby, zgodnie z informacjami przedstawionymi w [58]
E. Miesięczne ryzyko ponownego przeszczepu (P_6 na strukturze modelu)	3,9436% (3,7198% - 4,1736%)	Na podstawie długości oczekiwania na przeszczep wątroby, zgodnie z informacjami przedstawionymi w [58]

Parametr	Wartość [#]	Źródło
F. CFR (ang. <i>case fatality rate</i>) przeszczepu wątroby (po adiuściacji do 1-miesięcznego CFR określa P_{3x} na strukturze modelu)*	11,59% (10,47% - 12,76%)	Na podstawie danych dotyczących 3 miesięcznego przeżycia po przeszczepie przy braku uwzględnienia pierwszych 3 miesięcy od przeszczepu wątroby przy ocenie parametru A - regresja uwzględniała okres od 3. do 120. miesiąca od przeszczepu; Wartość CFR dla 1. miesiąca od zabiegu określono z wykorzystaniem wartości parametru A.

[#] - w nawiasie podano 95% CI; * w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane z badania [57] (odsetek przeszczepu powikłanego zgonem wśród wszystkich przeprowadzonych przeszczepów wśród pacjentów z danej grupy) przy ocenie wartości parametru (zmianę umożliwia lista rozwijana przy punktorze 9. arkusza „Założenia” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania).

Na uwagę zasługuje, że rzeczywistą wartość CFR dla przeszczepu wątroby w okresie 1 miesiąca od zabiegu określono z uwzględnieniem wartości z tabeli powyżej (CFR dla 3.-miesięcznego okresu; parametr F) i przy założeniu takiego samego miesięcznego prawdopodobieństwa zgonu w 2. i 3. miesiącu od zabiegu jak w okresie po 3 miesiącu (parametr A). Na podstawie w/w kalkulacji określono, że wartość CFR dla przeszczepu wątroby w 1. miesiącu od zabiegu wynosi w przybliżeniu 10,8693%.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. badania kwestionariuszowego.

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi i statystykami niezwiązanymi z Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model Markowa został opracowany w skoroszycie MS Excel® 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA).

3.6. Ocena wyników zdrowotnych

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

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii w odniesieniu do uwzględnionego w opracowaniu schematu opcjonalnego leczenia dziedzicznej tyrozydemii typu I (komparatora historycznego) przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przeglądzie systematycznym [41].

W opracowaniu uwzględniono następujące efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji:

- przeżycie wolne od zdarzeń będących przyczyną konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby lub zgonu, jeżeli wystąpił przed tymi zdarzeniami (mając na uwadze niską liczebność grup oraz małą liczbę zdarzeń w grupach poddawanych terapii nityzynonem w ramach analizy uwzględniono złożony punkt końcowy; rozdział 3.6.1.),
- częstotliwość wystąpienia nieplanowanych hospitalizacji z powodu pogorszenia stanu zdrowia pacjentów z analizowanej populacji (rozdział 3.6.2.),
- ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zastosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu (rozdział 3.6.3.).

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji oraz wpływ modelowanych zdarzeń klinicznych na ten punkt końcowy (rozdział 3.6.4.).

3.6.1. Różnica w przeżyciu pacjenta z analizowanej populacji wynikająca z zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych: nityzynonu i placebo

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] zidentyfikowano następujące źródła informacji, których projekt badania i sposób prezentacji wyników umożliwił ocenę przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu lub zgonu jeżeli wystąpił wcześniej: [44], [57], [61] (łącznie ze wcześniejszym raportem [60]), [62].

Przeprowadzono dwa typy oceny rozpatrywanego punktu końcowego badań klinicznych:

- dopasowanie modelu parametrycznego przeżycia (rozkład Weibull'a) do zagregowanych wyników oceny przeżycia pacjentów stosujących nityzynon raportowanych w badaniu [61] (wynik obarczony niepewnością ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pacjentów – dopasowanie przeprowadzono do estymatorów Kaplan-Meier'a),
- dopasowanie modeli parametrycznych do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badań [44], [57], [62] (pełna, standardowa analiza przeżycia).

W ramach pełnej analizy przeżycia uwzględniono wyłącznie te źródła danych na podstawie których możliwa była ekstrakcja indywidualnych danych pacjentów w zakresie co najmniej: czasu terapii NTBC oraz wieku w momencie rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem ocenianej interwencji [44], [57], [62]. Dodatkowo uwzględniono wyniki jedyne badania [57] z (historyczną) grupą kontrolną.

W ramach analizy przeżycia testowano dwie hipotezy dotyczące: wpływu nityzynonu na przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby czy zgonu oraz wpływu momentu zastosowania nityzynonu na wspomniane przeżycie.

W ramach przeprowadzonych analiz przeżycia uwzględniono dwie podstawowe zmienne objaśniające: NTBC (zastosowanie nityzynonu [NTBC=1] lub brak jego zastosowania [NTBC=0]) oraz czas rozpoczęcia terapii nityzynonem [REDACTED]

Szczegóły dotyczące przeprowadzonych analiz przeżycia a także metod implementacji wyników tych analiz w ramach modelowania przedstawiono w oddzielnym raporcie dołączonym do niniejszego opracowania (przycisk „Przeczytaj opis metodologii” w arkuszu „Skuteczność” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego umożliwia wyświetlenie pełnego raportu).

Przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby w grupie placebo uwzględniono wyłącznie wyniki badania [57].

Przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu w grupie pacjentów stosujących produkt leczniczy Orfadin® określono na podstawie:

- wyników badania [57] (dane z Kanady; analogiczne jak przy ocenie wyników dla opcjonalnej technologii) – wariant podstawowy,
- wyników badania [61] (dane z różnych krajów z okresu od 1993 do 2000 roku; dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull’a do estymatorów Kaplan-Meier’a przedstawionych w raporcie [61]) - wariant semipesymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,
- wyników badania [62] (dane z Francji; dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull’a do indywidualnych danych pacjentów) - wariant optymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,
- wyników badania [44] (dane z Chile dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull’a do indywidualnych danych pacjentów) - wariant pesymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,
- agregacji wyników badań: [44], [57], [62] - wariant oceny przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu w grupie pacjentów leczonych nityzynonem uwzględniający predyktor określający czas rozpoczęcia terapii nityzynonem (przed 2 rokiem życia lub po 2 roku życia).

Dopasowanie modeli przeżycia do wyników badania [57] przeprowadzono z uwzględnieniem trzech wariantów:

- wariant A uwzględniający model proporcjonalnych hazardów Cox'a, który posłużył do oceny wpływu zastosowania nityzynonu na rozpatrywany punkt końcowy badania klinicznego (ze względu na brak oceny prawdopodobieństwa bazowego w ramach modelu Cox'a wyniki wariantu A nie mogą zostać bezpośrednio zaimplementowane do modelu i na tej podstawie zostały pominięte w niniejszej analizie, niemniej jednak został przeprowadzony mając na celu sprawdzenie czy założenia dotyczące bazowej funkcji hazardu, poza brakiem możliwości adiustacji analizy w oparciu o dopasowanie charakterystyk pacjentów, wpływają na wnioskowanie z przeprowadzonej analizy przeżycia),
- wariant B uwzględniający dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia ze stosowaniem nityzynonu jako jedynym czynnikiem predykcyjnym przeżycia (do danych z obydwu porównywanych grup dopasowano jeden model przeżycia ze zmienną objaśniającą kodowaną binarnie przyjmującą różną wartość w zależności od tego czy zastosowano nityzynon w danej grupie pacjentów),
- wariant C uwzględniający dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia osobno do każdej z porównywanych grup.

W ramach wariantów B. i C. rozpatrywano następujące subanalizy różniące się pod względem uwzględnionego rozkładu prawdopodobieństwa:

- subanalizę I uwzględniającą rozkład Weibull'a,
- subanalizę II uwzględniającą rozkład log-normalny,
- subanalizę III uwzględniającą rozkład eksponencjalny,
- subanalizę IV uwzględniającą rozkład log-logistyczny.

W przypadku oceny przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby w grupie pacjentów poddawanych terapii nityzynonem, przygotowanej na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań [44], [57], [62], uwzględniono analogiczne do wskazanych powyżej warianty analizy i subanalizy (przy ocenie wpływu momentu rozpoczęcia terapii nityzynonem uwzględniono te same standardowe modele parametryczne jak przy ocenie wpływu zastosowania nityzynonu na rozpatrywany punkt końcowy).

Wyboru modelu najlepiej dopasowanego do danych empirycznych dokonano w oparciu o kryterium BIC (ang. *Bayesian information criterion*) zmodyfikowanego dla danych typu czas-do-zdarzenia [36].

W ramach analizy podstawowej uwzględniającej wyniki badania [57] przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu w obydwu grupach najlepiej dostosowanym modelem okazał się model „C II” uwzględniający dwie odrębne funkcje przeżycia oparte na rozkładzie log-normalnym: jedną dla grupy pacjentów poddawanych terapii nityzynonem (grupa NTBC) i drugą dla grupy placebo (PBO). Uzasadnienie osobnego modelowania w grupie nityzynonu i placebo podyktowane jest następującymi aspektami: brak możliwości adiustacji „wspólnej” analizy przeżycia względem czynników zakłócających (np. różnej charakterystyki pacjentów stosujących nityzynon i placebo) oraz istotną różnicą w długości przeżycia wolnego od analizowanych zdarzeń między porównywanymi interwencjami (w przypadku co najmniej 5-krotnego dłuższego przeżycia po zastosowaniu nityzynonu w praktyce nie jest możliwe spełnienie proporcjonalności funkcji hazardu czy szans wymaganych w ramach analizy przeżycia uwzględniającej wspólny model parametryczny).

W ramach badania Larochelle et al. [57] przeprowadzono retrospektywną analizę charakterystyki 78 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu 1 (HT-1) urodzonych w prowincji Quebec między 1984 a 2004 rokiem. Pacjentów podzielono na trzy grupy:

- „None” – pacjentów niepoddanych terapii nityzynonem (28 pacjentów),
- „Late” – pacjentów rozpoczynających stosowanie nityzynonu w późnym okresie od rozpoznania (z reguły po manifestacji klinicznej HT-1; 26 pacjentów rozpoczynających leczenie po ukończeniu 1 miesiąca życia),
- „Early” – pacjentów rozpoczynających stosowanie nityzynonu przed manifestacją kliniczną HT-1 (24 pacjentów rozpoczynających leczenie przed ukończeniem 1 miesiąca życia).

W przypadku uwzględnienia skuteczności preparatu Orfadin® na podstawie badania [57] przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby wyodrębniono trzy subanalizy:

- subanalizę 1. w ramach której wyniki w grupie „Late” uwzględniono w obydwu ramionach (subanaliza obarczona najwyższą niepewnością ze względu na agregację obserwacji skorelowanych i nieskorelowanych pomiędzy porównywanymi grupami),
- subanalizę 2a. w ramach której wyniki w grupie „Late” uwzględniono tylko w grupie nityzynonu (od momentu zastosowania NTBC),
- subanalizę 2b. w ramach której wyniki w grupie „Late” uwzględniono tylko w grupie nityzynonu (taki sam punkt początkowy w obydwu porównywanych grupach – pierwszy miesiąc życia).

Nie rozpatrywano pominięcia wyników zdrowotnych grupy „Late” gdyż brak ocenianych zdarzeń (przeszczep i/albo zgon) w grupie „Early” uniemożliwia wiarygodne przeprowadzenie analizy przeżycia z pominięciem wyników grupy „Late” gdzie tylko obserwowano te zdarzenia.

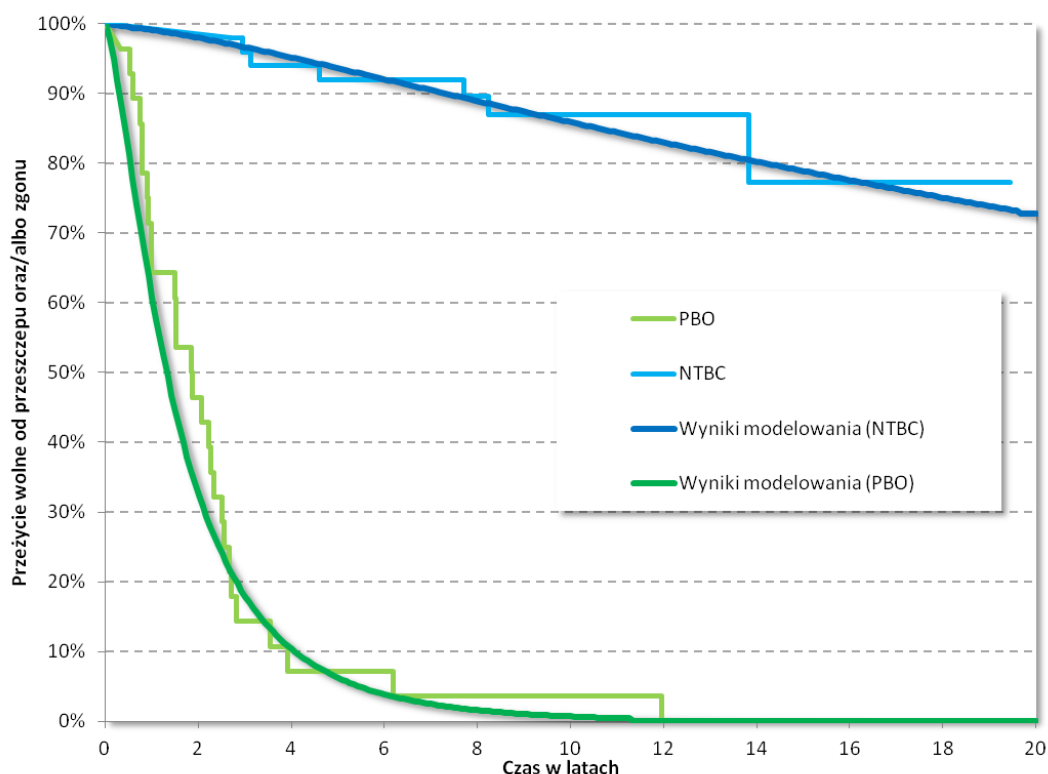
Przeprowadzona w niniejszej analizie agregacja grup „Late” i „Early” przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu jest zasadna gdyż również w warunkach polskich ponad połowa pacjentów z HT-1 została rozpoznana zgodnie z kryteriami kwalifikacji do grupy „Late” (52% w badaniu [57]).

Wyniki subanalizy 2b zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej na podstawie: wyników oceny poprawności dopasowania modeli do danych empirycznych, założeń subanalizy uwzględniającej ten sam punkt początkowy obserwacji w obydwu grupach (od pierwszego miesiąca życia).

W ramach analizy wrażliwości przetestowano wszystkie możliwe warianty oceny przeżycia na podstawie badań [44], [57], [61], [62]. Z poziomu skoroszytu Użytkownikowi udostępniono także możliwość zmiany uwzględnionych wariantów oceny przeżycia: przy punktorze 1. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego Użytkownik ma możliwość zmiany źródła informacji na temat skuteczności nityzynonu; przy punktorze 2. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego Użytkownik ma możliwość zmiany subanalizy, charakteru modelowania w grupach (osobne modele lub wspólny model dla grup NTBC i PBO) oraz dopasowanego rozkładu prawdopodobieństwa.

Na uwagę zasługuje, że przedstawione założenia subanaliz nie wpływają na punkt początkowy analizy ekonomicznej – niezależnie od przyjętego punktu początkowego analizy przeżycia (moment zastosowania nityzynonu w grupie badanej lub pierwszy miesiąc życia) analiza ekonomiczna przeprowadzona została z uwzględnieniem zastosowania pierwszej dawki leku Orfadin® w grupie badanej jako punktu początkowego (dla subanaliz uwzględniających ocenę przeżycia od pierwszego miesiąca życia pacjentów z analizowanej populacji estymatory funkcji przeżycia zostały przesunięte o wartość parametrów określających moment diagnozy HT-1 i moment inicjalizacji terapii nityzynonem – por. rozdział 2.4.).

Stopień dopasowania uwzględnionego w ramach analizy podstawowej modelu przeżycia do wyników badania [57] przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 2. Dopasowane do wyników badania [57] przeżycie wolne od przeszczepu wątroby lub zgonu jeżeli wystąpił wcześniej. Wariant C II, subanaliza 2b. NTBC – nityzynon, PBO – placebo.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono estymatory punktowe parametrów dopasowanych modeli przeżycia.

Zakres niepewności dopasowanych funkcji przeżycia wolnego od przeszczepu wątroby i/albo zgonu, testowany w ramach analizy wrażliwości, określono z uwzględnieniem korelacji poszczególnych parametrów (z uwzględnieniem dekompozycji Cholesky’ego określono zakres niepewności dopasowanych funkcji przeżycia; Użytkownik ma możliwość zmiany zakresu predykcji z uwzględnianiem dopasowanych modeli przy pomocy formantu kombi znajdującego się przy punktorze 3. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego).

Na podstawie dopasowanych modeli przeżycia określono prawdopodobieństwo wystąpienia złożonego punktu końcowego: konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, który zakończył się zgonem oraz zgonu jeżeli wystąpił przed przeszczepem wątroby.

W celu określenia prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń (konieczności przeprowadzenia przeszczepu i zgonu przed przeszczepem wątroby) wartość prawdopodobieństwa wystąpienia ww.

złożonego punktu końcowego modyfikowano z uwzględnieniem stałego w horyzoncie czasowym odsetka wystąpienia każdego z analizowanych zdarzeń.

Na podstawie wyników badania obserwacyjnego [57] ustalono udziały poszczególnych zdarzeń odpowiednio w grupie nityzynonu oraz placebo (w nawiasach podano 95% przedział ufności określone z wykorzystaniem rozkładu Driehlet'a):

- zgon: 0% (0% - 0%) oraz 28,6% (24,0% - 30,5%),
- przeszczep wątroby: 71,4% (64,8% - 87,0%) oraz 64,3% (57,7% - 74,3%),
- przeszczep wątroby powikłany zgonem: 28,6% (13,0% - 35,2%) oraz 7,1% (1,7% - 11,8%).

Udział poszczególnych zdarzeń w grupie nityzynonu ściśle koreluje ze źródłem informacji na temat przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu, co oznacza że przedstawione powyżej udziały w grupie nityzynonu dotyczą wyłącznie wariantu analizy ekonomicznej uwzględniającej wyniki badania obserwacyjnego [57] (przy zmianie źródła informacji dotyczących przeżycia w grupie NTBC zmianie ulegną również wskazane powyżej udziały).

Wartości parametrów przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu przedstawiono w arkuszu „Parametry” modelu dołączonego do niniejszego opracowania (parametry 4. – 10.).

Opisane w niniejszym rozdziale różnice w przeżyciu wolnym od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby pomiędzy porównywanymi grupami odzwierciedlają wpływ zastosowania nityzynonu oznaczony na Rysunek 1. jako wpływ 1. i 3..

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wpływ nityzynonu oznaczony jako 2. na Rysunek 1.: w miejsce CFR określonego na podstawie danych z POLTRANSPLANT (por. rozdział 3.5.) uwzględniono odsetek przeszczepów powikłanych zgonem wśród wszystkich przeszczepów przeprowadzonych w każdej z porównywanych grup; modyfikację wspomnianych założeń umożliwia lista rozwijana znajdująca się przy punktorze 9. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego.

3.6.2. Różnica w częstotliwości hospitalizacji pacjentów z analizowanej populacji wynikająca z zastosowania porównywanych opcji terapeutycznych.

Na podstawie wyników badania [57] ustalono, że zastosowanie nityzynonu w miejsce placebo wiąże się z istotną redukcją częstotliwości wystąpienia hospitalizacji wśród pacjentów z analizowanej populacji [41].

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dodatkowe, nieplanowe hospitalizacje pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I. W ramach analizy wrażliwości realizowano scenariusz alternatywny

polegający na nieuwzględnieniu różnic w częstotliwości występowania pogorszenia stanu zdrowia wśród pacjentów z analizowanej populacji, testując tym sposobem wpływ uwzględnionego aspektu na wnioskowanie (modyfikację wspomnianych założeń umożliwia lista rozwijana znajdująca się przy punktorze 7. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego).

Częstotliwość występowania kryzysu neurologicznego i hospitalizacji związanych z pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów z dziedziczną tyrozyndemią typu I określono na podstawie wyników badania [57] i zaprezentowano w postaci miesięcznych współczynników zapadalności (ang. *rate*) odpowiednio dla grupy nityzynonu i placebo (parametry 11. – 14. z Tabela 18. oraz z arkusza „Parametry” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego):

- wystąpienie kryzysu neurologicznego: 0,0000 (95% CI: 0,0000 do 0,0006) oraz 0,0724 (95% CI: 0,0586 do 0,0885),
- wystąpienie innych hospitalizacji: 0,0000 (95% CI: 0,0000 do 0,0006) oraz 0,0838 (95% CI: 0,0689 do 0,1011).

Opisane w niniejszym rozdziale różnice w częstotliwości występowania stanów klinicznych wymagających leczenia szpitalnego pacjentów z analizowanej populacji (w tym kryzysów neurologicznych) pomiędzy porównywanymi grupami odzwierciedlają wpływ zastosowania nityzynonu oznaczony na Rysunek 1. jako 5. wpływ.

3.6.3. Ryzyko występowania działań niepożądanych zastosowania terapii NTBC

Na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego [108] zidentyfikowano wszystkie istotne działania niepożądane zastosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu. Zakres występowania wskazanych działań niepożądanych wśród pacjentów z analizowanej populacji określono w ramach badania kwestionariuszowego, [REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawione ryzyka wystąpienia zdarzeń zostały przekonwertowane na roczne współczynniki zapadalności, które przypisano pacjentom stosującym nityzynon.

związku z tym użyte w niniejszej analizie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu odzwierciedlają istniejącą praktykę kliniczną.

3.6.4. Wpływ rozpatrywanych stanów klinicznych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.hta.ac.uk), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wpływu modelowanych stanów zdrowia na jakość życia osoby z analizowanej populacji jak i identyfikacji jakości życia pacjentów z HT-1 w trakcie leczenia nityzynonem oraz w trakcie braku leczenia z wykorzystaniem analizowanej substancji czynnej.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (lub populacji zbliżonej do ocenianej w przypadku braku badań dotyczących jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (HT-1); szczególnie wyników porównania jakości życia z populacją ogólną

oceniając metodą EQ-5D ze względu na dostępność wyników EQ-5D dla populacji generalnej Polski [53]),

- pierwotne źródło informacji na temat wpływu wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z przeszczepem wątroby na jakość życia pacjentów z HT-1, populacji zbliżonej do ocenianej w przypadku braku badań dotyczących jakości życia pacjentów z HT-1 lub ogólnie pacjentów po przeszczepie wątroby (szczególnie wyników porównania jakości życia z populacją ogólną oceniając metodą EQ-5D),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej i/albo syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych,
- waga użyteczności mierzona na skali 0 (śmierć) – 1 (pełne zdrowie) lub w przypadku braku źródeł informacji bezpośrednio przedstawiających te wartości – rozważano możliwość włączenia wyników metod SF-36 i SF-12 pozwalających określić wagi użyteczności z wykorzystaniem dostępnych metod mapowania.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencja), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim).

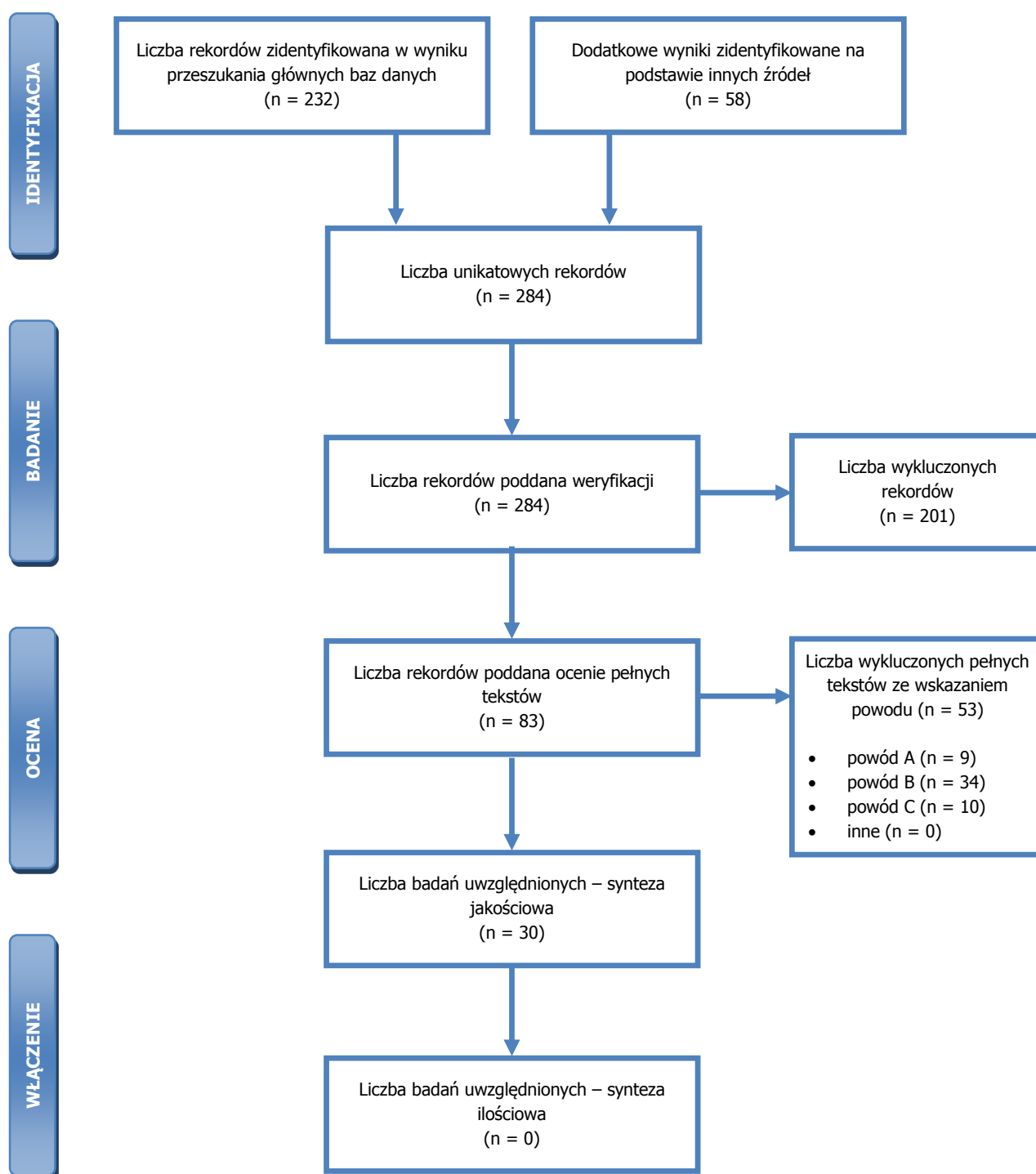
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 02.04.2015).

	Kwerendy	Wynik		
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)	Cochrane Library
#1	<u>Rozpoznanie (stan kliniczny wskazany we wniosku oraz stany związane z niepowodzeniem leczenia)</u> <i>(hereditary AND (tyrosinemia OR tyrosinaemia OR hypertyrosinemia) AND type 1) neurological crisis OR ((hepatic OR liver) AND transplantation)</i>	82936	126 788	3393
#2	<u>Interwencja</u> <i>nitisinone OR orfadin OR orphan brand of nitisinone OR ntbc cpd OR ntbc OR sc 0735 OR sc0375</i>	211	70	5
#3	<u>Punkty końcowe</u> <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	303 340	456 113	53950
#4	(#1 OR #2) AND #3	1 979	4 018	599
#5	<u>Metoda pomiaru</u> <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR u-titer OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	77 900	5 870	23448
#6	#4 AND #5 EMBASE – dodatkowo: AND [embase]/ lim NOT [medline]/ lim	#4 AND #5 = 193	#4 AND #5 = 6	#4 AND #5 = 269, w tym: 0 + 0 + 33 [^]
Suma rekordów		193 + 6 + 33 = 232		
Liczba unikatowych rekordów:		232 – 6 = 226		
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu – dodatkowe źródła informacji		15		
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> dla składowych wyrażen z zapytania #1:		42 – wszystkie zidentyfikowane		
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012) dla polskich odpowiedników składowych wyrażen z zapytania #1 i #2 połączonych z hasłem pomocniczym „jakość życia”*		0		
Dodatkowe, nieopublikowane źródła informacji		1 (raport z analizy ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach szwedzkich – materiał otrzymany od Zamawiającego [56])		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		226 + 15 + 42 + 1 = 284		

Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		284
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		$284 - 201 = 83$
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:	53
	<ul style="list-style-type: none"> wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A): 	9
	<ul style="list-style-type: none"> z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B): 	34 (w tym większość z powodu zastosowania metody SF-36 lub SF-12 bez konwersji do wag użyteczności)
	<ul style="list-style-type: none"> z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C): 	10 (publikacje, nie zawierają poszukiwanych informacji)
	<ul style="list-style-type: none"> inne: 	-
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		30 (30)

*Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie pełnych tekstów. W przypadku przeszukania GBL nie stosowano ograniczeń związanych z metodą pomiaru; ^ *Methods studies + Technology Assessments + Economic evaluations*



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

Nie odnaleziono żadnych opublikowanych informacji na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 30 publikacje spełniających rozszerzone kryteria włączenia (jakość życia pacjenta po przeszczepie wątroby) z czego 11 to badania pierwotne, 2 to meta-analizy (1 z meta-regresją i konwersją wyników), a pozostałym to opracowania ekonomiczne (wtórne źródła zawierające syntezę ilościową źródeł pierwotnych, w tym opinii ekspertów oraz źródła informacji przedstawiające informacje dotyczące nieopublikowanych danych i/albo danych do których nie uzyskano dostępu).

Głównym powodem odrzucenia był brak możliwości ekstrakcji wyników ze względu na inną metodę pomiaru jakości życia (34/53 publikacji).

Charakterystyka, metodologia oraz wyniki wszystkich włączonych publikacji zostały zaprezentowane w arkuszu „Przegląd QoL” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania (w arkuszu przedstawiono wszystkie aspekty związane z założeniami zidentyfikowanych publikacji).

W przypadku, gdy włączona publikacja zawiera kilka wariantów możliwych do zastosowania w ramach przeprowadzonego modelowania (np. z powodu zastosowania różnych metod konwersji wyników opisujących jakość życia na użyteczności lub różnych metod oceny jakości życia) przedstawiono osobno każdy wariant – przeanalizowano w sumie 42 wariantów oceny jakości życia pacjenta po przeszczepie wątroby z 29 włączonych opracowań.

Publikacje Veenstra, 2008 (Bennett WG, 1997) [90], Veenstra, 2007 (Levy, 2005) [92], Veenstra, 2007 (Bennett WG, 1997) [91], Moeremans, 2006 (Dusheiko, 1995) [93], Kim, 2006 (Wong 1995) [94] oraz Arguedas, 2002 (Bennett, 1997) [102] są opracowaniami wtórnymi, dla których zidentyfikowanie badań pierwotnych nie było możliwe (źródła nieopublikowane i/albo publikacje do których nie uzyskano dostępu, ale zgodnie z przeglądem jakości życia przedstawiają wyłącznie opinię ekspertów lub opinię autorów analiz ekonomicznych w zakresie użyteczności poszczególnych stanów klinicznych). W nawiasach zaprezentowano publikację źródłową, na której bazuje publikacja wtórna. Na uwagę zasługuje, że ze względu na zastosowanie różnych metod agregacji danych, publikacje wtórne bazującej na tych samych publikacjach źródłowych mogą raportować inne wyniki syntezy – w takich przypadkach do przeglądu włączono wszystkie opracowania wtórne.

Wyniki badań Åberg, 2011 [84], Russell, 2009 [86] i Ratcliffe, 2002 [101] świadczą, iż przeszczep wątroby istotnie poprawia jakość życia (wykazano statystyczna istotność przy poziomie istotności równym 0,05), natomiast w publikacji Patel, 2005 [105] arbitralnie założono, że przeprowadzenie przeszczepu wątroby nie wpływa na jakość życia. Na tej podstawie w ramach opracowania uwzględniono odrębne źródła informacji na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I po

przeszczepie wątroby i przed jego wystąpieniem (uwzględniono potencjalną poprawę jakości życia w wyniku przeprowadzenia przeszczepu wątroby wśród tych pacjentów).

Uwzględnienie różnej jakości życia wśród pacjentów w pierwszym roku od przeszczepu wątroby oraz pacjentów w kolejnych latach od przeszczepu wątroby uzasadniono wynikami badań wskazujących istotne różnice pomiędzy tymi pacjentami (m.in. [80]).

Mając na uwadze brak informacji przy ocenie jakości życia wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I w opracowaniu uwzględniono dane wykorzystane w modelu szwedzkim [56]:

- dane dotyczące jakości życia pacjentów poddanych terapii nityzynonem określone w ramach nieopublikowanego badania przeprowadzonego w Quebec (badanie wśród rodziców dziecka z analizowanej populacji, bez wskazania metody) oraz
- dane dotyczące jakości życia pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym raportowane w [74] i uwzględnione w badaniu [56] jako jakość życia pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I stosującego wyłącznie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (parametry 66. i 67. z Tabela 18. oraz z arkusza „Parametry” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego).

Przedstawione powyżej informacje są jedynymi dostępnymi dla parametrów uwzględnionych w opracowaniu szwedzkim [56]. Na tej podstawie trudno ocenić ich wiarygodność. Niemniej są to jedyne informacje w zakresie oceny jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I w okresie zastosowania porównywanych interwencji (z powodu braku możliwości wiarygodnej oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji wnioskowanie z niniejszej analizy przeprowadzono również z uwzględnieniem współczynników kosztów-efektywności, por. informacje przedstawione w rozdziale 3.4.).

Do oceny jakości życia pacjentów w drugim i kolejnych latach od przeszczepu wątroby uwzględniono wyniki badania Mohammed i wsp. [29], z następujących powodów:

- wspomniane badanie dotyczy pacjentów u których przeprowadzono przeszczep wątroby w wieku dziecięcym, co jest również charakterystyczne dla pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I szczególnie przy braku dostępu do nityzynonu,
- do badania włączono pacjentów u których przeprowadzono przeszczep średnio 22 lata przed pomiarem jakości życia, stanowi więc źródło informacji w zakresie długoterminowych wyników zdrowotnych przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

Wskazany przez Mohammed i wsp. [29] badaniem określającym jakość życia pacjentów w pierwszym roku po przeszczepie wątroby jest badanie Longworth, 2003 [98].

Obydwa ww. źródła informacji zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono zarówno niepewność wyników wspomnianych badań (na poziomie 95% przedziału ufności) jak i niepewność związaną z przeprowadzeniem całego przeglądu systematycznego (rozpatrywano sytuację związaną z wystąpieniem maksymalnej i minimalnej wartości wagi użyteczności określonej na podstawie wszystkich zidentyfikowanych źródeł informacji [z uwzględnieniem przedziałów ufności wskazanych w poszczególnych źródłach]).

Z poziomu skrótytu, uwzględnienie minimalnych i maksymalnych wag użyteczności wśród pacjentów po przeszczepie wątroby możliwe jest w arkuszu „Założenia” (lista rozwijana przy punktorze 12.).

Ze względu na brak innych danych na temat jakości życia po utracie przeszczepu (w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano źródeł odnoszących się do tego aspektu) uwzględniono taką samą użyteczność tych pacjentów jak pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I na samej diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (por. parametr 70 z Tabela 18. oraz z arkusza „Parametry” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego).

Uwzględnione w opracowaniu wagi użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wagi użyteczności uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej.

Stan kliniczny	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej (95% CI)	Wartość minimalna określona w ramach przeglądu	Wartość maksymalna określona w ramach przeglądu
Waga jakości życia wśród pacjentów z HT-1: dieta (grupa PBO)*	0,36 (0,31-0,42)	-	-
Waga jakości życia wśród pacjentów z HT-1: Orfadin® + dieta (grupa NTBC)	0,96 (0,86-1,00)	-	-
W pierwszym roku od przeszczepu	0,62 (0,57-0,66)	0,11	1,00
W kolejnych latach od przeszczepu	0,75 (0,71-0,79)	0,24	1,00
Waga jakości życia wśród pacjentów po utracie przeszczepu	0,36 (0,31-0,42)	-	-

* w ramach analizy wrażliwości testowano również scenariusz zakładający taką samą jakość życia pacjentów z grupy NTBC i placebo, jednakże wyższa częstotliwość występowania pogorszenia stanu zdrowia wśród pacjentów z grupy placebo (w tym wyższa częstotliwość występowania kryzysu neurologicznego) podważa zasadność testowanego scenariusza; jego realizacja została uwarunkowana jedynie brakiem źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I, u których stosowana jest sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny.

Mając na uwadze brak uwzględnienia starzenia się populacji we wszystkich ww. źródłach, w ramach analizy uwzględniono dodatkowo informacje na temat jakości życia osób z polskiej populacji generalnej (uwzględniono wyniki badania EQ-5D dla warunków polskich przedstawione w [53]).

Nie dokonano przeszukania mającego na celu odnalezienie dodatkowych danych na temat zależnej od wieku jakości życia osób z populacji generalnej Polski gdyż zgodnie ze stanem wiedzy autorów analizy uwzględnione w opracowaniu źródła informacji są jedynymi dostępnymi (por. informacje w tabeli poniżej).

Tabela 8. Zależna od wieku jakość życia osób z populacji generalnej Polski [53].

Wiek od	Wiek do	Średnia	95% LCI	95% UCI
18 [#]	24 [#]	0,968	0,962	0,974
25	34	0,962	0,956	0,968
35	44	0,943	0,937	0,949
45	54	0,903	0,891	0,915
55	64	0,861	0,849	0,873
65	74	0,815	0,797	0,833
75	+	0,730	0,703	0,757

#przypisano również osobom poniżej 18 roku życia.

Wszystkie omówione w niniejszym rozdziale parametry związane z jakością życia pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w arkuszu „Parametry” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego oraz w Tabeli 18. (parametry 33. – 44.); różnice w jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I stosujących nityzynon w odniesieniu do pacjentów z grupy placebo oznaczony na Rysunek 1. jako 4. wpływ.

W opracowaniu założono, że różnice w rokowaniu pacjentów z analizowanej populacji poddawanych terapii nityzynonem w odniesieniu do rokowania pacjentów z grupy placebo (przede wszystkim różnice w częstości występowania pogorszenia stanu zdrowia i kryzysu neurologicznego opisane w rozdziale 3.6.2.) przekładają się na różnice w jakości życia.

Na szczególną uwagę zasługuje, iż, poza opinią ekspertów klinicznych, nie są dostępne informacje umożliwiające potwierdzenie przedstawionych powyżej założeń. Z tego powodu w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ przyjętych założeń na wnioskowanie poprzez uwzględnienie takiej samej jakości życia wśród pacjentów stosujących nityzynon i wśród pacjentów z grupy placebo.

3.7. Ocena kosztów

Celem analizy jest porównanie kosztów stosowania rozpatrywanych schematów leczenia dziedzicznej tyrozynemii typu I w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Orfadin® (nityzynon) w ramach programu lekowego razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w odniesieniu do stosowania:

- produktu Orfadin® (nityzynon) sprowadzanego w trybie importu docelowego razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej),
- samej diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (schemat placebo, komparator historyczny).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/albo świadczeniobiorcy. Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu leczenia związane z leczeniem dziedzicznej tyrozynemii typu I, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz dostępnej literatury.

Dane kosztowe zebrano w okresie od marca do kwietnia 2015 roku (z datą odcięcia 3 kwietnia 2015 roku).

W celu identyfikacji zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentami z analizowanej populacji wykorzystano informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego z udziałem trzech ekspertów klinicznych (2 w ramach badania podstawowego oraz jednego w ramach badania aktualizacyjnego; niska liczba respondentów nie ma wpływu na wiarygodność oszacowań, gdyż

uwzględniono informacje od ekspertów, pod których opieką znajdowali się lub znajdują wszyscy rozpoznani pacjenci z analizowanej populacji poddawani terapii nityzynonem; por. rozdział 12.1.).

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań kwestionariuszowych, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. oraz w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy płatnika publicznego posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [46], [48], [49], [50], [51], [54], [71] (kwiecień 2015 roku).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [26] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2015 roku [39].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie całkowitych kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania kwestionariuszowego oraz analiza dostępnych informacji w zakresie wyników zdrowotnych pacjentów stosujących samą dietę (identyfikacja kosztu kryzysu neurologicznego oraz innych zdarzeń związanych z tyrozynemią typu I jako dopasowania grupy JGP do charakterystyki pacjentów z kryzysem neurologicznym przedstawionej w [70] (badanie uwzględnione w [57] przy zdefiniowaniu kryzysu neurologicznego) ze względu na brak danych od eksperta (brak doświadczenia w opiece nad pacjentami cierpiącymi na dziedziczną tyrozynemię typu I leczonych samą dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny).
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez eksperta świadczeń medycznych kosztu z danej perspektywy ekonomicznej polegającej przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej wskazanego świadczenia oraz określenia kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (m.in. arkusze: „Orfadin”, „Koszty jednostkowe”, „Wykaz leków” i „Badanie kwestionariuszowe”).

3.7.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta z dziedziczną tyrozyndemią typu I.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/albo płatnika publicznego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- finansowanie świadczeń szpitalnych pobytowych oraz świadczeń diagnostycznych,
- finansowanie świadczeń wysokospecjalistycznych (koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu wątroby i jego konsekwencjami).

Z perspektywy świadczeniobiorcy zidentyfikowano koszt dopłat za środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzane w trybie importu docelowego, koszt dopłat za leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych oraz koszt zapłaty za nierefundowane leki stosowane w terapii rozpatrywanych zdarzeń klinicznych.

Koszt 1 pkt za świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) obliczono jako średnią cenę punktu świadczeń z zakresu transplantologii w roku 2015 ważoną wysokością kontraktu ze świadczeniodawcami, określoną na podstawie danych uzyskanych w ramach przeszukania informatora o umowach NFZ [24]. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa wszystkich po 3 świadczeniodawców z którymi kontrakt NFZ uwzględniał świadczenia z analizowanego zakresu określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla całej Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 9. Koszt punktu za świadczenia medyczne.

Jednostka rozliczeniowa	Koszt punktu/świadczenia z perspektywy płatnika publicznego
Punkt w lecznictwie szpitalnym	52,00 PLN*
Punkt w AOS – transplantologia**	10,91 PLN

* uwzględniono aktualny koszt punktu za świadczenia szpitalne w całej Polsce; ** zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego ambulatoryjną opiekę specjalistyczną uwzględniono wyłącznie wśród pacjentów po przeprowadzonym przeszczepie wątroby.

Wycenę punktową świadczeń medycznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
5.51.01.0010028	K28. Wrodzone wady metaboliczne; planowy pobyt >2 dni	82,0 pkt	4 264,00 PLN	[49]
5.51.01.0010028	K28. Wrodzone wady metaboliczne; pobyt do 2 dni	17,0 pkt	884,00 PLN	[49]
5.51.01.0010028	K28. Wrodzone wady metaboliczne; hospitalizacja nie planowana	86,0 pkt	4 472,00 PLN	[49]
5.51.01.0010028	K28. Wrodzone wady metaboliczne; osobodzeń powyżej 12 dni pobytu	4,0 pkt	208,00 PLN	[49]
5.08.07.0000003	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2,0 pkt	104,00 PLN	[48]
5.08.07.0000007	kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkich	6,25 pkt	325,00 PLN	[48]
5.08.08.0000009	Diagnostyka w programie leczenia raka wątrobowokomórkowego	38,32 pkt	1 992,64 PLN	[48]
5.54.01.0000001	wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 r.ż. ze zwłok	4 423 pkt	229 996,00 PLN	[54]
5.54.01.0000002	wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 r.ż. od żywego dawcy	5 060 pkt	263 120,00 PLN	[54]
5.54.01.0000003	wariant 3 - przeszczepienie wątroby > 17 r.ż. ze zwłok	3 781 pkt	196 612,00 PLN	[54]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
5.54.01.0000004	wariant 4 - przeszczepienie wątroby > 17 r.ż. od żywego dawcy	4 212 pkt	219 024,00 PLN	[54]
5.52.01.0001463	Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwirusowego i/lub przeciwgrybicznego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	458,0 pkt	23 816,00 PLN	[50]
5.52.01.0001460	Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	370,0 pkt	19 240,00 PLN	[50]
5.52.01.0001461	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	442,0 pkt	22 984,00 PLN	[50]
5.52.01.0001391	Pogorszenie czynności przeszczepionego narządu - diagnostyka, leczenie od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu	58,0 pkt	3 016,00 PLN	[50]
5.52.01.0001462	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	218,0 pkt	11 336,00 PLN	[50]
5.52.01.0001493	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	75,0 pkt	3 900,00 PLN	[50]
5.52.01.0001494	Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	43,0 pkt	2 236,00 PLN	[50]
5.52.01.0001023	Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	118,0 pkt	6 136,00 PLN	[50]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
5.52.01.0001006	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	60,0 pkt	3 120,00 PLN	[50]
5.52.01.0001155	Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby	72,0 pkt	3 744,00 PLN	[50]
5.51.01.0001030	A30 Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	110,0 pkt	5 720,00 PLN	[49]
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5 pkt	38,20 PLN	[46]
5.30.00.0000001	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	4,0 pkt	43,66 PLN	[46]

Średnie koszty jednostkowe leków, innych niż preparaty nityzynonu przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględnione w opracowaniu ceny, limity finansowania oraz kwoty refundacji NFZ i odpłatności świadczeniobiorców za leki zawierające substancje czynne, których koszt jednostkowy przedstawiono poniżej, zawarto w arkuszu „Wykaz leków” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego.

Tabela 11. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków innych niż z Orfadin®.

Schemat	Ustalona jednostka	Koszt jednostkowy ze wskazanej perspektywy		Źródło
		Płatnik publiczny	Świadczeniobiorca	
Krople do oczu zawierające kwas hialuronowy	1 opakowanie kropli do oczu	0,0000000 PLN	32,0666667 PLN	Na podstawie [38]*
Takrolimus	1 mg	5,4827334 PLN	0,1067196 PLN	Na podstawie [39], [75]**
Mykofenolan mofetilu	1 mg	0,0121395 PLN	0,0001277 PLN	Na podstawie [39], [75]**

* Średni koszt dostępnych produktów; ** Średni ważony rynkiem sprzedaży koszt leków.

W obliczeniach kosztów jednostkowych przedstawionych powyżej uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku [75].

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.7.2. Koszt realizacji proponowanego programu lekowego związane ze stosowaniem produktu leczniczego Orfadin®

Szczegóły kalkulacji i założeń przyjętych przy ocenie rozpatrywanych w niniejszym rozdziale kategorii kosztu bezpośrednio związanego z wnioskowaną technologią przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

3.7.2.1. Koszt terapii nityzynonem (Orfadin®)

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, NTBC) w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1.). Uwzględniono także aktualny sposób finansowania nityzynonu – sprowadzanie w trybie importu docelowego.

Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin®.

Tabela 14. Uwzględnione w opracowaniu ceny Orfadin®. Program lekowy

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

W ramach analizy podstawowej przy kalkulacji średniego kosztu jednostkowego stosowania nityzynonu uwzględniono dane sprzedażowe uzyskane z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia

[REDACTED] Na podstawie danych dotyczących zużycia opakowań leków w 2014 roku określono kształt analizowanego rynku – udział poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® w rynku sprzedaży DDD nityzynonu.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne źródło informacji na temat zakresu wykorzystania poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® - dane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego w zakresie odsetka pacjentów stosujących poszczególne prezentacje ocenianego produktu [REDACTED]

Na uwagę zasługuje, że scenariusz alternatywny kształtu rynku nityzynonu wymaga przyjęcia takiego samego okresu stosowania każdej prezentacji ocenianego produktu (każdy pacjent stosuje przypisane opakowania przez taki sam okres), co może nie być obserwowane w praktyce klinicznej. Wariant analizy wrażliwości cechuje się niższą wiarygodnością ze względu na w/w założenie, ale może bardziej odzwierciedlać zmianę wykorzystania poszczególnych leków wraz ze wzrostem wagi ciała pacjenta.

Zmianę źródła informacji na temat kształtu rynku nityzynonu umożliwia lista rozwijana przy punktorze 5. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania. Parametry

wejściowe modelowania dotyczące kosztu jednostkowego nityzynonu oznaczono, jako parametry o numerach 45. – 53. w Tabela 18. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

3.7.2.2. Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – świadczenia planowe i nieplanowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Do przedstawionego kosztu, zgodnie z projektem programu lekowego, doliczono również koszt świadczeń „kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultraradkich” (kod: 5.08.07.0000007) o wycenie 6,25 pkt, czyli 325 PLN [48].

Zestawienie informacji na temat świadczeń towarzyszących stosowaniu nityzynonu w ramach porównywanych sposobów jego finansowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Podsumowanie informacji na temat świadczeń towarzyszących stosowaniu nityzynonu.

[Redacted text block]

Przetestowano tym sposobem zbieżność wysokości kosztów ponoszonych w ramach proponowanego programu lekowego oraz wysokości aktualnych kosztów ponoszonych w przypadku sprowadzania preparatów nityzynonu w trybie importu docelowego (lista rozwijana przy punktorze 8. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania umożliwia zmianę źródła dodatkowych kosztów związanych z opieką nad analizowanymi pacjentami).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] Mając na uwadze brak opublikowanych informacji potwierdzających uwzględnioną opinię eksperta klinicznego, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz alternatywny polegający na uwzględnieniu takiego samego zużycia zasobów medycznych w

obydwu porównywanych grupach pacjentów (na poziomie aktualnego zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów poddawanych terapii nityzynonem; lista rozwijana przy punktorze 6. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania umożliwia zmianę założeń dotyczących różnicy w zużyciu zasobów medycznych pomiędzy porównywanymi grupami).

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono wyniki badania klinicznego [57] pod postacią współczynników występowania nieplanowych hospitalizacji związanych z przebiegiem dziedzicznej tyrozynemii typu I (por. rozdział 3.6.2.).

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z definicją kryzysu neurologicznego przedstawionej w opracowaniach [57], [70] jest to stan uwzględniający paraliż lub co najmniej bolesną dysestezję (nieprawidłowe odbieranie bodźców, upośledzenie czucia).

Zgodnie z charakterystyką pacjentów z kryzysem neurologicznym w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I przedstawionej w [70]: wrodzone wzmożone napięcie mięśniowe (P94.1 wg ICD-10) dotyczyło 76% przypadków kryzysu neurologicznego, 96% pacjentów odczuwało ból, 8% wymagało mechanicznej wentylacji, uczucie słabości dotyczyło 26% przypadków, wymioty i nudności obserwowano w 69% przypadków.

Na podstawie charakterystyki pacjentów z kryzysem neurologicznym [70] uznano, że świadczeniem medycznym, którego koszt odzwierciedlał będzie średni koszt leczenia pacjentów z kryzysem neurologicznym w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I będzie świadczenie A30 „Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni” (5.51.01.0001030) z następujących powodów:

- świadczenia dla rozpoznania głównego P94.1 dotyczą tylko noworodków przed 26 tygodniem życia (JGP N22 – N25, w tym świadczenia o istotnie wyższej wycenie punktowej od uwzględnionego w niniejszym opracowaniu [49]) i nie mogą być rozliczane wśród pacjentów starszych, u których często występowało to rozpoznanie zgodnie z wynikami [57], [70],

- grupa A30 umożliwia jednocześnie pokrycie kosztu diagnostyki pacjenta z kryzysem neurologicznym oraz pokrycie kosztu terapii i opieki nad takim pacjentem z rozpoznaniem głównym G62.8 lub G62.9.

Mając na uwadze niepewność w odniesieniu do kosztu leczenia pacjentów u których wystąpił kryzys neurologiczny lub inne zdarzenie związane z pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, a także brak potwierdzenia obserwowanych w badaniu [57] różnic w występowaniu tych zdarzeń, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz nie uwzględniający dodatkowych, nieplanowanych hospitalizacji wynikających z ich wystąpienia (por. rozdział 3.6.2.; lista rozwijana przy punktorze 7. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania umożliwia zmianę w/w założenia).

Parametry wejściowe modelowania dotyczące omówionych w niniejszym rozdziale zagadnień oznaczono, jako parametry o numerach 54. – 64. w Tabela 18. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

3.7.2.3. Koszt diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Parametry wejściowe modelowania dotyczące omówionych w niniejszym rozdziale zagadnień oznaczono, jako parametry o numerach 65. i 66. w Tabela 18. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

3.7.3. Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i koszt opieki nad pacjentem po przeprowadzonym przeszczepie wątroby

Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby wśród pacjentów z analizowanej populacji, schematy leczenia przypisywane pacjentom po przeprowadzonym przeszczepie wątroby, częstotliwość odbywania porad ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wśród pacjentów po przeszczepie wątroby, schematy postępowania wśród pacjentów, u których wystąpiła utrata przeszczepu określona na podstawie wyników badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1. oraz informacje przedstawione w arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania).

[REDACTED]

Odsetek przeszczepów od dawcy żywego (5,4%) i ze zwłok (94,6%) określono na podstawie informacji z Biuletynu POLTRANSPLANT dotyczących przeszczepienia wątroby w Polsce w 2013 roku [58].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki przeszukania bazy danych JGP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki przeszukania bazy danych JGP [74].

Kod produktu	Rozpoznanie odnalezione	Odsetek hospitalizacji dla rozpoznań T86.4 lub Z94.4	Liczba hospitalizacji w 2013 roku	Liczba hospitalizacji w 2013 roku - T86.4 lub Z94.4	Odsetek rozliczania T86.4 lub Z94.4	Koszt hospitalizacji dla NFZ [50]	Mediana dni pobytu
5.52.01.0001463	-	0,00%	520	0	0,0%	23 816,00 PLN	-
5.52.01.0001460	T86.4	3,65%	466	17	100,0%	19 240,00 PLN	13
5.52.01.0001461	-	0,00%	58	0	0,0%	22 984,00 PLN	-
5.52.01.0001391	-	0,00%	729	0	0,0%	3 016,00 PLN	-
5.52.01.0001462	-	0,00%	2 440	0	0,0%	11 336,00 PLN	-
5.52.01.0001493	-	0,00%	565	0	0,0%	3 900,00 PLN	-
5.52.01.0001494	-	0,00%	1 977	0	0,0%	2 236,00 PLN	-
5.52.01.0001023	-	0,00%	2 214	0	0,0%	6 136,00 PLN	-
5.52.01.0001006	-	0,00%	584	0	0,0%	3 120,00 PLN	-
Wartość dla rozpoznania T86.4						19 240,00 PLN	13

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu bazy JGP ustalono, że koszt świadczeń medycznych związanych z leczeniem szpitalnym zdarzeń będących bezpośrednim powodem utraty przeszczepu wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I po przeszczepie wątroby będzie wynosił 19 240,00 PLN z perspektywy płatnika publicznego (koszt świadczenia 5.52.01.0001460; jedynego świadczenia związanego z rozpoznaniem T86.4 w 2013 roku wśród świadczeń dotyczących zdarzeń wskazanych przez eksperta jako potencjalne powody „utraty przeszczepu” zgodnie z definicją POLTRANSPLANT).

Zastosowaną metodę ekstrakcji kosztu oraz uwzględnione źródło informacji cechuje szereg ograniczeń (w tym przede wszystkim: brak pewności w odniesieniu do zakresu raportowania rozpoznań w bazie JGP, wiele możliwości rozpoznań zasadniczych adekwatnych do pacjentów z utratą przeszczepu, dane z 2013 roku). Nie odnaleziono innych danych umożliwiających określenie kosztu utraty przeszczepu.

Parametry wejściowe modelowania dotyczące omówionych w niniejszym rozdziale zagadnień oznaczono, jako parametry o numerach 79. – 90. w Tabela 18. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

3.7.4. Koszt leczenia działań niepożądanych zastosowania nityzynonu



Parametry wejściowe modelowania określające koszt leczenia działań niepożądanych zastosowania nityzynonu oznaczono, jako parametry o numerach 67. – 78. w Tabela 18. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

3.8. Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość i liczby zdarzeń) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%[1], [34].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie $\pm 5p. p.$ wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od $-3,5p. p.$ do $+1,5p. p.$ wartości podstawowej (3,5%).

3.9. Metody analizy wrażliwości

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości mając na celu sprawdzenie zakresu zmian wyników modelu w odniesieniu do zmiany poszczególnych parametrów modelu i sprawdzenie, czy wyniki modelu są wrażliwe na różnice w wartości poszczególnych parametrów.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono systematycznie zmieniając jeden parametr (jedną grupę parametrów) modelu pozostawiając wszystkie pozostałe bez zmian.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającą określenie 95% CI na podstawie dostępnych informacji.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności – w rozważanym przypadku analizę progową przeprowadzono tylko w odniesieniu do długości horyzontu czasowego).

Przeprowadzono również wielokierunkową, wartości skrajnych oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych i analizy testującej opcjonalne założenia do przyjętych w analizie podstawowej) zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 5%; kosztów 5%:	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytycznymi AOTMiT [1]; por. rozdział 3.8
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 0%:	
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 5%:	
Wszystkie możliwe wariacje założeń i wykorzystywanych źródeł klinicznych oceny przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby wśród pacjentów z analizowanej populacji	Szczegóły w rozdziale 3.6.1. oraz arkusza „DSA” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszej analizy (przeanalizowano 120 wariantów oceny przeżycia)
Dolną i górną granicę predykcji przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby wśród pacjentów z analizowanej populacji	Szczegóły w rozdziale 3.6.1. oraz arkusza „DSA” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszej analizy
Kształt rynku Orfadin® - dane z DGL MZ	Opcjonalne źródła informacji na temat kształtu rynku sprzedaży preparatów nityzynonu (por. rozdział 3.7.2.1.)
Kształt rynku Orfadin® - informacje od eksperta	
Różnica w kosztach monitorowania pomiędzy NTBC a PBO – nie uwzględnij	Testowano założenia dotyczące wskazanych przez eksperta różnic w częstotliwości realizacji świadczeń medycznych oraz długości pobytu pacjenta w szpitalu pomiędzy porównywanymi grupami (por. rozdział 3.7.2.2.)
Różnica w kosztach monitorowania pomiędzy NTBC a PBO - uwzględnij	
Nieplanowe hospitalizacje związane z HT-1 oraz kryzysem neurologicznym – uwzględnij.	Testowano założenia dotyczące różnicy w stanie zdrowia pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem porównywanych interwencji: pogorszenie stanu zdrowia wymagające leczenia szpitalnego oraz kryzys neurologiczny (por. rozdziały: 3.6.2. i 3.7.2.2.)
Nieplanowe hospitalizacje związane z HT-1 oraz kryzysem neurologicznym – nie uwzględnij.	
Koszt monitorowania leczenia NTBC w programie lekowym - scenariusz przyszły (program lekowy)	Testowany wpływ zmiany sposobu rozliczeń świadczeń medycznych wśród pacjentów aktualnie stosujących nityzynon oraz wśród pacjentów włączonych do proponowanego programu lekowego (por. rozdział 3.7.2.2.)
Koszt monitorowania leczenia NTBC w programie lekowym - scenariusz obecny (100% JGP)	
CFR przeszczepu wątroby - warunki polskie [58]	Wybór źródła do określenia CFR dla przeszczepu wątroby (por. rozdział 3.5.). Scenariusz alternatywny uwzględnia różnice w CFR pomiędzy nityzynonem i placebo
CFR przeszczepu wątroby - różnice pomiędzy NTBC i PBO (poprawa wyników zdrowotnych przeszczepu przez NTBC) [57]	
Horyzont czasowy analizy - 100 lat (dożywni)	Ze względu na fakt, iż horyzont analizy jest parametrem wysoce niepewnym poddano go szczegółowej analizie wrażliwości sprawdzając wszystkie uzasadnione warianty (por. rozdział 3.3.).
Horyzont czasowy analizy - średni okres obserwacji badania [57]	

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Horyzont czasowy analizy - mediana przeżycia całkowitego w grupie NTBC	
Horyzont czasowy analizy - mediana przeżycia całkowitego w grupie PBO	
Horyzont czasowy analizy - mediana przeżycia wolnego od przeszczepu w grupie NTBC	
Horyzont czasowy analizy - mediana przeżycia wolnego od przeszczepu w grupie PBO	
Nie uwzględniaj kosztu diety ubogiej w tyrozynę i fenyloalaninę	Ocena wpływu kosztu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na wnioskowanie (por. rozdział 3.7.2.3.)
Scenariusz optymistyczny zużycia NTBC (modyfikowane parametry: 26., 27. i 28.)	Minimalne oraz maksymalne dawkowanie nityzynonu w ramach scenariusza analizy wielokierunkowej (skrajnych wartości).
Scenariusz pesymistyczny zużycia NTBC (modyfikowane parametry: 26., 27. i 28.)	
Taka sama jakość życia pacjentów z HT-1 poddawanych leczeniu z wykorzystaniem NTBC jak wśród pacjentów z PBO	Scenariusz konserwatywny zakładający, iż terapia nityzynonem nie zwiększa jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (por. rozdział 3.6.4.).
Jakość życia pacjenta po przeszczepie wątroby	Wartość minimalna oraz maksymalna z odnalezionych źródeł informacji testowana w ramach analizy wrażliwości (por. rozdział 3.6.4.).

3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkłady prawdopodobieństwa takie same jak przy kalkulacji 95% przedziału ufności dla parametrów niepewnych; wykaz rozkładów oraz ich parametry przedstawiono w skoroszycie dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „Parametry”. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje na temat średniej wartości, zakresu zmienności oraz źródła danych uwzględnionych w analizie podstawowej.

W ramach probabilistycznej analizy uwzględniono następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- normalny w przypadku parametrów funkcji przeżycia, liczby pacjentów, wzrostu wagi i jakości życia,
- Drichlet'a przy ocenie udziału w rynku poszczególnych prezentacji ocenianego produktu oraz udziałów poszczególnych zdarzeń klinicznych,

- Poisson'a w przypadku określenia współczynników występowania hospitalizacji z powodu HT-1 i współczynników występowania kryzysu neurologicznego.
- beta w przypadku parametrów określających ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz wyników zdrowotnych przeszczepienia wątroby,
- trójkątny dla większości parametrów, których zakres niepewności ustalono na poziomie minimum-maksimum.

Wybór w/w rozkładów podyktowany był albo metodami estymacji poszczególnych parametrów (wykorzystano takie same rozkłady jak przy estymacji parametrów) lub obecnością tylko zakresu dla danego parametru (przyjęto rozkład trójkątny sparametryzowany z uwzględnieniem wartości modalnej, minimum i maksimum).

W tabeli poniżej przedstawiono parametry stanowiące bezpośrednie dane wejściowe modelu decyzyjnego. Szczegóły dotyczące kalkulacji każdego z wtórnych parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel 2007 zawierającym model decyzyjny (m.in. arkusze: „Parametry”, „Skuteczność”, „Przeszczep”, „Badanie kwestionariuszowe”, „Koszty jednostkowe”).

We wspomnianych arkuszach znajdują się również szczegółowe informacje na temat parametrów rozkładów dopasowanych do ww. parametrów niepewnych oraz o typie tych rozkładów.

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono dodatkowo prawdopodobieństwo zgonu Polaka w 2013 roku określone z uwzględnieniem tablicy trwania życia [52].

				i	i
				i	i
				i	i
				i	i
				i	i
				i	i
				i	i
				i	i
				i	i
				i	i

* 95% LCI lub minimum; **95% UCI lub maksimum.

4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.1. Wyniki analizy podstawowej

4.1.1. Ocena wpływu nityzynonu na długość życia pacjentów z analizowanej populacji

Wyniki oceny przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby po zastosowaniu nityzynonu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: estymowane przeżycia pacjenta z analizowanej populacji.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.1.2. Orfadin® w programie lekowym vs. Orfadin® w imporcie docelowym

Wyniki analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Orfadin® w ramach programu lekowego względem importu docelowego przedstawiono w tabelach poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.1.3. Orfadin® w programie lekowym vs. komparator historyczny

Wyniki analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Orfadin® wśród pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do historycznego komparatora (placebo, sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny), w horyzoncie obserwacji badań klinicznych z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej przedstawiono w tabelach poniżej.

[REDACTED]

Zdecydowanie niższą stabilność wnioskowania zaobserwowano w przypadku kryterium bezwzględnego (porównanie bezwzględnych ilorazów kosztów-użyteczności wynikające z zapisów §5 ust 6 Rozporządzenia [34]) – zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej (wnioskowana technologia cechująca się niższym ilorazem kosztów-użyteczności od komparatora historycznego) zaobserwowano w przypadku realizacji 4 ze 112 (3,6%) scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości.

[REDACTED]

4.2.2. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy wspólnej, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw ekonomicznych, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 2 pkt 4, ust 4 i ust 6 pkt 3[†] Rozporządzenia [34] przedstawiono w arkuszu „DSA” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, w tym analizy wartości skrajnych wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej.

Nie zaobserwowano zmian wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej (różnica w kosztach całkowitych, porównanie ilorazów kosztów-użyteczności) w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy

[†] w przypadku progowych cen zbytu netto podano wartość średniej redukcji dotyczącej każdej prezentacji ocenianego produktu; w celu określenia progowej wartości ceny zbytu netto danej prezentacji należy określić iloczyn: proponowanej ceny zbytu netto i wyrażenia (1 - progowa redukcja ceny wskazana w arkuszu „DSA”).

wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego ze stosowaniem nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego.

[Redacted text block]

Wykazano, że realizacja pozostałych 148 scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości i analizy testującej alternatywne źródła informacji i założenia nie spowodowała zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej przy ocenie kryterium inkrementalnego wobec komparatora historycznego (porównanie ICUR z progmem opłacalności).

[Redacted text block]

4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wyników analizy podstawowej (kosztów całkowitych z perspektywy wspólnej, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw ekonomicznych, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 2 pkt 4, ust 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34]) przedstawiono w arkuszu „PSA & VOI” skoroszytu MS Excel 2007™ dołączonego do niniejszego opracowania (w arkuszu „PSA & VOI” modelu decyzyjnego przy pomocy okienka uruchamianego przyciskiem „Uruchom probabilistyczną analizę wrażliwości i analizę wartości uzyskanych informacji” można przedstawić wyniki PSA przedstawione w niniejszym raporcie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w zakresie oceny prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna przy zakładanym maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora.

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

[Redacted]

Krzywe akceptowalności kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

5. Ograniczenia niniejszej analizy

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z wiarygodnością źródeł informacji na temat skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii w zakresie przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby i jakości życia pacjenta poddanego terapii nityzynonem w odniesieniu do placebo.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych stwierdzających wyższość terapii nityzynonem nad placebo (ze względu na specyfikę rozważanego problemu decyzyjnego nie jest prawdopodobne, aby takie badania zostały kiedykolwiek przeprowadzone). Za doniesienie o najwyższej wiarygodności uznano badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną [57]. W ramach walidacji zewnętrznej porównano wyniki modelowania przeprowadzonego w oparciu o wyniki wspomnianego badania z innymi publikacjami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego. Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż żadne z odnalezionych badań nie zostało przeprowadzone w Polsce (tylko kilku pacjentów z Polski włączono do opracowania zbiorczego z 2001 roku [61]). Należy jednak wspomnieć, iż przeprowadzona analiza przeżycia wykazała brak zróżnicowania przeżycia w zależności od regionu, w związku z czym można stwierdzić iż przeprowadzone modelowania uwzględniające wyniki badania [57] powinno w zadowalającym stopniu odzwierciedlać warunki polskie.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych źródeł informacji dotyczących jakości życia pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozynemii typu I (por. rozdział 3.6.4.). W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] nie zidentyfikowano dowodów stwierdzających wyższą jakość życia pacjentów poddawanych terapii nityzynonem w odniesieniu do placebo. Niemniej istotnie wyższa częstotliwość leczenia szpitalnego wynikająca z wystąpienia pogorszenia stanu zdrowia wśród pacjentów na placebo w odniesieniu do pacjentów stosujących nityzynon wskazuje, że założenie różnic w jakości życia ma racjonalne podstawy.

Mając powyższe na uwadze, w opracowaniu uwzględniono dane wykorzystane w modelu szwedzkim [56]: jakość życia pacjentów poddanych terapii nityzynonem określoną w ramach nieopublikowanego badania przeprowadzonego w Quebec (badanie wśród rodziców dziecka z dziedziczną tyrozynemii typu I) oraz jakość życia pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym uwzględniona w badaniu [56] jako jakość życia pacjenta z HT-1 stosującego wyłącznie dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny. Nie istnieją opcjonalne źródła informacji w tym zakresie.

Dodatkowym ograniczeniem związanym z oceną jakości życia pacjentów z analizowanej populacji jest fakt, iż w ramach przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono doniesień naukowych na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemii typu I po przeszczepie oraz po utracie przeszczepu

wątroby spowodowanego dziedziczną tyrozyneią typu I. W opracowaniu uwzględniono źródła informacji najlepiej odzwierciedlające moment przeprowadzenia przeszczepu wśród pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I oraz zależność jakości życia od czasu jaki upłynął od przeszczepu (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.4. i arkuszu "Przegląd QoL" w dołączonym do niniejszej analizy modelu decyzyjnym).

[REDACTED]

[REDACTED]

Ograniczeniem związanym zarówno ze strukturą uwzględnionego modelu jak i dostępnością danych klinicznych jest rodzaj uwzględnionego punktu końcowego badań klinicznych. Ze względu na brak raportowania szczegółowych informacji na temat zdarzeń będących bezpośrednią przyczyną przeprowadzenia przeszczepu wątroby w ramach niniejszej analizy uwzględniono tylko przeszczep wątroby, jako zdarzenie związane z niepowodzeniem zastosowania porównywanych interwencji (w miejsce bardziej odpowiednich jak rak wątrobowokomórkowy, czy niewydolność wątroby).

Wiązało się to z założeniem takiego samego okresu oczekiwania na przeszczep i założeniem takich samych przyczyn przeprowadzenia przeszczepu wątroby wśród pacjentów włączonych do badań klinicznych których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu (badania [57] w ramach analizy podstawowej) oraz wśród pacjentów leczonych w warunkach polskich.

Przy braku szczegółów dotyczących ww. zdarzeń a także przy niskiej liczbie obserwacji w ramach uwzględnionych w opracowaniu badań (brak możliwości przeprowadzenia analizy przeżycia dla poszczególnych punktów końcowych) należy uznać, że przeprowadzono modelowanie z uwzględnieniem jedynego możliwego podejścia do oceny skuteczności klinicznej porównywanych interwencji.

6. Walidacja wyników niniejszego opracowania

6.1. Walidacja wewnętrzna

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych; nie zaobserwowano również istotnych różnic w wynikach symulacji probabilistycznej analizy wrażliwości ($p > 0,05$). Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.hta.ac.uk), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (*Polska Bibliografia Lekarska*), *ISPOR Scientific Presentations Database* oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., przede wszystkim analiz ekonomicznych o charakterystyce zgodnej z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej) zastosowania ocenianej interwencji (NTBC); uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne jak i publikacje pełnotekstowe i raporty z oceny technologii medycznych,

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych, syntezę ilościową lub jakościową i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych,
- komentarze i odpowiedzi autorów analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd.).

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, opisu ograniczeń lub co najmniej syntezy jakościowej,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej, istotnie węższej populacji od wnioskowanej (np. osób z dodatkowymi chorobami współistniejącymi)
- analizy ekonomiczne nie uwzględniające wnioskowanej technologii,
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej (przede wszystkim nie przedstawiające kosztu porównywanych interwencji).

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (stosowanie nityzynonu), punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania.

Przy konstruowaniu kwerendy nie zastosowano ograniczeń do problemu zdrowotnego (populacji) – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie dużej czułości i uwzględnienia badań dotyczących pacjentów u których wnioskowana interwencja stosowana jest w szerszym wskazaniu od wnioskowanego.

Zastosowano wyłącznie filtr w bazie CRD, gdzie nie uwzględniono rekordów typu *Systematic Reviews* (ze względu na specyfikę bazy z wysoką pewnością rekordy tego typu nie zawierają wyników analizy ekonomicznej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

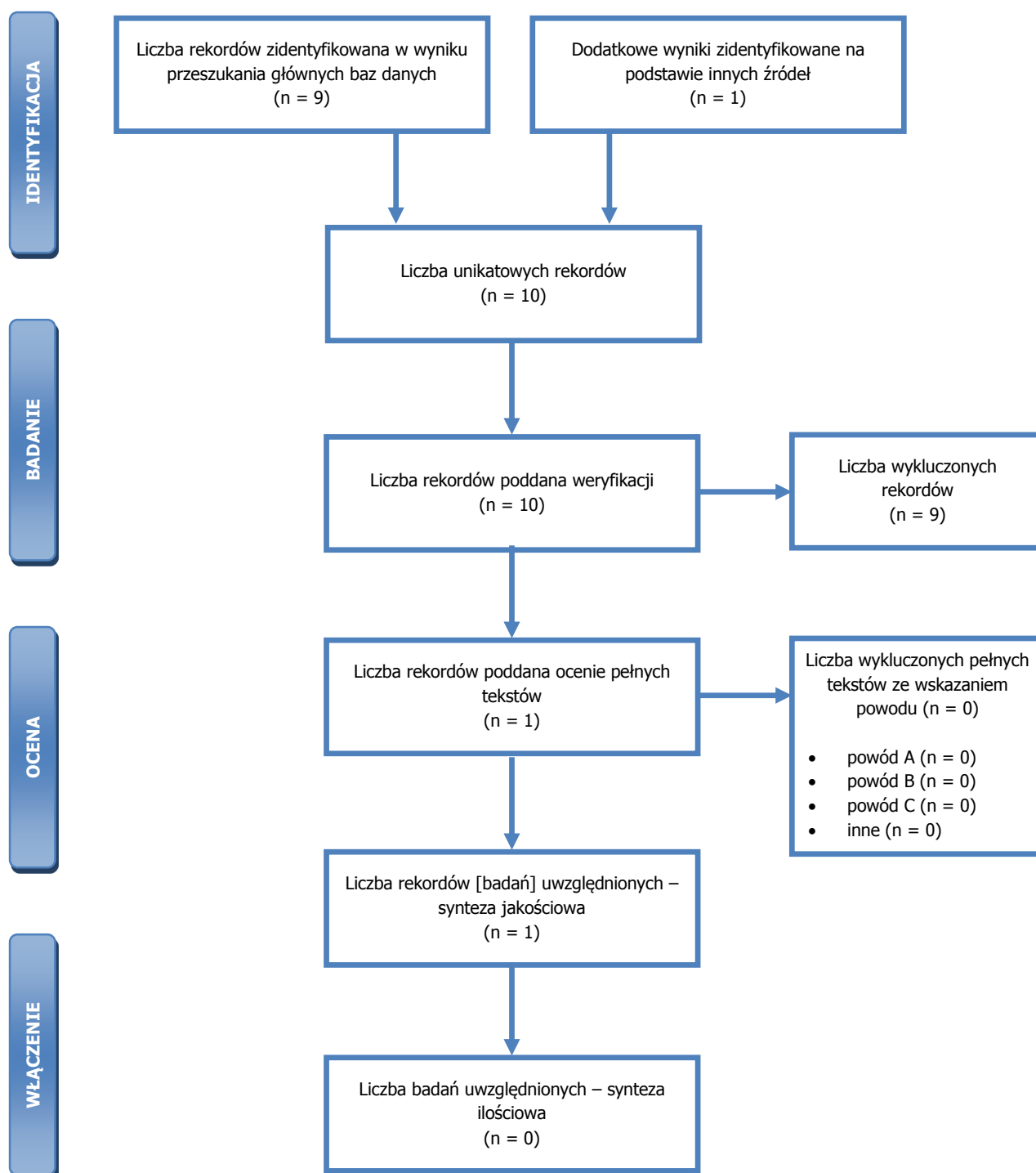
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

Tabela 25. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację opublikowanych analiz ekonomicznych (01.04.2015).

	Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 stycznia 2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
# 1	<u>Interwencja</u> <i>nitisinone OR orfadin OR orphan brand of nitisinone OR ntbc cpd OR ntbc OR sc 0735 OR sc0375</i>	1	211	450
# 2	<u>Punkty końcowe / typ badania</u> <i>(cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR hta OR (health technology assessment)</i>	-	344985	401513
# 3	#1 AND #2 (#1, w przypadku CRD)	1	4	18
# 4	#3 z filtrami (EMBASE: #3 AND [embase]/ lim NOT [medline]/ lim)	1	4	4
Suma rekordów		1 + 4 + 4 = 9		
Liczba unikatowych rekordów:		9		
Dodatkowe źródła informacji*:		1 (nieopublikowana analiza ekonomiczna dostarczona przez Podmiot odpowiedzialny)		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		1 + 4 + 4 + 1 = 10		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1 + 4 + 4 + 1 = 10		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		1		
sumarycznie:		0		

Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
	CRD (do 1 stycznia 2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	0	
	• z powodu odrębnego typu badania i/albo braku ocenianych punktów końcowych (powód B):	0	
	• z powodu odrębnej populacji (powód C):	0	
	• inne:	0	
Liczba rekordów (badań/opracowań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	1		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy www.hta.ac.uk (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 4. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA).

Odnaleziono jedną nieopublikowaną analizę ekonomiczną dotyczącą pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Porównanie założeń i wyników odnalezionego badania i niniejszego opracowania przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3. Walidacja zewnętrzna

Mając na uwadze walidację zewnętrzną wyników niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono doniesienia naukowe odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [41], w ramach których raportowano informacje umożliwiające ocenę przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu (lub zgonu jeżeli wystąpił wcześniej).

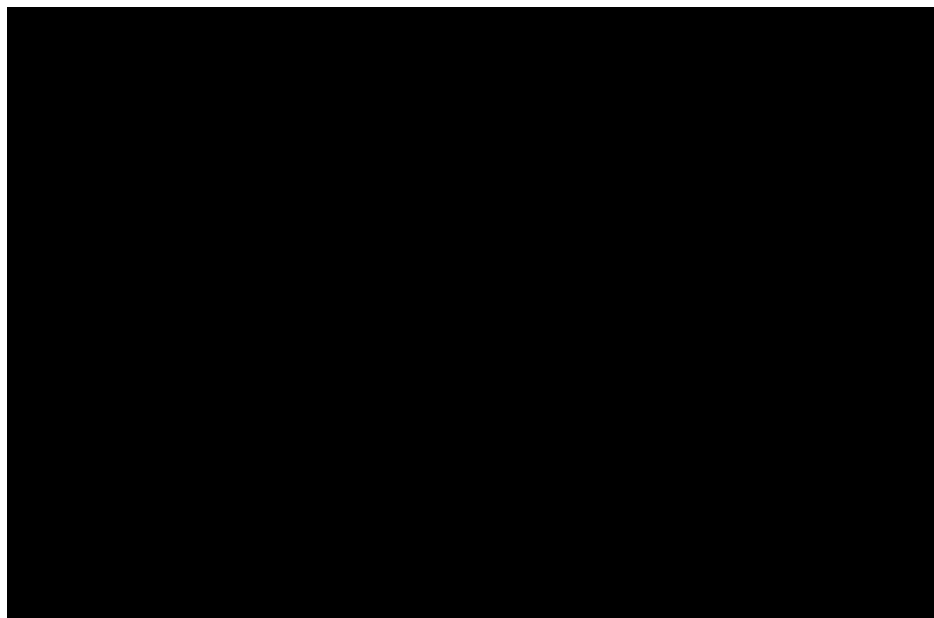
Odnaleziono 14 badań obserwacyjnych, które posłużyły do weryfikacji poprawności wyników przeprowadzonego w niniejszej analizie modelowania.

Zestawienie wyników odnalezionych badań i wyników niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli (zestawiono odsetek pacjentów przyjmujących nityzynon w momencie zakończenia okresu obserwacji badania z wynikami modelowania pod analogiczną postacią – zestawienie nie uwzględnia zjawiska odcięcia pacjenta z obserwacji).

Tabela 27. Wyniki walidacji zewnętrznej.

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania modelu decyzyjnym (arkusz „Walidacja”).

7. Dyskusja

Przedmiotem opracowania jest stosowanie produktu Orfadin® w leczeniu dziedzicznej tyrozyinemii typu I w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej tyrozyinemii typu I (HT-1) nityzynonem” w warunkach polskich.

W ramach niniejszej analizy oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) i perspektywy płatnika publicznego stosowania ocenianego produktu w ramach programu lekowego w odniesieniu do zidentyfikowanych opcjonalnych technologii – stosowania nityzynonu sprowadzanego w trybie importu docelowego (komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej) oraz placebo (rozumiane jako sama dieta ograniczająca spożycie tyrozyny i fenyloalaniny; komparator historyczny). Oceniono adekwatność sugerowanych cen zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® do uzyskiwanych efektów.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego od ekspertów klinicznych, informacji z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia lub na podstawie źródeł dostarczonych przez Zamawiającego.

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie uwzględniające wpływ porównywanych interwencji na przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

8. Wnioski końcowe

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Orfadin® w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu refundacji, jest:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zaobserwowano, że stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) na sugerowanych zasadach (sugerowane ceny, program lekowy, osobna grupa limitowa) wiąże się z:

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy podkreślić, iż produkt leczniczy Orfadin® ma status leku sierocego z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania w populacji pediatrycznej z chorobą ultrarazadką, jaką jest dziedziczna tyrozynergia typu I. Wśród pacjentów z analizowanej populacji nie istnieje alternatywna forma farmakoterapii.

9. Bibliografia

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_-hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf (dostęp: 1 kwietnia 2015 roku).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [14] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [15] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [16] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [17] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [18] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [19] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [20] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [21] Łanda K (red.): Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [22] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [23] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015).

-
- [24] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2015 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015).
- [25] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [26] 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. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742, z 2013 r. poz. 766, 1290, z 2014 r. poz. 1136, 1138.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015).
- [28] Katalog produktów leczniczych OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015).
- [29] Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, Boone P, Tierney M, Azzam RK, Butt Z, Alonso EM. Health status in young adults two decades after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Jun;12(6):1486-95. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04080.x. Epub 2012 May 8.
- [30] Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1999 Nov;30(5):1318-24.
- [31] McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making.* 2008 Jul-Aug;28(4):582-92. doi: 10.1177/0272989X08315240. Epub 2008 Apr 18.
- [32] Lewis MB, Howdle PD. Cognitive dysfunction and health-related quality of life in long-term liver transplant survivors. *Liver Transpl.* 2003 Nov;9(11):1145-8.
- [33] Sinha M, Das A. Cost effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jan;19(1):23-30.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012. M.P. 2014 nr 0 poz. 1043.
- [36] Volinsky CT, Raftery AE. Bayesian information criterion for censored survival models. *Biometrics.* 2000 Mar;56(1):256-62.
- [37] Nowacka-Cieciura Ewa, Durlik Magdalena. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. *Med. Sci. Rev. Hepatol.* 2007; 7 s.9-17, bibliogr. 37 poz., sum.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015 roku).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. (Dz.Urz.15.09).
- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza problemu decyzyjnego pod tytułem "Analiza problemu decyzyjnego dla zastosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon), podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ I (HT-1)". Kraków, kwiecień 2015 rok.
- [41] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza kliniczna pod tytułem " Analiza kliniczna produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) stosowanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1)". Kraków, kwiecień 2015 rok.
- [42] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.
-

- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2014 roku w sprawie obowiązującej wysokości proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=909> (ostatni dostęp: 27 marca 2015).
- [44] Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernández E, de la Parra A. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC). *Rev Med Chil.* 2012 Feb;140(2):169-75. doi: 10.1590/S0034-98872012000200004. PMID: 22739945.
- [45] Schiff M, Broue P, Chabrol B, De Laet C, Habes D, Mention K, Sarles J, Spraul A, Valayannopoulos V, Ogier de Baulny H; French-Belgian study group for HT-1. Heterogeneity of follow-up procedures in French and Belgian patients with treated hereditary tyrosinemia type 1: results of a questionnaire and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep;35(5):823-9. doi: 10.1007/s10545-011-9429-y. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22167277.
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r.
- [47] FDA. Orfadin. Medical Review (N21232). 2001-2002. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_ORFADIN_medr.pdf
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [49] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [50] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [51] Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ.
- [52] Trwanie życia w 2013 roku. Zakład Wydawnictw Statystycznych, Warszawa, 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html>
- [53] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 Feb 27;125(1-2):18-26.
- [54] Katalog świadczeń wysokospecjalistycznych. Załącznik nr 1w do zarządzenia Nr 72/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 listopada 2014 r.
- [55] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [56] IMS Health. HE model of treatment of HT-1 with nitisinone. Version 3.3. April 2010 (materiał dostarczony przez Zamawiającego).
- [57] Larochelle J, Alvarez F, Bussièrès JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, Faucher F, Fenyves D, Goodyer P, Grenier A, Holme E, Laframboise R, Lambert M, Lindstedt S, Maranda B, Melançon S, Merouani A, Mitchell J, Parizeault G, Pelletier L, Phan V, Rinaldo P, Scott CR, Scriver C, Mitchell GA. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab.* 2012 Sep;107(1-2):49-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.05.022. Epub 2012 Jul 13.
- [58] Poltransplant. Biuletyn Informacyjny 2014. Nr 1(22), maj 2014 roku. http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf
- [59] Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, Suchy F, Kerker N. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011 Jun;15(4):400-5. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x. Epub 2011 Apr 19.
- [60] Badanie 1999 010 01 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).

- [61] Badanie 2001 010 95 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; date on file).
- [62] Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, Sarles J, de Baulny HO, Touati G. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inher Metab Dis*. 2008 Feb;31(1):81-7. Epub 2008 Jan 25.
- [63] Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L; Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int*. 2011 Dec;53(6):985-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03427.x.
- [64] Bartlett D.C., Lloyd C., Mirza D., et al. Nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and is associated with improved post-transplant renal tubular function. *Hepatology* 2010; SUPPL. 1: 1030A-1031A.
- [65] Koelink C.J.L., van Hasselt P., van der Ploeg A., et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: How does AFP predict liver cancer? *Molec Genet and Metab* 2006; 89: 310-315.
- [66] El-Karaksy H., Fahmy M., El-Raziky M., et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: Clinical study of 22 cases. *World J Pediatr* 2011; 7: 224-231.
- [67] Thimm E., Richter-Werkle R., Kamp G., et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inher Metab Dis* 2011; 35: 263-268.
- [68] Joshi SN., Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr*. 2004; 24: 259-65.
- [69] Gissen P., Preece M.A., Willshaw H.A., McKiernan P.J. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 13-16.
- [70] G.A.Mitchell, J.Larochelle, M.Lambert, et al., Neurologic crises in hereditary tyrosinemia, *N.Engl.J.Med*. 322 (1990) 432–437.
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 14/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 marca 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
- [72] Średnioważone kursy walut obcych w złotych w 1993-2014 roku wg danych Narodowego Banku Polskiego; <http://www.nbp.pl/kursy/archiwum/internet.xls> (ostatnia aktualizacja: 1 kwietnia 2015 roku).
- [73] Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
- [74] Statystyka JGP. Rok 2013, katalog 1b. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (ostatnia aktualizacja: 2 kwietnia 2015 roku).
- [75] Komunikat DGL z 26.03.2015 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [76] Picavet E, Annemans L, Cleemput I, Cassiman D, Simoens S. Market uptake of orphan drugs - a European analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Dec;37(6):664-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.2012.01364.x. Epub 2012 Jun 26.
- [77] Executive Agency for Health and Consumers. Final CAVOD study report "Creation of a process for the exchange of knowledge between Member States and European authorities on the scientific assessment of the clinical added value for orphan medicines". Report No.: EAHC/2010/Health/05. October 2011. http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/CAVOD_Final%20Report_vf_corrected_281011.pdf.
- [78] Pohorecka M., Biernacka M., Jakubowska-Winecka A., Biernacki M., Kusnierska K., Kowalik A. and Sykut-Cegielska J. Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2012 18:3 (96-100).

- [79] Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja). http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1638_PLK_HTML.htm (1 kwietnia 2015).
- [80] Thiel C, Landgrebe K, Knubben E, Nadalin S, Ladurner R, Grasshoff C, Königsrainer A, Schenk M, Thiel K. Contributors to individual quality of life after liver transplantation. *Eur J Clin Invest.* 2013 Jan;43(1):11-9. doi: 10.1111/eci.12007. Epub 2012 Oct 18.
- [81] Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant.* 2012 Mar-Apr;26(2):369-76. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01544.x. Epub 2011 Oct 30.
- [82] Kantola T, Mäklin S, Koivusalo AM, Räsänen P, Rissanen A, Roine R, Sintonen H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2010 May 14;16(18):2227-34.
- [83] Hutton DW, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of nationwide hepatitis B catch-up vaccination among children and adolescents in China. *Hepatology.* 2010 Feb;51(2):405-14. doi: 10.1002/hep.23310.
- [84] Åberg F, Mäklin S, Räsänen P, Roine RP, Sintonen H, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost of a quality-adjusted life year in liver transplantation: the influence of the indication and the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2011 Nov;17(11):1333-43. doi: 10.1002/lt.22388.
- [85] Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl.* 2009 Jan;15(1):64-72. doi: 10.1002/lt.21651.
- [86] Russell RT, Feurer ID, Wisawatapnimit P, Pinson CW. The validity of EQ-5D US preference weights in liver transplant candidates and recipients. *Liver Transpl.* 2009 Jan;15(1):88-95. doi: 10.1002/lt.21648.
- [87] Fonseca MC, Araújo GT, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2009 Jun;13(3):191-9.
- [88] Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health.* 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
- [89] Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant.* 2008 Apr;8(4):839-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02138.x. Epub 2008 Mar 2.
- [90] Veenstra DL, Sullivan SD, Lai MY, Lee CM, Tsai CM, Patel KK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. *Value Health.* 2008 Mar-Apr;11(2):131-8. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00221.x.
- [91] Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, Jacobs M, Aledort JE, Lewis G, Patel KK. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Aug;19(8):631-8.
- [92] Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, Iloeje UH, Tafesse E, Di Bisceglie A, Kowdley KV, Gish RG. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(11):963-77.
- [93] Moeremans K, Warie H, Annemans L. Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. *Transfus Med.* 2006 Feb;16(1):17-30.
- [94] Kim SY, Billah K, Lieu TA, Weinstein MC. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination at HIV counseling and testing sites. *Am J Prev Med.* 2006 Jun;30(6):498-506.
- [95] Lin WA, Tarn YH, Tang SL. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naïve Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Nov 15;24(10):1483-93.
- [96] Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):643-51.

- [97] Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr;192(4):1153-61.
- [98] Longworth L, Bryan S. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Econ.* 2003 Dec;12(12):1061-7.
- [99] Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):630-8.
- [100] Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB; German Hepatitis C Model (GEHMO) Group; International Hepatitis Interventional Therapy (IHIT) Group. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut.* 2003 Mar;52(3):425-32.
- [101] Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M; Cost-Effectiveness of Liver Transplantation Team. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl.* 2002 Mar;8(3):263-70.
- [102] Arguedas MR, Heudebert GR, Fallon MB, Stinnett AA. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C viral infection in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2002 Mar;97(3):721-8.
- [103] Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, Renner EL. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 May;13(5):483-8.
- [104] Northup PG, Abecassis MM, Englesbe MJ, Emond JC, Lee VD, Stukenborg GJ, Tong L, Berg CL; Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study Group. Addition of adult-to-adult living donation to liver transplant programs improves survival but at an increased cost. *Liver Transpl.* 2009 Feb;15(2):148-62. doi: 10.1002/lt.21671.
- [105] Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jan;3(1):75-84.
- [106] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics.* 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [107] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, kwiecień 2015.
- [108] Charakterystyka produktu leczniczego Orfadin®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000555/WC500049195.pdf
- [109] Pismo Z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia o sygnaturze PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11 marca 2015 roku.
- [110] GUS. Stan zdrowia ludności w 2009 r. Warszawa 2011. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>
- [111] Estymator. Waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW_raport.pdf
- [112] Vondráčková A, Tesarová M, Magner M, Docekalová D, Chrastina P, Procházkova D, Zeman J, Honzík T. Klinické projevy a výsledky metabolických a molekulárně genetických analýz u jedenácti dětí s tyrosinemií typu I. *Cas Lek Cesk.* 2010;149(9):411-6.
- [113] Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol.* 2014 Mar-Apr;13(2):265-72.
- [114] van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994 Nov;20(5):1187-91.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I w warunkach polskich.



- [115] van Spronsen FJ, Smit GP, Wijburg FA, Thomasse Y, Visser G, Heymans HS. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. *J Inher Metab Dis.* 1995;18(2):111-4.

10. Spis tabel

Tabela 1. Wykaz środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji. .	17
Tabela 2. Kalkulacja średniego okresu obserwacji badań klinicznych których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu. .	28
Tabela 3. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.	38
Tabela 4. Opis prawdopodobieństw wraz za wskazaniem źródła.	39
Tabela 5. Informacje na temat przeszczepu wątroby uwzględnione w opracowaniu.	40
Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 02.04.2015).....	52
Tabela 7. Wagi użyteczności uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej.....	57
Tabela 8. Zależna od wieku jakość życia osób z populacji generalnej Polski [53].....	58
Tabela 9. Koszt punktu za świadczenia medyczne.....	62
Tabela 10. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.....	62
Tabela 11. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków innych niż z Orfadin®.....	64
Tabela 12. Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin®.....	65
Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny Orfadin®. Import docelowy.....	66
Tabela 14. Uwzględnione w opracowaniu ceny Orfadin®. Program lekowy.....	67
Tabela 15. Podsumowanie informacji na temat świadczeń towarzyszących stosowaniu nityzynonu.	69
Tabela 16. Wyniki przeszukania bazy danych JGP [74].....	75
Tabela 17. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.	78
Tabela 18. Parametry modelowania.....	81
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: estymowane przeżycia pacjenta z analizowanej populacji.	87
Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z nityzynonem sprowadzonym w trybie importu docelowego: zestawienie kosztów-konsekwencji w horyzoncie badań obserwacyjnych – 6,77 lat.....	88
Tabela 21. Progowe ceny zbytu netto o których mowa w §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] określone dla analizy podstawowej, dla porównania z nityzynonem sprowadzonym w trybie importu docelowego.....	89
Tabela 22. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z placebo: zestawienie kosztów-konsekwencji w horyzoncie badań obserwacyjnych – 6,77 lat.....	91
Tabela 23. Progowe ceny zbytu netto o których mowa w §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] określone dla analizy podstawowej dla porównania z placebo.....	92
Tabela 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora.	98
Tabela 25. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację opublikowanych analiz ekonomicznych (01.04.2015).	104
Tabela 26. Zestawienie metodologii i wyników porównywanych analiz ekonomicznych.....	107
Tabela 27. Wyniki walidacji zewnętrznej.	110
Tabela 28. Analiza SWOT.....	116
Tabela 29. Kwestionariusz wykorzystany do zbierania informacji na temat charakterystyki i leczenia pacjentów cierpiących na HT-1 w warunkach polskich.....	128
Tabela 30. Kwestionariusz wykorzystany do zbierania informacji na temat przeszczepu wątroby.....	134
Tabela 31. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu aktualizacyjnym.	135

11. Spis rysunków i wykresów

Rysunek 1. Diagram wpływu zastosowanego leczenia. AW – aspekt rozważany wyłącznie w ramach analizy wrażliwości, NTBC – nityzynon.	25
Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu.	36
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	54
Rysunek 4. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA).	106
Rysunek 5. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	140
Wykres 1. Zależność wagi od wieku pacjenta z dziedziczną tyrozynemią typu I w Polsce.....	22
Wykres 2. Dopasowane do wyników badania [57] przeżycie wolne od przeszczepu wątroby lub zgonu jeżeli wystąpił wcześniej. Wariant C II, subanaliza 2b. NTBC – nityzynon, PBO – placebo.	47
Wykres 3. Wpływ długości horyzontu czasowego analizy ekonomicznej na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania z komparatorem historycznym.....	95
Wykres 4. Krzywa akceptowalności kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (A.) i z perspektywy wspólnej (B.).	99
Wykres 5. Zestawienie wyników badania [57] z wynikami modelowania. PBO – placebo; NTBC – nityzynon.	111
Wykres 6. Zestawienie wyników badania [61] z wynikami modelowania. NTBC – nityzynon.....	112
Wykres 7. Zestawienie wyników badania [62] z wynikami modelowania. NTBC – nityzynon.....	113
Wykres 8. Zestawienie wyników badania [44] z wynikami modelowania. NTBC – nityzynon.....	113
Wykres 9. Zestawienie zagregowanych wyników badań [44], [57], [62] z wynikami modelowania. NTBC – nityzynon.....	114

12. Aneks

12.1. Badanie kwestionariuszowe

Badanie kwestionariuszowe przeprowadzono w dwóch etapach: podstawowym przeprowadzonym na przełomie 2012 i 2013 roku oraz aktualizacyjnym przeprowadzonym w marcu 2015 roku.

Przeprowadzono badania kwestionariuszowe w zakresie:

- charakterystyki, leczenia i wyników zdrowotnych wśród pacjentów z HT-1 w warunkach polskich oraz
- charakterystyki, kosztów leczenia i wyników zdrowotnych wśród pacjentów z HT-1 u których przeprowadzono przeszczep wątroby.

Do jedyńych respondentów badania kwestionariuszowego zakwalifikowano ekspertów klinicznych którzy w swojej praktyce klinicznej prowadzą terapię pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I.

Do respondentów badania podstawowego zakwalifikowano:

[Redacted text block containing names and details of experts]

W tabelach poniżej przedstawiono ankiety uzupełnione przez ekspertów klinicznych.

W arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych łącznie z dodatkowymi informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych.

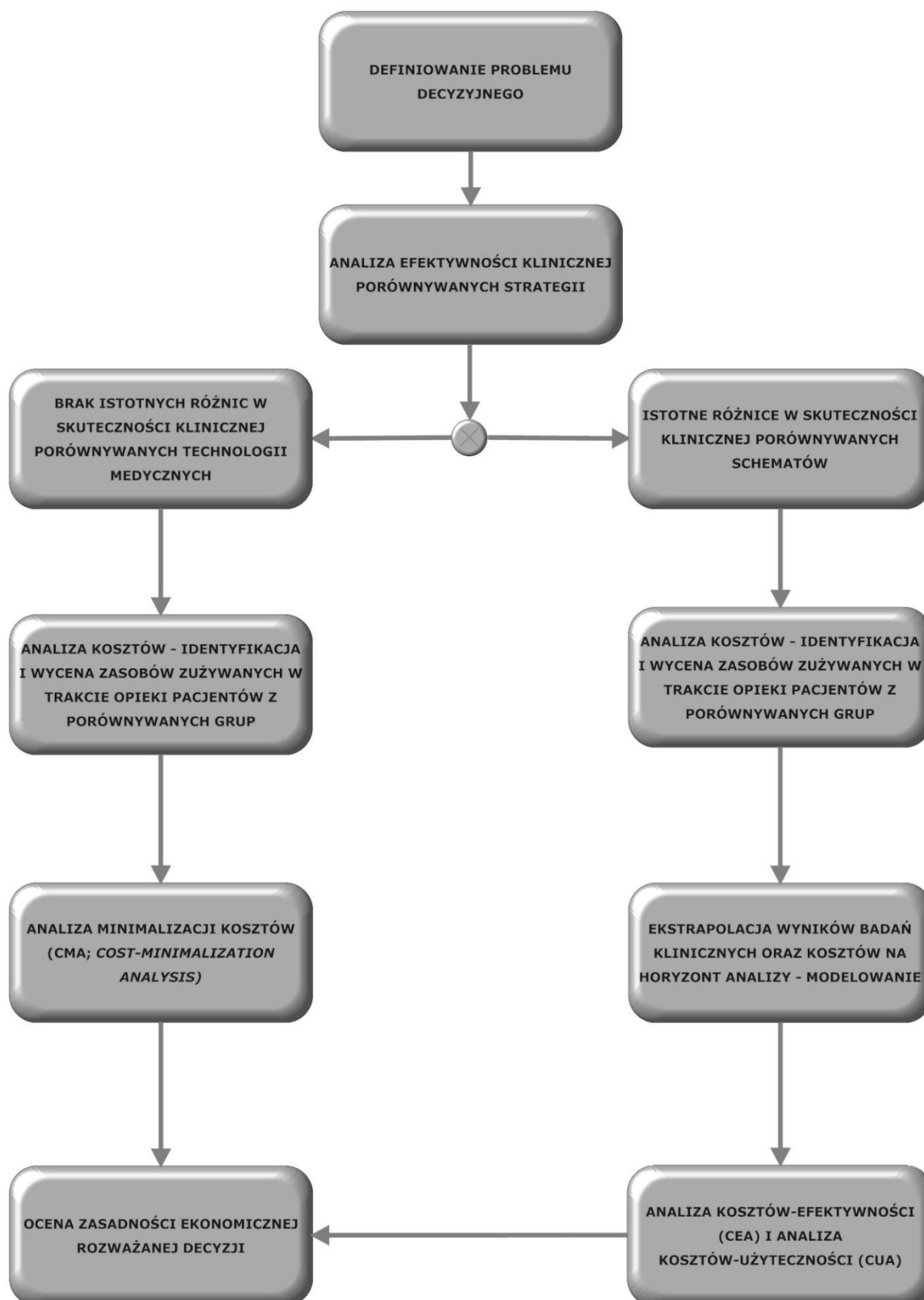
12.2. Technika analityczna - szczegóły

Przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych, przeprowadza się analizę minimalizacji kosztów (ang. *Cost- Minimalization Analysis; CMA*), umożliwiającą określenie dodatkowego kosztu lub oszczędności wynikającej z zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów, przeprowadza się analizę kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis; CEA*) i/albo kosztów-żyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis; CUA*), umożliwiającą obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w wyniku zastąpienia jednego postępowania z pacjentem - drugim.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania skuteczności klinicznej stosowania porównywanych preparatów zestawia się wyłącznie koszty związane z podawaniem porównywanych preparatów.

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 5. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

12.2.1. Analiza kosztów-użyteczności

Analiza kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*; CEA) ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie ocenianej interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie ocenianej interwencji).

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to } ICUR = \frac{\Delta C}{\Delta E} > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [26] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [42] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

Mając na uwadze ww. przepisy oraz obwieszczenie [35], zgodnie z którym szacunek wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012 w Polsce określony został na kwotę 39 859 PLN, obowiązująca do 31.11.2015 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 PLN (3 x 39 859 PLN) [43].

Tym samym, oceniany schemat jest wysoce kosztowo-użyteczny w przypadku w którym ICUR jest mniejszy od 37 127 PLN.

Oceniany schemat terapeutyczny jest kosztowo-użyteczny, jeżeli: jest skuteczniejszy klinicznie ($QALYG > 0$) oraz $ICUR < 3 \times 39\,859\text{ PLN}$ (119 577 PLN) lub jeżeli jest gorszy klinicznie ($QALYG < 0$) oraz $ICUR > 3 \times 39\,859\text{ PLN}$ (119 577 PLN).

Miarą kosztowej-użyteczności może być również współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*, INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Takie podejście ma tę przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku $QALYG = 0$ nadal istnieje bezpośrednie rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora.

12.2.2. Analiza wartości uzyskanych informacji

Na podstawie wartości uzyskanych informacji I rzędu dokonano wyboru optymalnej strategii postępowania w analizowanym wskazaniu i określono oczekiwaną wartość informacji doskonałej (ang. *expected value of perfect information*; EVPI) współczynnika korzyści monetarnej netto (NMB) przy zakładanym progu kosztowej-użyteczności wynoszącym 119 577 PLN za zyskany rok życia w pełnym zdrowiu.

Wartość obliczono ze wzoru:

$$EVPI = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1})$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 ($i=1$),

N - liczba etapów symulacji,

i - numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$ - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 ($i=1$),

$\max(NMB_{i,n})$ - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla $i=1$ lub $i=2$)

Wartość parametru EVPI określa średnią utraconą korzyść monetarną wynikającą z wyboru jednej z porównywanych strategii [14], [17], [18].

EVPI równe 0,0 oznacza bezbłędny wybór. Im niższy parametr EVPI, tym wybór jest bardziej poprawny. Inaczej parametr określa koszt, który decydent musi ponieść w celu wyeliminowania niepewności podjętej decyzji [14], [17], [18].

Przykład: wartość EVPI dla ocenianej strategii równa 200 PLN oznacza, że wybór ocenianej strategii zamiast komparatora wiąże się z utratą korzyści finansowej w wysokości 200 PLN (płatnik musi ponieść koszt 200 PLN za zdarzenie, że wybór ocenianej strategii jako optymalnej jest poprawny).

12.2.3. Analiza minimalizacji kosztów

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.