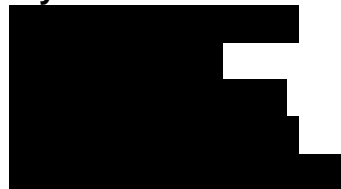


**FABRAZYME[®] (AGALZYDAZA BETA)
W DŁUGOTRWAŁEJ ENZYMATYCZNEJ
TERAPII ZASTĘPCZEJ U CHORYCH
Z POTWIERDZONYM ROZPOZNANIEM
CHOROBY FABRY'EGO**

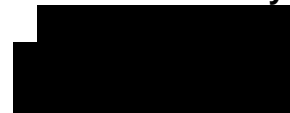
ANALIZA EKONOMICZNA

Wersja 1.1

Wykonawca:



Autorzy:



Warszawa, 8 lipca 2013

W dniu 08 lipca 2013 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-18167-4/MKR/13 z dnia 02 lipca 2013 r. Pierwotnie analiza została zakończona 20 listopada 2012 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Koncepcja analizy;• Modelowanie;• Wnioski i dyskusja;• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;• Opracowanie wyników;• Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych;• Analiza wrażliwości;• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;• Analiza progowa;• Kontrola jakości
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Genzyme Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie.....	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej	13
2. Strategia analityczna	16
3. Perspektywa.....	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Dyskontowanie	17
6. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych na chorobę Fabry'ego	18
6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	18
6.2. Strategia wyszukiwania	18
6.3. Selekcja badań	19
6.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy.....	20
6.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych.....	22
7. Ocena wyników zdrowotnych.....	26
7.1. Skuteczność kliniczna.....	27
7.2. Profil bezpieczeństwa	28
7.3. Jakość życia	29

8. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	29
8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	29
8.2. Strategia wyszukiwania	30
8.3. Selekcja badań	31
8.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy.....	31
8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	32
9. Technika analityczna	34
10. Analiza kosztów	36
10.1. Koszt leku	37
10.2. Koszt podania leku	38
10.3. Koszt badań diagnostycznych	40
10.4. Całkowity koszt różniący.....	41
11. Modelowanie	43
11.1. Czas trwania terapii	43
11.2. Oczekiwana długość życia chorych	44
11.3. Modelowanie wyników skuteczności.....	44
11.4. Założenia i dane wejściowe	46
12. Walidacja modelu	48

13.	Prezentacja wyników	48
14.	Analiza wrażliwości	53
14.1.	Analiza wrażliwości dla stóp dyskontowych	53
14.2.	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	54
14.3.	Wielokierunkowa analiza wrażliwości	58
14.4.	Analiza wrażliwości oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych	60
15.	Analiza progowa	65
16.	Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową	67
16.1.	Sposób prezentacji efektu zdrowotnego	67
16.2.	Prezentacja zdarzeń w czasie	68
16.3.	Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników	68
17.	Ograniczenia	69
18.	Podsumowanie i wnioski końcowe	70
19.	Dyskusja	72
20.	Załączniki	80
20.1.	Strategie wyszukiwania zastosowane w bazach Embase, Medline i Cochrane Library do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	80
20.2.	Słowa kluczowe zastosowane w bazach dodatkowych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	82

20.3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego	85
20.4. Badania uwzględniane w ramach rocznego ryczału za diagnostykę w <i>Programie lekowym leczenia choroby Fabry'ego</i>	87
21. Spis tabel.....	89
22. Spis rysunków	93
23. Bibliografia	94

Skrót	Objaśnienie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB per capita	Produkt Krajowy Brutto na jednego mieszkańca
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> – lata życia skorygowane o jakość
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> - kwestionariusz oceny jakości życia

technologii medycznych, przedstawionymi w *Analizie klinicznej* oraz zbudowano model ekonomiczny.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1

[Redacted text block]

2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

W analizie uwzględniono wszystkie bezpośrednie koszty medyczne. Wyznaczono wartości dla następujących kategorii kosztowych, różniących oceniane technologie medyczne: koszt leku, koszt podania leku oraz koszt wykonywanych badań diagnostycznych. Całkowity koszt różniący oceniane technologie medyczne obliczono jako sumę wymienionych powyżej kosztów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do oceny kosztów oraz efektów zdrowotnych przyjęto dożywni horyzont czasowy oraz perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego). W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI

Na podstawie wykonanej analizy wnioskować można, że stosowanie agalzydazy beta w leczeniu choroby Fabry'ego generuje korzystne efekty zdrowotne i jednocześnie wpływa na zwiększenie kosztów leczenia względem braku enzymatycznej terapii zastępczej.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce agalzydazy beta (nazwa handlowa Fabrazyme®), będącej enzymatyczną terapią zastępczą (ERT, ang. *enzyme replacement therapy*) w leczeniu chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna oparta została na modelu wykonanym od podstaw (model wykonany *de novo*) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Analizę oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [27].

3. Perspektywa

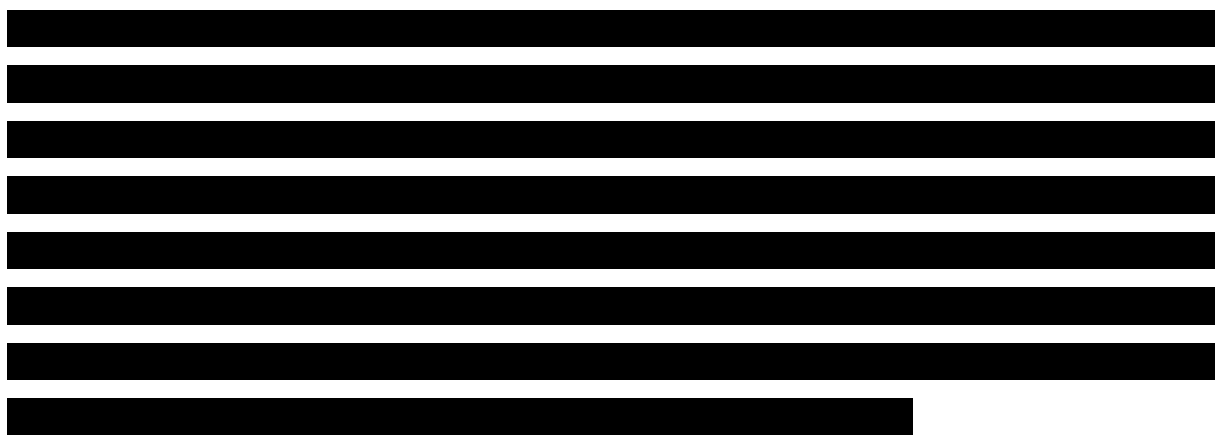
Zgodnie *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012r.* [49], które dotyczy minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach: z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia lub właściwi ministrowie [56]) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (perspektywa poszerzona). [REDACTED]

[REDACTED]



4. Horyzont czasowy

Zgodnie w Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1].



W związku z powyższym, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

5. Dyskontowanie



[REDACTED]

Zgodnie z Wytycznymi AOTM w analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie: 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych; 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

6. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych na chorobę Fabry'ego

Oprócz wyników zdrowotnych z badań klinicznych, w analizie ekonomicznej konieczne było również określenie jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. Z tego względu w niniejszej analizie wykonano przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań, w których oceniano jakość życia chorych.

6.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej były włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
 - [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

6.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych zastosowano strategię wyszukiwania. Strategie zastosowane do przeszukania bazy Embase i Medline (poprzez wyszukiwarkę Ovid) oraz Cochrane Library zaprezentowano w załączniku (rozdział 20.1.). Strategie te zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Dodatkowo przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tych baz zaprezentowano w załączniku (rozdział 20.2.).

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

6.3. Selekcja badań

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

[Redacted text block]

6.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

I	II	III	IV	V	VI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[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]

7. Ocena wyników zdrowotnych

[Redacted text]

[Redacted text block]

7.1. Skuteczność kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

I

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. Profil bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3. Jakość życia

8. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

-

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

8.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania. Strategie zastosowane do przeszukania bazy Embase i Medline (poprzez wyszukiwarkę Ovid) oraz Cochrane Library zaprezentowano w załączniku (rozdział 20.1.). Strategie te zawierają terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Dodatkowo w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). W bazach tych do odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania tych baz zaprezentowano w załączniku (rozdział 20.2.).

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.3. Selekcja badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Technika analityczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Analiza kosztów

W analizie uwzględniono koszty odpowiadające zużyciu zasobów w praktyce klinicznej w Polsce.

W niniejszej analizie, w brano pod uwagę następujące koszty medyczne bezpośrednie, różniące oceniane technologie medyczne:

- koszt leku oraz koszt jego podania;
- koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach programu (badania przy kwalifikacji oraz monitorowanie leczenia).

Wszystkie różnice w kosztach ujawniają się w przyjętym dla analizy horyzoncie czasowym i są ponoszone przez płatnika publicznego.

Wymienione koszty stanowią **całkowite koszty różniące dla ocenianych technologii medycznych**. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane są wyłącznie z chorobą Fabry'ego i należą do kategorii kosztów wspólnych, dlatego nie uwzględniono ich w analizie.

[REDACTED]

10.1. Koszt leku

Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania agalzydazy beta (ERT) w leczeniu choroby Fabry'ego w ramach *Programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego*. Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

10.2. Koszt podania leku

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.3. Koszt badań diagnostycznych

W analizie uwzględniono koszty badań diagnostycznych, którym podlegają chorzy włączeni do *Programu lekowego*. Badania diagnostyczne są standardowo wykonywane we wszystkich programach lekowych w celu kwalifikacji chorego do programu, a następnie w celu określenia okresowej skuteczności leczenia. Przyjęto, że badania są wykonywane w ramach ryczałtu rocznego za diagnostykę.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.4. Całkowity koszt różniący

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 7). Zawiera ona wymienione składowe całkowitych kosztów różniących oceniane technologie medyczne wraz z częstościami w rocznym horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

11. Modelowanie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.1. Czas trwania terapii

ERT jest terapią substytucyjną. Zaprzestanie podawania enzymu skutkuje jego brakiem w organizmie i postępowaniem choroby. Należy wnioskować, że jeżeli chory odpowiada na ERT, to podawanie enzymu trwa aż do momentu zgonu chorego.

W związku z powyższym przyjęto, że leczenie chorych trwa aż do momentu zgonu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.2. Oczekiwana długość życia chorych

[Redacted text block]

11.3. Modelowanie wyników skuteczności

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11.4. Założenia i dane wejściowe

W analizowanym modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości. Wprowadzając do modelu nowe wartości dla parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości każdorazowo uzyskiwano spodziewany kierunek zmiany wartości ICUR.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Metodyka i wyniki prezentowane w odnalezionych analizach ekonomicznych były w większości spójne z wynikami prezentowanej analizy.

13. Przedstawienie wyników

W ramach analizy ekonomicznej, do oceny opłacalności stosowania substancji w leczeniu choroby Fabry'ego, zastosowano technikę kosztów-użyteczności. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[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]

14. Analiza wrażliwości

W celu oceny konsekwencji niepewności związanej z szacowaniem parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości jedno- i wielokierunkową. Przedstawiono również analizę wrażliwości dla stóp dyskontowych. [REDACTED]

14.1. Analiza wrażliwości dla stóp dyskontowych

W analizie podstawowej konieczne było dyskontowanie wyznaczonych kosztów i wyników zdrowotnych. Przyjęto wówczas stopę dyskontową równą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [2], w analizie ekonomicznej przeprowadzić należy również analizę wrażliwości dla stóp dyskontowych wynoszących:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Wartości współczynnika ICUR dla wskazanych stóp dyskontowych przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

14.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Za parametry, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i w największym stopniu mogłyby rzutować na wyniki oszacowań ICUR uznano:

[Redacted text]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14.3. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

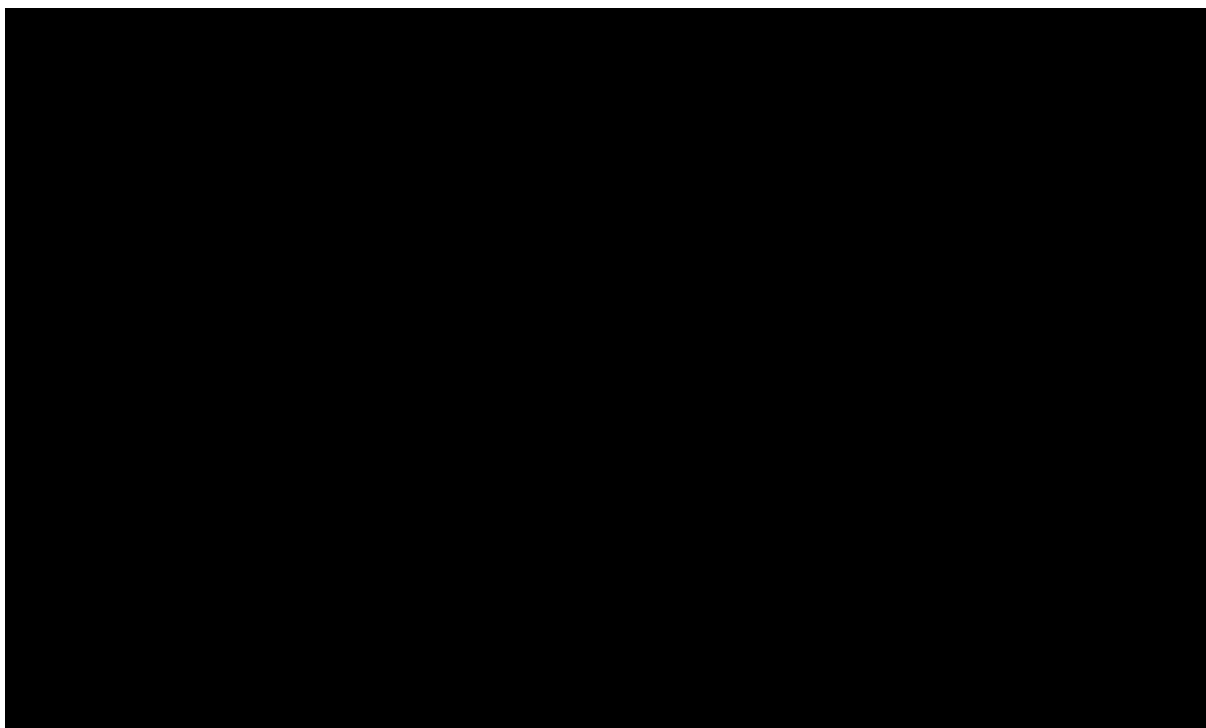
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

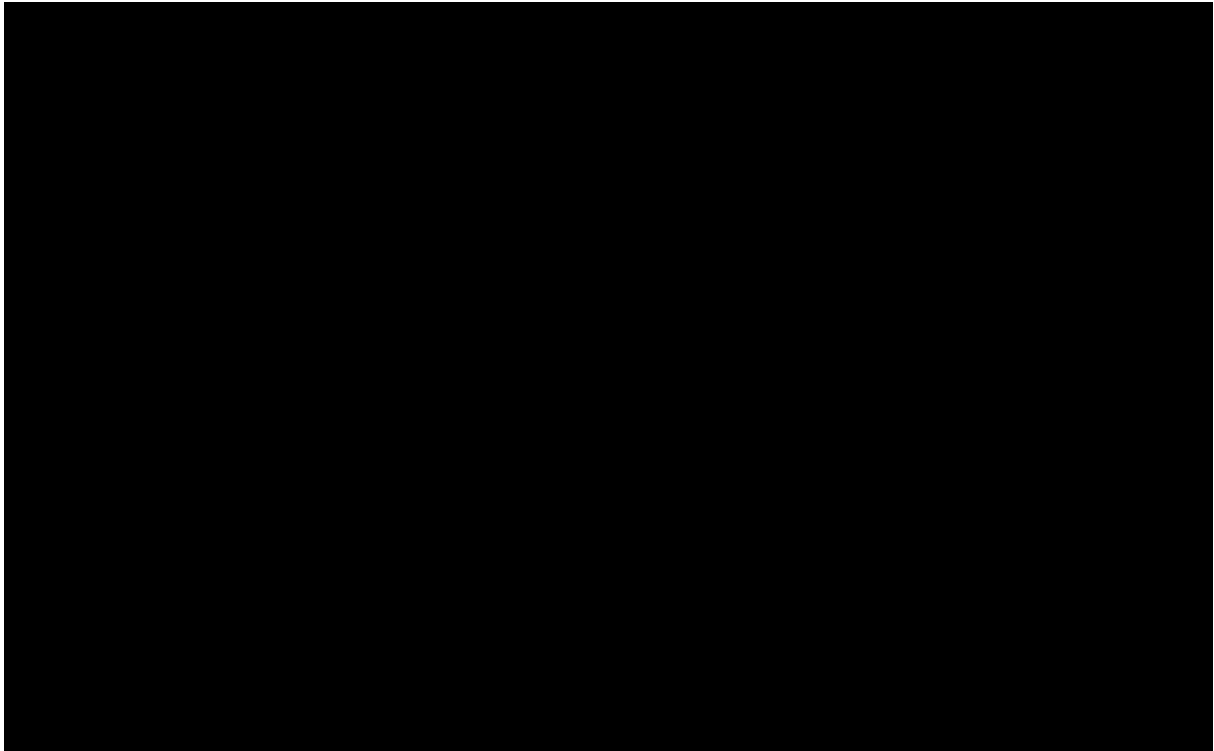
[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

14.4. Analiza wrażliwości oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

15. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [49] (zwanym dalej *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [57] (zwana dalej *Ustawą o refundacji*). Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [55]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na*

jednego mieszkańca w latach 2008—2010 [39] PKB per capita wyniosło w Polsce 35 267 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **105 801 PLN.**

[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]

16. Obszary rozbieżności między częścią kliniczną a kosztową

16.1. Sposób prezentacji efektu zdrowotnego

W analizie ekonomicznej bazowano na sporządzonej wcześniej *Analizie klinicznej* [27], w której dokonano przeglądu systematycznego i na jego podstawie wyciągnięto wnioski dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16.2. Prezentacja zdarzeń w czasie

[Redacted text block]

16.3. Zakres danych wykorzystywanych do przedstawienia wyników

[Redacted text block]

17. Ograniczenia

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

18. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

19. Dyskusja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

20. Załączniki

20.1. Strategie wyszukiwania zastosowane w bazach Embase, Medline i Cochrane Library do odnalezienia badań oceniających jakość życia chorych oraz innych analiz ekonomicznych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań



■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

20.2. Słowa kluczowe zastosowane w bazach dodatkowych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

[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]	■

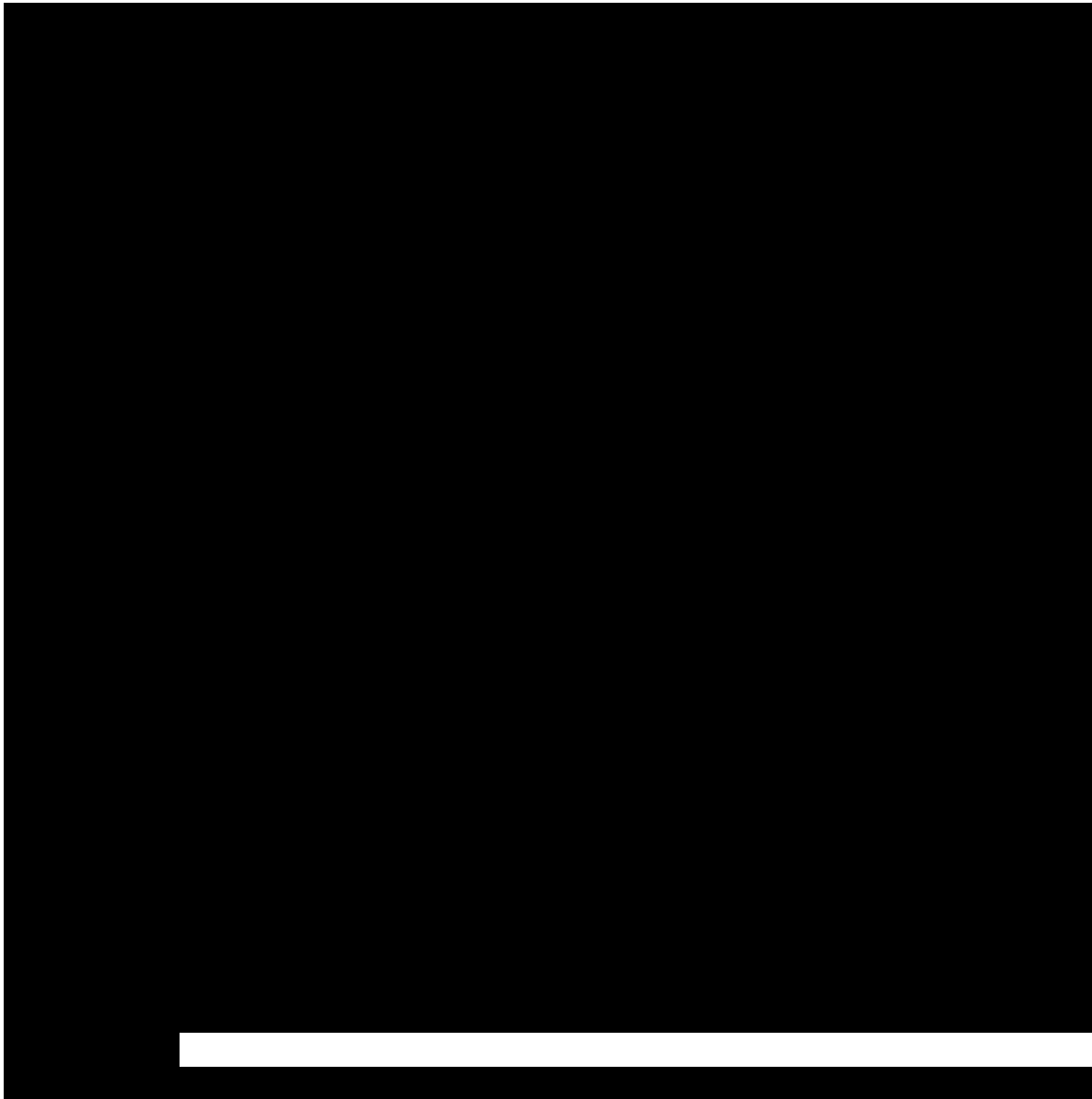
[Redacted]

[Redacted]

■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■
■	[Redacted]	■

■		
■		■

20.3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

20.4. Badania uwzględniane w ramach rocznego ryczałtu za diagnostykę w *Programie lekowym leczenia choroby Fabry'ego*



<div style="background-color: black; width: 100px; height: 10px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 600px; height: 10px;"></div>	
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 30px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 300px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 240px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 160px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 190px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 280px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 120px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 260px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 140px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 270px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 130px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 240px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 160px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 260px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 140px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 170px; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 300px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 60px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 120px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 240px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 130px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 110px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 60px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 300px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 110px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 210px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 60px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 120px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 110px; height: 15px;"></div>
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 30px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 600px; height: 10px;"></div>	
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 30px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 240px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 270px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 300px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 180px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 120px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 240px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 160px; height: 15px;"></div>	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 200px; height: 15px;"></div> <div style="background-color: black; width: 80px; height: 15px;"></div>

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
--	---	---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	■	■	■	■
[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

22. Spis rysunków

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]