



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania welagluceraży alfa (VPRIV[®]) w leczeniu choroby Gauchera typu 1 w Polsce

Analiza minimalizacji kosztów



Kraków, sierpień 2013



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Shire Polska Sp. z o.o.
Warsaw Financial Center
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa
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 wykonane na zlecenie i finansowane przez Shire Polska Sp. z o.o.

[Redacted text block]

Indeks akronimów wykorzystanych w opracowaniu

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CER	ang. <i>Cost-effectiveness ratio</i> ; iloraz kosztów-efektywności
CUR	ang. <i>Cost-utility ratio</i> ; iloraz kosztów-użyteczności
DEXA	ang. <i>dual-energy x-ray absorptiometry</i> ; metoda podwójnej absorpcjonometrii energii
EEG	elektroencefalogram
ERT	ang. <i>enzyme replacement therapy</i> ; enzymatyczna terapia zastępcza
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	franc. <i>Haute Autorite de Sante</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
LY	ang. <i>Life years</i> lata życia
MRI	magnetyczny rezonans jądrowy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NIH	ang. <i>National Institute of Health</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PICO	ang. <i>patient, intervention, comparator, outcome</i> ; pacjent, interwencja, komparator, wynik
QALY	ang. <i>Quality adjusted life years</i> ; lata życia skorygowane o jakość
■	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum Medyczne
SRT	ang. <i>substrate reduction therapy</i> ; terapia polegająca na redukcji substratu
TK	tomografia komputerowa
U	ang. <i>unit</i> ; jednostka
USG	ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego stosowania wegluceraży alfa (VPRIV®) w leczeniu pacjentów chorych na typ 1 choroby Gauchera w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” w warunkach polskich.

[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]

Streszczenie

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w odniesieniu do stosowania imiglucerazy (Cerezyme®) w ww. wskazaniu w warunkach polskich.

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych [25]. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana, stanowią pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii), poddani długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej [9] (P),
- proponowaną interwencją jest zastosowanie preparatu welaglucerazy alfa (VPRIV®) w ww. wskazaniu (I),
- komparatorem dla ocenianej technologii jest zastosowanie preparatu imiglucerazy (Cerezyme®) w ww. wskazaniu (C),
- do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: zmiany w stężeniu hemoglobiny, zmiany w liczbie płytek krwi, zmiany w rozmiarach śledziona i wątroby, porównanie biomarkerów: chitotriozydazy i chemokiny CCL18 (ang. *chemokine (C-C motif) ligand*), jakość życia pacjentów, profil bezpieczeństwa.

Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych istotnych tylko z perspektywy płatnika publicznego, skutkiem czego wyniki niniejszej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego odzwierciedlają również wyniki analizy z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne. W obliczeniach uwzględniono zasady kalkulacji kosztów programu lekowego zdefiniowane w Zarządzeniu [10] oraz uwzględniono ceny i limity finansowania leków stosowanych w programach lekowych przedstawione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [31]. Informacje odnośnie stosowanych w praktyce klinicznej świadczeń oraz dawkowania obu preparatów (VPRIV®, Cerezyme®) uzyskano na drodze badania kwestionariuszowego.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztów z perspektywy płatnika publicznego:

- koszt substancji aktywnej używanej w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej tj. welaglucerazy alfa (rozpatrywana interwencja) lub imiglucerazy (komparator),
- koszt podawania obu substancji,
- koszt badań diagnostycznych w formie rocznego ryczału za diagnostykę na pacjenta,
- koszt dodatkowych hospitalizacji związanych z monitorowaniem stanu pacjenta.

W analizie podstawowej jedynym kosztem różniącym porównywane terapie jest koszt stosowanej substancji aktywnej.

W analizie klinicznej nie znaleziono podstaw do stwierdzenia jednoznacznie wyższej efektywności klinicznej welaglucerazy alfa wobec imiglucerazy w terapii choroby Gauchera typu 1. W opracowaniu przyjęto najbardziej konserwatywne założenie o braku istotnych różnic w efektywności klinicznej pomiędzy tymi lekami, dlatego zaistniały warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów dla stosowania preparatu welaglucerazy alfa w leczeniu choroby Gauchera typu 1 w odniesieniu do stosowania imiglucerazy, co jest zgodne z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (§5 w [35]). Dodatkowym

potwierdzeniem poprawności przyjętej techniki analitycznej jest fakt, iż technika minimalizacji kosztów została uznana za odpowiednią do rozważanego problemu w innych krajach, w których preparat VPRIV® ubiegał się o finansowanie ze środków publicznych [32], [33], [34]. Za uwzględnieniem jedynie kosztów w porównaniu obu leków przemawia również brak możliwości długotrwałego porównania efektywności klinicznej obu rozważanych preparatów.

Na podstawie badania kwestionariuszowego ustalono, że średni wiek pacjenta cierpiącego na typ 1 choroby Gauchera leczonego w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” wynosi 47,5 roku, natomiast średni wiek, do którego dożywają chorzy z typem 1 choroby Gauchera wynosi 60 lat [16]. Wobec czego długość horyzontu analizy ustalono na poziomie średniego dalszego trwania życia pacjenta leczonego w ramach programu lekowego i wyniósł on 13 lat (od początku stycznia 2014 roku).

Ze względu na horyzont analizy przekraczający jeden rok wszystkie koszty poddano dyskontowaniu (stopa dyskontowa 5% [25]), aby uzyskać obecną (w niniejszej analizie jest to początek stycznia 2014 roku) wartość przyszłych przepływów pieniężnych.

[REDACTED]

Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych na drodze badania kwestionariuszowego ustalono dawkę maksymalną równą 60 j.m./kg m.c. oraz dawkę uśrednioną równą 30 j.m./kg m.c. dla obu porównywanych preparatów. Dodatkowo wiadomo, że waga pacjentów znacznie różni się w zależności od wieku pacjenta, wobec czego populację podzielono na pacjentów nieletnich (< 18 lat) oraz pacjentów dorosłych (>= 18 lat), co daje łącznie 4 grupy pacjentów:

- pacjent nieletni leczony dawką 30 j.m./kg m.c.,
- pacjent nieletni leczony dawką 60 j.m./kg m.c.,
- pacjent dorosły leczony dawką 30 j.m./kg m.c.,
- pacjent dorosły leczony dawką 60 j.m./kg m.c.

Odsetki pacjentów należących do poszczególnych grup w zależności od stosowanego produktu leczniczego (VPRIV® albo Cerezyme®) ustalono na podstawie informacji uzyskanych od dwóch ekspertów na drodze badania kwestionariuszowego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

1. Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania welagluceraży alfa (VPRIV®; fiołka 400 j.m.) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jego stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w odniesieniu do stosowania imigluceraży (Cerezyme®) w ww. wskazaniu w warunkach polskich przy proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny [REDACTED]

[REDACTED]

2. Problem decyzyjny

Choroba Gauchera jest ultrarazadkim schorzeniem genetycznym, dziedziczonym autosomalnie recesywnie. Jest ona zaliczana do lizosomalnych chorób spichrzeniowych (tezauryzmoz), które obejmują ponad 40 różnych, genetycznie uwarunkowanych chorób, spowodowanych błędem w metabolizmie [1][4].

U pacjentów z chorobą Gauchera występuje 5-krotnie większe prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę Parkinsona oraz 2-3-krotnie większe prawdopodobieństwo zachorowania na: szpiczaka mnogiego, raka wątrobowokomórkowego oraz chłoniaka nieziarniczego [1][2][16].

Choroba Gauchera jest postępującym schorzeniem, dlatego celem leczenia jest zmniejszenie objawów choroby w takim stopniu, aby pacjenci mogli normalnie żyć oraz nie dopuszczenie do nieodwracalnych zmian w układzie kostnym i wątrobie [1][16].

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych [25]. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana, stanowią pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii), poddani długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej [9] (P),
- proponowaną interwencją jest zastosowanie preparatu welaglucerazy alfa (VPRIV[®]) u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii), poddanych długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej (I),
- komparatorem dla ocenianej technologii jest zastosowanie preparatu imiglucerazy (Cerezyme[®]) u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii), poddanych długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej (C),
- do efektów zdrowotnych uwzględnionych w niniejszej analizie należą: zmiany w stężeniu hemoglobiny, zmiany w liczbie płytek krwi, zmiany w rozmiarach śledziony i wątroby, porównanie biomarkerów: chitotriozydazy i chemokiny CCL18 (ang. *chemokine (C-C motif) ligand*), jakość życia pacjentów, profil bezpieczeństwa.

2.1. Oceniana interwencja

Analizowaną interwencją jest zastosowanie preparatu welaglucerazy alfa (VPRIV®) u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii), poddanych długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej [9].

Welagluceraza alfa jest glikoproteiną o identycznej sekwencji aminokwasów jak ludzki enzym, kwaśna β -glukozydaza. Zawiera łańcuchy oligosacharydowe, które są specyficznie rozpoznawane i wiązane przez receptory obecne na powierzchni makrofagów, komórek gromadzących glukozyloceramid w chorobie Gauchera. Welagluceraza alfa katalizuje rozpad glukozyloceramidu do glukozy i ceramidu w lizosomach makrofagów.

Na podstawie opinii ekspertów oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego [9] ustalono, że VPRIV® podaje się co 2 tygodnie w postaci dożylnych infuzji. Na potrzeby modelowania uwzględniono dawkę średnią 30 j.m./kg m.c. oraz dawkę maksymalną 60 j.m./kg m.c.

2.2. Charakterystyka analizowanej populacji

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej, stanowią chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1, poddani długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej [9]. Dodatkowo, z populacji docelowej wykluczone zostały dzieci poniżej 2. roku życia.

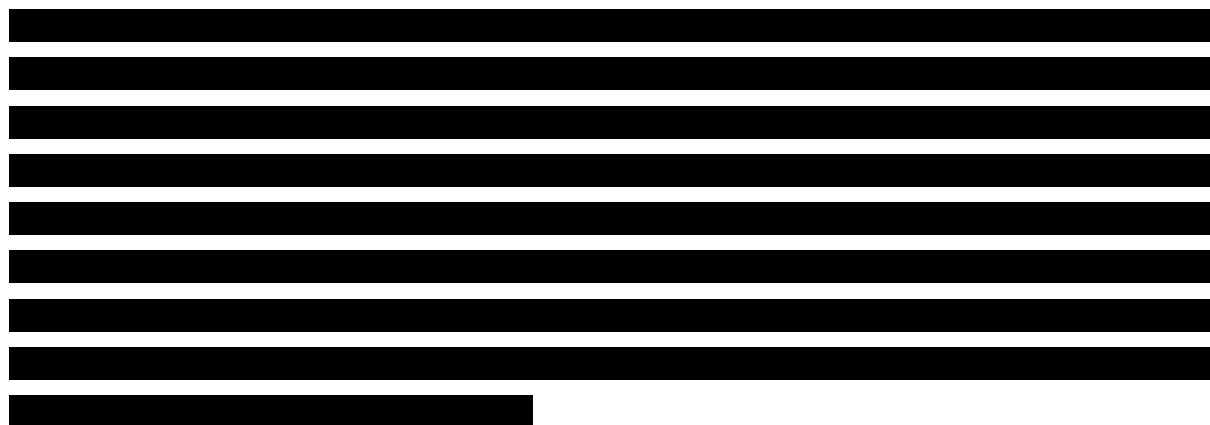
Powyższa populacja jest węższa w porównaniu z populacją włączaną do programu lekowego „Leczenie choroby Gauchera” (zgodnie z załącznikiem B.23 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [31]); do programu włączani są pacjenci z typem 1. oraz 3. choroby.

Populacja docelowa jest zgodna z populacją uwzględnioną w referencyjnym badaniu klinicznym do którego włączeni zostali pacjenci z rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1. – dorośli oraz dzieci w wieku od 2 do 17 lat [40].

2.3. Sposób finansowania ocenianej interwencji

Zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami preparat VPRIV® powinien być wykorzystywany u chorych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii), poddanych długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej [9].

Enzymatyczna terapia zastępcza (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT) jest jedną z kilku opcji terapeutycznych w leczeniu przyczynowym choroby Gauchera. W Polsce w enzymatycznej terapii zastępczej choroby Gauchera dotychczas dostępny był jedynie preparat Cerezyme® (imigluceraza). Jednak, pomimo dużej skuteczności leczenia, część pacjentów nie osiąga wyznaczonych celów terapeutycznych, zwłaszcza w odniesieniu do zmian kostnych. Większy wybór opcji terapeutycznych dawałby możliwość uzyskania lepszych wyników leczenia przez tych pacjentów oraz pozwalałby na leczenie chorych, którzy nie mogą przyjmować imiglucerazy [3][8][20]. Ponadto problemy z dostawami odpowiedniej ilości preparatu Cerezyme®, które wystąpiły na przełomie 2009/2010 roku wskazują na konieczność wprowadzenia nowych preparatów w celu ochrony pacjentów przed potencjalnym przerwaniem terapii.



2.4. Komparatory

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania dla ocenianej interwencji (stosowanie welaglucerazy alfa) w leczeniu choroby Gauchera typu 1, w pierwszej kolejności brano pod uwagę stosowaną praktykę kliniczną oraz zalecenia światowych i krajowych grup ekspertów.

Za jedyny, odpowiedni komparator do porównania z preparatem VPRIV® (welagluceraza alfa) uznano preparat Cerezyme® (imigluceraza), który stanowi obecnie standard terapeutyczny w leczeniu choroby Gauchera w Polsce i jest jedynym lekiem stosowanym w enzymatycznej terapii zastępczej, finansowanym ze środków publicznych w naszym kraju [1][2].

W chwili obecnej (sierpień 2013 roku) imigluceraza jest finansowana ze środków publicznych (grupa limitowa: 1065.0, Imiglucerasum) w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego (programu zdrowotnego w rozumieniu przepisów ustawy z

dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, obejmującego technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu ustawy refundacyjnej). Refundowane jest leczenie pacjentów z 1. oraz 3. typem choroby Gauchera [31].

Na podstawie opinii ekspertów oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego [8] ustalono, że Cerezyme® podaje się co 2 tygodnie w postaci dożylnych infuzji. Na potrzeby modelowania uwzględniono dawkę średnią 30 j.m./kg m.c. oraz dawkę maksymalną 60 j.m./kg m.c.

2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne

W analizie klinicznej zostały ocenione efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające znaczną rolę w jednostce chorobowej.

Punkty końcowe w analizie klinicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punktami końcowymi potencjalnie podlegającymi ocenie w odniesieniu do skuteczności preparatu VPRIV® w leczeniu choroby Gauchera 1. typu będą efekty zdrowotne istotne z klinicznego punktu widzenia. Oceniano następujące punkty końcowe [7][9]:

- zmiany w stężeniu hemoglobiny,
- zmiany w liczbie płytek krwi,
- zmiany w rozmiarach śledziony i wątroby,
- porównanie biomarkerów: chitotriozydazy i chemokiny CCL18 (ang. *chemokine (C-C motif) ligand*),
- jakość życia pacjentów,
- profil bezpieczeństwa.

3. Metody

3.1. Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o istniejącą, aktualną i wiarygodną analizę efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonaną w Polsce [27].

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) [25].

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Zespół Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [27]. Analiza została wykonana z wykorzystaniem istniejącego modelu decyzyjnego, dostarczonego przez Podmiot odpowiedzialny, który został użyty do przygotowania analizy minimalizacji kosztów stosowania welagluceraży alfa (VPRIV®) w chorobie Gauchera typu 1 w innych krajach (powyższy model ekonomiczny adaptowano do warunków polskich).

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe [28][29][30].

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków zgodne 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.) [23].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna jest zgodna z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [25] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia (Dz.U.12.388) [35].

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych, podstawową perspektywą ekonomiczną niniejszej analizy jest perspektywa płatnika publicznego oraz płatnika. W rozważanej sytuacji koszty dla obu perspektyw są tożsame. Opracowanie nie uwzględnia perspektywy społecznej ponieważ nie jest możliwa ocena kosztów istotnych ze wspomnianej perspektywy.

3.3. Horyzont czasowy analizy

[REDACTED]

3.4. Technika analityczna

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej [27] wykazano, że welagluceraza alfa jest równie skuteczna klinicznie oraz bezpieczna w stosowaniu u dzieci i dorosłych, jak jej komparator, czyli imigluceraza, w leczeniu choroby Gauchera 1. typu. Welagluceraza alfa została przebadana w różnych dawkach wynoszących 15-60 jednostek/kg masy ciała, co może ułatwić dostosowanie dawek do indywidualnych potrzeb pacjentów. Jest również mniej immunogenna od imiglucerazy, co może ograniczyć aktywność preparatu oraz wywołać rzadziej reakcje nadwrażliwości u pacjentów.

W analizie klinicznej nie znaleziono podstaw do stwierdzenia jednoznacznie wyższej efektywności klinicznej welaglucerazy alfa wobec imiglucerazy w terapii choroby Gauchera typu 1. W opracowaniu przyjęto najbardziej konserwatywne założenie o braku istotnych różnic w efektywności klinicznej welaglucerazy alfa oraz imiglucerazy (jedyna statystycznie istotna różnica działa na korzyść welaglucerazy alfa), dlatego zaistniały warunki do przeprowadzenia **analizy minimalizacji kosztów**

dla stosowania preparatu welagluceraży alfa w leczeniu choroby Gauchera typu 1 w odniesieniu do stosowania imigluceraży, co jest zgodne z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (§5. Ust. 3. [35]).

Przy braku istotnych 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-użyteczności (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.

Z uwagi na fakt, że analiza kliniczna przeprowadzona dla preparatu VPRIV® [27] nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (imigluceraza, preparat Cerezyme®), analiza ekonomiczna zawiera (§ 5, ust. 6, pkt 1, 2 [35]):

- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów ją stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość lub liczba lat życia – współczynnik CUR (ang. *cost-utility ratio*; współczynnik kosztów-użyteczności) albo CER (ang. *cost-effectiveness ratio*; współczynnik kosztów-efektywności),
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów ją stosujących, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość lub liczba lat życia.

W przypadku braku różnic w efektywności klinicznej porównanie wskaźników CUR albo CER sprowadza się do porównania kosztów.

Ze względu na taką samą wartość mianownika ilorazu kosztów-efektywności/ilorazu kosztów-użyteczności dla poszczególnych interwencji (przy zakładanej takiej samej skuteczności klinicznej wyniki zdrowotne, tj. lata życia lub lata życia skorygowane o jakość są nieistotnie różne), cena zbytu

netto o której mowa w §5 ust 6 pkt 3 będzie taka sama jak najniższa z cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [35]. Przyjęta technika analityczna zgodna jest z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia [35] oraz jest poprawna w odniesieniu do wyników badań eksperymentalnych i opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej oraz opublikowanych analiz ekonomicznych odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego medycznych baz danych [27][32][33][34].

3.5. Ocena wyników zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [27].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności klinicznej wnioskowanej technologii przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym [27] (por. rozdział 3.5.1).

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych źródeł informacji określono jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.5.2).

3.5.1. Efektywność kliniczna zastosowania porównywanych interwencji

Analiza kliniczna opiera się na 1 międzynarodowym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie HGT-GCB-039 porównującym bezpośrednio welaglucerazę alfa z imiglucerazą [40], w ramach którego analizowano:

- zmianę stężenia hemoglobiny w wyniku zastosowania terapii – pierwszorzędny punkt końcowy,
- zmianę liczby płytek krwi,
- względną zmianę masy wątroby i śledziony,
- zmianę aktywności/stężenia chitotriozydazy i chemokiny CCL18,
- wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych,
- immunogenność analizowanych preparatów.

Szczegółowe dane przedstawia tabela numer 1.

Tabela 1. Szczegółowe dane porównujące welaglucerażę alfa z imiglucerażą [27].

Parametr	Welagluceraża alfa	Imigluceraża	Wartość p dla różnicy między grupami
Zmiana stężenia hemoglobiny; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	+ 1,624 ± 0,223 [-0,2; 3,6]	+ 1,488 ± 0,281 [-0,6; 3,5]	p>0,05
Zmiana liczby płytek krwi; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	+ 108 ± 17 [20; 271]	+ 146,7 ± 23 [32; 314]	p>0,05
Zmiana względnej masy wątroby; średnia ± SE [zakres: Min., Max.]	-1,24 ± 0,3 [-6,5; 0,1]	-1,17 ± 0,2 [-2,4; 0,4]	p>0,05
Zmiana względnej masy śledziony; średnia ± SE [zakres]	-1,86 ± 0,42 [-3,8; -0,6]	-1,94 ± 0,97 [-5,5; -0,1]	p>0,05
Średnia zmiana stężenia chitotriozydazy względem wartości wyjściowych	-27 622	-28 691	p>0,05
Zmiana stężenia chemokiny CCL18 względem wartości wyjściowych (średnia procentowa redukcja)	-967	-1 113	p>0,05
Odpowiedź na leczenie	16 (92,9%)	17 (100%)	p>0,05
Co najmniej 1 działanie niepożądane	16 (94,1%)	16 (94,1%)	p>0,05
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem	8 (47,1%)	6 (35,3%)	p>0,05
Co najmniej 1 działanie niepożądane związane z podaniem infuzji dożylniej	5 (29,4%)	4 (23,5%)	p>0,05
Działania niepożądane o ciężkim nasileniu	2 (11,8%)	2 (11,8%)	p>0,05
Działania niepożądane zagrażające życiu	1 (5,9%)	0 (0,0%)	p>0,05
Ciężkie działania niepożądane	3 (17,65%)	2 (11,76%)	p>0,05

Ciężka trombocytopenia	1 (5,88%)	1 (5,88%)	p>0,05
Infekcje i zakażenia (sepsa)	0 (0,00%)	1 (5,88%)	p>0,05
Epizod uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Alergiczne zapalenie skóry	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Suchość oka	1 (5,88%)	0 (0,0%)	p>0,05
Wymioty	1 (5,88%)	0 (0,0%)	p>0,05
Nudności	1 (5,88%)	0 (0,0%)	p>0,05
Wzrost temperatury ciała	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Obrzęki obwodowe	1 (5,88%)	0 (0,0%)	p>0,05
Dreszcze	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Obrzęk twarzy	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Uczucie zimna	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Uczucie gorąca	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Nadwrażliwość	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Wzrost skurczowego ciśnienia krwi	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Zmniejszenie saturacji krwi	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Wydłużenie czasu protrombinowego	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Bóle stawów	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Bóle kończyn	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Zapalenie stawów	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Bóle głowy	2 (11,76%)	2 (11,76%)	p>0,05
Parestezje	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05

Bole miednicy	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Pokrzywka	2 (11,76%)	0 (0,00%)	p>0,05
Świąd	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Alergiczne zapalenie skóry	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Liszaj płaski	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Wysypka	1 (5,88%)	0 (0,00%)	p>0,05
Hipotensja	1 (5,88%)	1 (5,88%)	p>0,05
Uderzenia gorąca	0 (0,0%)	1 (5,88%)	p>0,05
Obecność przeciwciał przeciw welaglucerażom alfa/imiglucerażom w surowicy krwi	0/17 (0%)	4/17 (23,5%)	p<0,05

Jedynie obecność przeciwciał różnicowała grupę leczoną welaglucerażą alfa od grupy leczonej imiglucerażą ze statystyczną istotnością ($p < 0,05$). U żadnego pacjenta leczonego welaglucerażą alfa w ramach rozważanego badania klinicznego nie stwierdzono obecności przeciwciał. W grupie kontrolnej leczonej imiglucerażą stwierdzono obecność przeciwciał u 4 pacjentów (na 17).

3.5.2. Jakość życia pacjentów 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 [36], zasoby G³ównej 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 jakości życia pacjenta z **chorobą Gauchera**. Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjenta poddawanego terapii porównywanymi technologiami (jeżeli możliwe z oceną wpływu działań niepożądanych na jakość życia).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (chorzy z chorobą Gauchera typu I),
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich, syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub syntezy ilościowej,
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (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 interwencję), 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 oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012*).

Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny dotyczący jakości życia pacjentów z chorobą Gauchera typu I [16], przeprowadzony w 2006 roku. W związku z powyższym zastosowano ograniczenie do roku publikacji od 2006[36].

W przypadku dostępu do danych bezpośrednich (*Health Utility Index*, HUI, *Time-trade-off*, TTO) nie rozważano konwersji metod pośrednich do wagi użyteczności.

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

Tabela 2. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych w celu identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 01.08.2013).

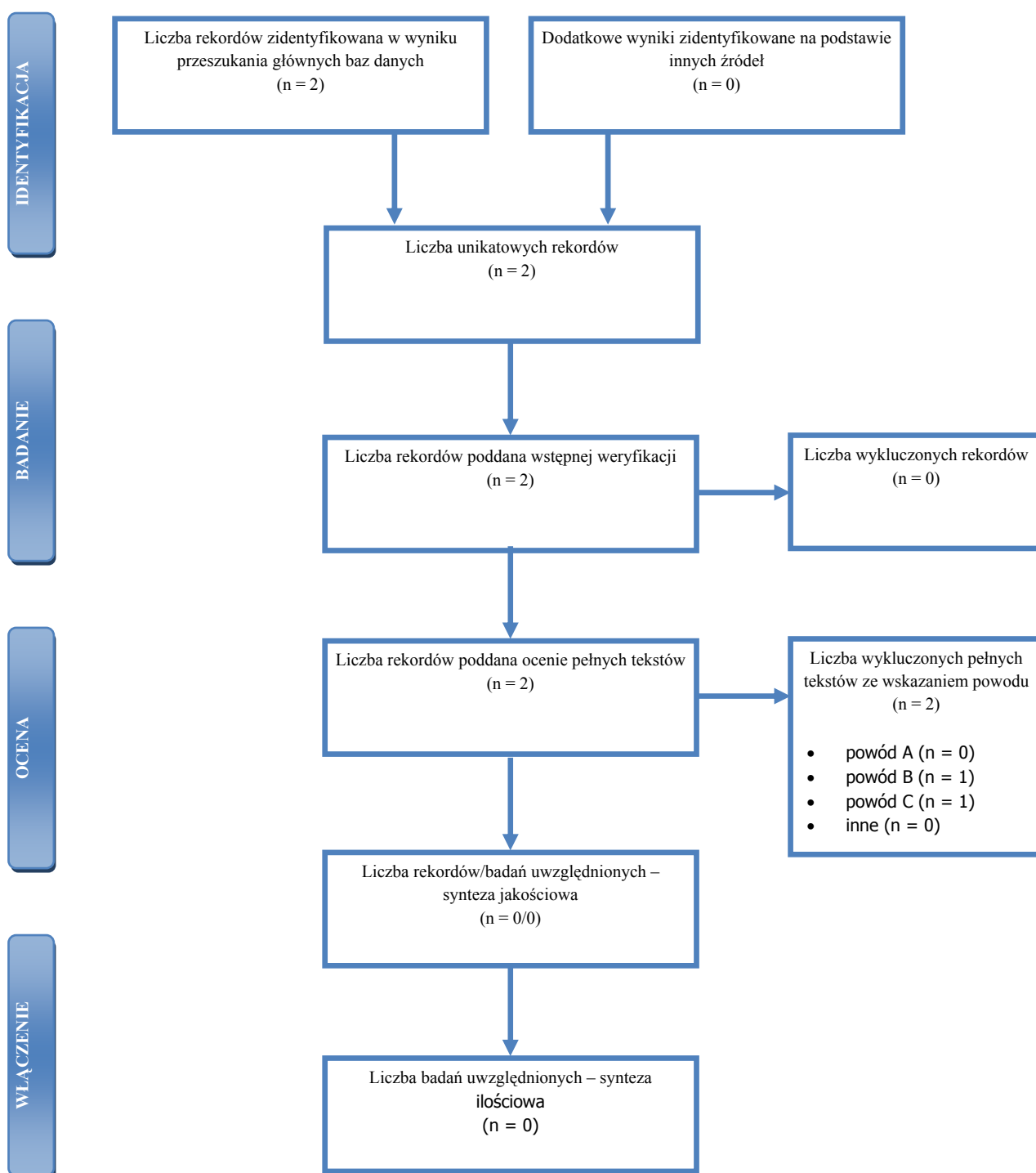
	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
#1	<u>Wskazanie</u> <i>(Gaucher's disease) OR (Gaucher's disease type 1) OR (GBA mutation) OR gaucher OR (gaucher AND disease) OR (gauchers AND disease AND type AND 1)</i>	5 508	5 819
#2	<u>Interwencja</u> <i>(imiglucerase OR velaglucerase alfa) OR (Cerezyme OR VPRIV) OR (GA-GCB) OR (Gene activated Human Beta-glucoocerebrosidase) OR (Human Beta-glucoocerebrosidase)</i>	1 732	1 015
#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>	254 293	478 280
#4	#1 AND #2 AND #3	55	99
#5	<u>Metoda pomiaru (opcjonalnie)</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 sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	66 745	3 535
#6	#5 AND #6	8	0
#7	#1 AND #2 AND #3 (data publikacji: 2006-2013)	2	0

Kwerendy	Wynik	
	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
Suma rekordów	2 + 0 = 2	
Liczba unikatowych rekordów:	2 + 0 = 2	
Dodatkowe Źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [36][36] oraz Cochrane Library (tylko: <i>Technology Assessments</i> i <i>Economic Evaluations</i>) dla skądowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:	0	
Wyniki przeszukania Główniej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012) dla haseł: „łożek - - wszystkie modyfikatory” lub „gruczołak - - wszystkie modyfikatory” połączonych z hasłem pomocniczym „jako życie - - wszystkie modyfikatory”	0	
Summaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:	2 + 0 + 0 + 0 = 2	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:	2 + 0 + 0 + 0 = 2	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):	2 + 0 + 0 + 0 = 2	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	summarycznie**:	2 + 0 + 0 + 0 = 2
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):	0
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku	1

Kwerendy	Wynik	
	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)\$
możliwooci ich ekstrakcji (powód B):		
z powodu nieprawid³owej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	1	
inne:	0	
Liczba rekordów (badañ) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:	<u>0 + 0 + 0 + 0 = 0</u>	

\$ Also search as free text;

* Przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń i pełnych tekstów;



Rysunek 1. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz danych zidentyfikowano jeden przegląd dotyczący jakości życia pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. [16][36], przeprowadzony w 2006 roku.

Nie odnaleziono innych badań, opublikowanych po ukazaniu się przeglądu, które mogłyby posłużyć do oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu [16].

Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu [16].

Referencja	Typ badania	Kwestionariusz	Respondenci/ pacjenci (liczba)	Wyniki	Uwagi
Clarke [39]	Pierwotne badanie	TTO, SG	Trzy grupy osób oceniały użyteczność życia pacjentów z chorobą Gauchera: zdrowe osoby dorosłe (39), osoby z chorobą przewlekłą (38), osoby z chorobą Gauchera (32)	Pacjenci z chorobą Gauchera (TTO): 0,86 (0,8-0,87)	Użyteczność oceniana dla trzech hipotetycznych grup osób z chorobą Gauchera: 10-letni chory z bezbolesnym powiększeniem wątroby i śledziony oraz trombocytopenią (1), 40-letni chory z problemami kostnymi (łagodny ból kończyn, ale wymagający farmakoterapii przeciwbólowej) (2), 18-letni chory z bardzo dużą wątrobą i śledzioną oraz anemią (3). Uwzględniono wartość średnią użyteczności dla trzech powyższych grup.
Masek [37]	Badanie prospektywne (finansowane przez Genzyme)	SF-36	Dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1. (25)	<p><u>Przed rozpoczęciem terapii:</u> 42 (żywołność), 70,6 (funkcje społeczne), 67 (funkcje fizyczne), 51 (ogólne zdrowie), 65 (zdrowie psychiczne)</p> <p><u>Po 2 latach terapii:</u> 56 (żywołność), 87 (funkcje społeczne), 77 (funkcje fizyczne), 59 (ogólne zdrowie), 74 (zdrowie psychiczne)</p>	Wzrost użyteczności w wymienionych obszarach był istotny statystycznie.
Hayes [41]	Pierwotne badanie	Bezpośredni wywiad z pacjentem (i	Pacjenci z chorobą Gauchera (16), opiekunowie (13)	Brak danych	Zadawano pytania o wpływ choroby na jakość życia w zakresie aktywności fizycznej, życia społecznego oraz zdrowia

		opiekunem)			emocjonalnego.
Pastores [42]	Kwestionariusz epidemiologiczny mający na celu identyfikację neurologicznych objawów choroby Gauchera	SSI, SF-36	Pacjenci z chorobą Gauchera typu 1. poddani rutynowej enzymatycznej terapii zastępczej (55)	Średnie SSI = 6,3 (3-12) Średnia wartość SF-36 była zbliżona do wartości w ogólnej populacji amerykańskiej; wyjątek stanowił ból ciała oraz zdrowie psychiczne.	Z uwagi na innych główny cel badania, w badaniu brak jest szczegółowych danych odnośnie jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Wykazano natomiast pozytywny wpływ enzymatycznej terapii zastępczej na jakość życia pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. w porównaniu z brakiem leczenia.
Damiano [38]	Badanie retrospektywne	SF-36	Pacjenci powyżej 14. roku życia z chorobą Gauchera podani enzymatycznej terapii zastępczej (od przynajmniej miesiąca) (212).	Jakość życia pacjentów z analizowanej populacji w porównaniu z ogólną populacją amerykańską była gorsza w obszarze: funkcji fizycznych, ograniczenie ról z uwagi na problemy fizyczne, ból ciała, ogólne zdrowie, żywotność.	U pacjentów poddanych enzymatycznej terapii zastępczej odnotowane poprawę samopoczucia tym wyższą im dłuższa była terapia.

W ramach przeglądu [16] zidentyfikowano jedno badanie, w którym oceniano jakość życia pacjentów metodą TTO (ang. *time trade-off*) [39]. W pozostałych badaniach wykorzystano kwestionariusz SF-36 do oceny jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględnienie wyników dotyczących jakości życia określonych na podstawie kwestionariusza SF-36 wymaga konwersji, co wiąże się z niepewnością odnośnie otrzymanych wyników. Za najbardziej wiarygodne wyniki uznano wartości otrzymane metodą TTO i zostały one uwzględnione w analizie.

Wyniki badania [39] wskazały na średnią użyteczność w populacji pacjentów z chorobą Gauchera równą 0,86 (0,8-0,87).

3.6. Ocena kosztów

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowanie kosztów porównywanych interwencji terapeutycznych z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie czasowym analizy wynoszącym 13 lat, w warunkach polskich. [REDACTED]

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (w niniejszej analizie tożsamej z perspektywą płatnika). Wszystkie zaprezentowane koszty mają charakter kosztów ogólnych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnym Zarządzeniu Prezesa NFZ [10], w Informatorze o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia [26] oraz Obwieszczeniu Ministra Zdrowia [31].

3.6.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu

W ramach opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii). Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy płatnika publicznego (nie zidentyfikowano żadnych kosztów z perspektywy pacjenta).

Zidentyfikowano koszty należące wyłącznie do kosztów bezpośrednich medycznych.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- koszty terapii z wykorzystaniem imigluceraży (Cerezyme®) i welagluceraży alfa (VPRIV®) stosowanych w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii),
- koszty podawania imigluceraży (Cerezyme®) i welagluceraży alfa (VPRIV®) stosowanych w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii),
- koszty diagnostyki w chorobie Gauchera typu 1 (bez neuropatii),
- koszt hospitalizacji związanej z monitorowaniem stanu pacjenta.

Z uwagi na wyniki analizy efektywności klinicznej dla welagluceraży alfa przeprowadzonej przez Zespół Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [27] pominięto koszty działań niepożądanych (brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa imigluceraży i welagluceraży alfa). Założono, że koszty związane z większą immunogennością imigluceraży w stosunku do welagluceraży alfa u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) będą na poziomie nieistotnym z punktu widzenia całościowych kosztów długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii).

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. Koszty substancji czynnych w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii)

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text block]

Tabela 10. Wycena punktowa typów świadczeń szpitalnych oraz koszt punktu w lecznictwie szpitalnym.

Kategoria	Wartość
Wycena punktowa hospitalizacji związanej z wykonaniem programu, kod: 5.08.07.0000001	9 pkt
Wycena punktowa hospitalizacji związanej z wykonywaniem programu u dzieci, kod: 5.08.07.0000002	10 pkt
Wycena punktowa hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonywaniem programu, kod: 5.08.07.0000003	9 pkt.
Wycena punktowa przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu, kod: 5.08.07.0000004	2 pkt
Koszt punktu w lecznictwie szpitalnym	52 zł

Na podstawie powyższych danych oszacowano roczny koszt podawania welagluceraży alfa lub imigluceraży w terapii choroby Gauchera typu 1.

Tabela 11. Roczny koszt podawania welagluceraży alfa lub imigluceraży w terapii choroby Gauchera typu 1.

	Welagluceraża alfa	Imigluceraża
Średni roczny koszt hospitalizacji w celu podania leku w terapii choroby Gauchera typu 1	12 168,00 zł (26 hosp. * 9 pkt/hosp. * 52 zł/pkt.)	12 168,00 zł (26 hosp. * 9 pkt/hosp. * 52 zł/pkt.)

3.6.4. Koszt diagnostyki w choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii)

Diagnostyka stanu pacjenta z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) jest rozliczana w ramach rocznego ryczałtu za świadczenie: diagnostyka w programie "Leczenie choroby Gauchera", kod: 5.08.08.0000030 ([10]).

Tabela 12. Koszt diagnostyki choroby Gauchera.

Kategoria	Wartość
Diagnostyka w programie "Leczenie choroby Gauchera", kod: 5.08.06.0000030	27 pkt. [10]
Roczny koszt diagnostyki pacjenta z chorobą Gauchera typu 1	1 404,00 zł (27 pkt.*52 zł) [26]

3.6.5. Koszt wizyt monitorujących w chorobie Gauchera typu 1 (bez neuropatii)

Na podstawie informacji od eksperta wiadomo, że rocznie pacjent poddawany jest 2 hospitalizacjom związanym z monitorowaniem stanu zdrowia, rozliczanym w ramach świadczeń: Hospitalizacja związana z wykonaniem programu, kod: 5.08.07.0000001, wycena: 9 pkt lub Hospitalizacja związana z wykonywaniem programu u dzieci, kod: 5.08.07.0000002, wycena 10 pkt w zależności od wieku pacjenta (por. Tabela 10, [10]).

Tabela 13. Koszt wizyt monitorujących [10], [26].

Kategoria	Wartość
Roczny koszt wizyt monitorujących dla pacjenta dorosłego	936,00 zł (2 hosp. * 9 pkt/hosp. * 52 zł/pkt)
Roczny koszt wizyt monitorujących dla pacjenta nieletniego	1 040,00 zł (2 hosp. * 10 pkt/hosp. * 52 zł/pkt)

3.7. Dyskontowanie

Ze względu na horyzont obserwacji przekraczający okres 1 roku dyskontowano wszystkie koszty i efekty pojawiające się po upływie 1 roku od rozpoczęcia leczenia, będące konsekwencją zastosowania analizowanych schematów terapeutycznych. Procedura dyskontowania pozwala określić obecną wartość ponoszonych w przyszłości kosztów lub odnoszonych w przyszłości korzyści ekonomicznych. Opiera się na założeniu, że w przyszłości pieniądź ma mniejszą wartość niż obecnie (ekonomiczna zasada preferencji czasowych). Aby możliwe było porównanie kosztów i wyników analizowanych interwencji, należy sprowadzić je do wspólnego punktu w czasie (najczęściej jest to teraźniejszość) poprzez dyskontowanie.

Aby przeprowadzić dyskontowanie, konieczne jest określenie wysokości stopy dyskontowej oraz okresu (liczby lat), dla którego zostanie ono przeprowadzone:



gdzie:

PV – wartość kosztu w chwili obecnej,

FC – wielkość nakładów finansowych w danym momencie w przyszłości,

r – stopa dyskontowa,

n – liczba lat, dla których przeprowadza się dyskontowanie.

Stopę dyskontową przyjęto na poziomie 5% w stosunku rocznym dla kosztów oraz 3,5% w stosunku rocznym dla efektów zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [25]. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki analizy minimalizacji kosztów stopy dyskontowej kosztów na poziomie 0% oraz 10% oraz stopy dyskontowej efektów na poziomie 0% do 5%.

3.8. 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. [REDACTED]

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości dla wpływu parametrów niepewnych na wnioskowanie z niniejszej analizy.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości badano zmienność parametrów takich, jak:

- średnia waga pacjentów małych (poniżej 18 lat) w zakresie 30 kg – 50 kg,
- średnia waga pacjentów dorosłych (powyżej 18 lat) w zakresie 70 kg – 85 kg.

Zakres niepewności parametrów badanych przedstawiono w rozdziale 3.9.

W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono wartości użyteczności, gdyż zmiana powyższego parametru nie wpływa na wyniki w postaci kosztu inkrementalnego, kosztu całkowitego oraz ceny progowej.

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości rozpatrywano scenariusze:

- maksymalny – wszystkie parametry niepewne przyjmują wartości z górnej granicy przedziału (za wyjątkiem stopy dyskontowej),
- minimalny - wszystkie parametry niepewne przyjmują wartości z dolnej granicy przedziału (za wyjątkiem stopy dyskontowej),
- zakładający podawanie preparatu VPRIV w ramach świadczenia: Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu, kod: 5.08.07.0000004, wycena: 2 pkt.,
- przedstawiający sytuację, gdy odsetki pacjentów dorosłych oraz nieletnich przyjmujących określone dawki (30 j.m. albo 60 j.m.) preparatu VPRIV® zostały przyjęta na poziomie analogicznych odsetków dla preparatu Cerezyme®,

-
- przedstawiający sytuację, gdy odsetki pacjentów dorosłych oraz nieletnich przyjmujących określone dawki (30 j.m. albo 60 j.m.) preparatu VPRIV[®] oraz Cerezyme[®] zostały uśrednione i przyjęte dla obu preparatów,
 - przedstawiający sytuację, gdy ceny preparatów będą obliczane za zasadach obowiązujących obecnie (sierpień 2013), tj. marża hurtowa w wysokości 6%,
 - przedstawiające wyniki analizy dla skrajnych wartości stóp dyskontowych 0% - 10% dla kosztów oraz 0% - 5% dla efektów.

Dodatkowo przedstawiono:

- zależność średniego ważonego kosztu inkrementalnego od horyzontu analizy,
- kalkulacje mające na celu wyznaczenie progowych wag pacjentów nieletnich i dorosłych,
- całkowite, roczne koszty terapii w roku 2013 i 2014,
- całkowite zdyskontowane koszty w maksymalnym horyzoncie analizy równym 60 lat.

3.9. Podsumowanie

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowanie kosztów porównywanych interwencji terapeutycznych z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie czasowym analizy wynoszącym 13 lat w warunkach polskich.

Poniżej przedstawiono parametry, które zostały wykorzystane do oszacowania kosztów w analizie minimalizacji kosztów.

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

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

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

3.10. Przedstawienie wyników analizy ekonomicznej

Tabela 15. Zgodność wyników analizy ekonomicznej z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia [35].

Nr	Pytanie	Komentarz	Odwwołanie
§ 5. ust 2. pkt 1	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii	Ze względu na przyjętą technikę analityczną (minimalizacja kosztów) jako podstawowy wynik analizy ekonomicznej przedstawiono koszty. Dodatkowo oszacowano lata życia i zaprezentowano ocenę wyników zdrowotnych uzyskaną na podstawie analizy klinicznej [27].	[Tabela 1] [Tabela 17] [Tabela 19]
§ 5. ust 2. pkt 2	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Ze względu na przyjętą technikę analityczną (minimalizacja kosztów) jako wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono tylko koszty.	brak
§ 5. ust 2. pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2	Ze względu na przyjętą technikę analityczną (minimalizacja kosztów) jako wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono tylko koszty.	brak
§ 5. ust 2. pkt 4	oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy	Ze względu na przyjętą technikę analityczną (minimalizacja kosztów) nie przedstawiono kosztu uzyskania dodatkowego roku życia ani kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.	brak
§ 5. ust 2. pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3		[Tabela 14]
§ 5. ust 2. pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3		Strona[20] Strona[23]

§ 5. ust 3	w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3		[Tabela 17] [Tabela 19]
§ 5. ust 4	przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3		[Tabela 17] [Tabela 19]
§ 5. ust 6 pkt 1	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość lub liczba lat życia		[Tabela 16] [Tabela 18]
§ 5. ust 6 pkt 2	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość lub liczba lat życia		[Tabela 16] [Tabela 18]
§ 5. ust 6 pkt 3	Kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2	Zakładając taki sam efekt zdrowotny mianowniki we współczynniku CER/CUR są takie same dla porównywanych interwencji. W związku z powyższym cena progowa, przy której zrównują się współczynniki CER/CUR porównywanych interwencji jest ceną progową, przy której zrównują się całkowite koszty stosowania rozważanych preparatów (koszty inkrementalne równe zero)	brak
§ 5. ust 9 pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5		[Tabela 14]

§ 5. ust 9 pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1		[Tabela 14]
	brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie		[Tabela 14]
§ 5. ust 9 pkt 2	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej		[Tabela 22] [Tabela 23] [Tabela 24] [Tabela 25] [Tabela 26] [Tabela 27] [Tabela 28] [Tabela 29] [Tabela 42] [Tabela 43] [Tabela 44] [Tabela 45] [Tabela 46] [Tabela 47] [Tabela 48] [Tabela 49]
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Ze względu na przyjętą technikę analityczną (minimalizacja kosztów) jako wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono tylko koszty.	brak
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Ze względu na przyjętą technikę analityczną (minimalizacja kosztów) jako wyniki analizy ekonomicznej przedstawiono tylko koszty.	brak
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Ze względu na użytą technikę analityczną (minimalizacja kosztów) progowe ceny zbytu netto oznaczają zrównanie się kosztów stosowania rozważanej interwencji z komparatorem.	[Tabela 28] [Tabela 29] [Tabela 48] [Tabela 49]

4. Wyniki analizy

Podstawowym celem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania welagluceraży alfa (VPRIV®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jej stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w odniesieniu do stosowania imigluceraży (Cerezyme®) w ww. wskazaniu w warunkach polskich.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby	Opis choroby
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
[REDACTED]	-204 583,51 zł	-409 167,01 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-233 809,72 zł	-1 131 176,30 zł
[REDACTED]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-102 291,75 zł	-204 583,51 zł	-244 769,55 zł	-1 133 368,27 zł

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
[REDACTED]	-248 422,83 zł	-496 845,66 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-266 689,21 zł	-1 212 827,04 zł
[REDACTED]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-146 131,08 zł	-292 262,15 zł	-277 649,04 zł	-1 440 243,53 zł

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

	-248 422,83 zł	-496 845,66 zł	-146 131,08 zł	-292 262,15 zł	295 915,43 zł	-1 485 605,05 zł
	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 326,52 zł
	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł
	-204 583,51 zł	-409 167,01 zł	-87 678,65 zł	-175 357,29 zł	219 196,61 zł	-994 787,30 zł

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



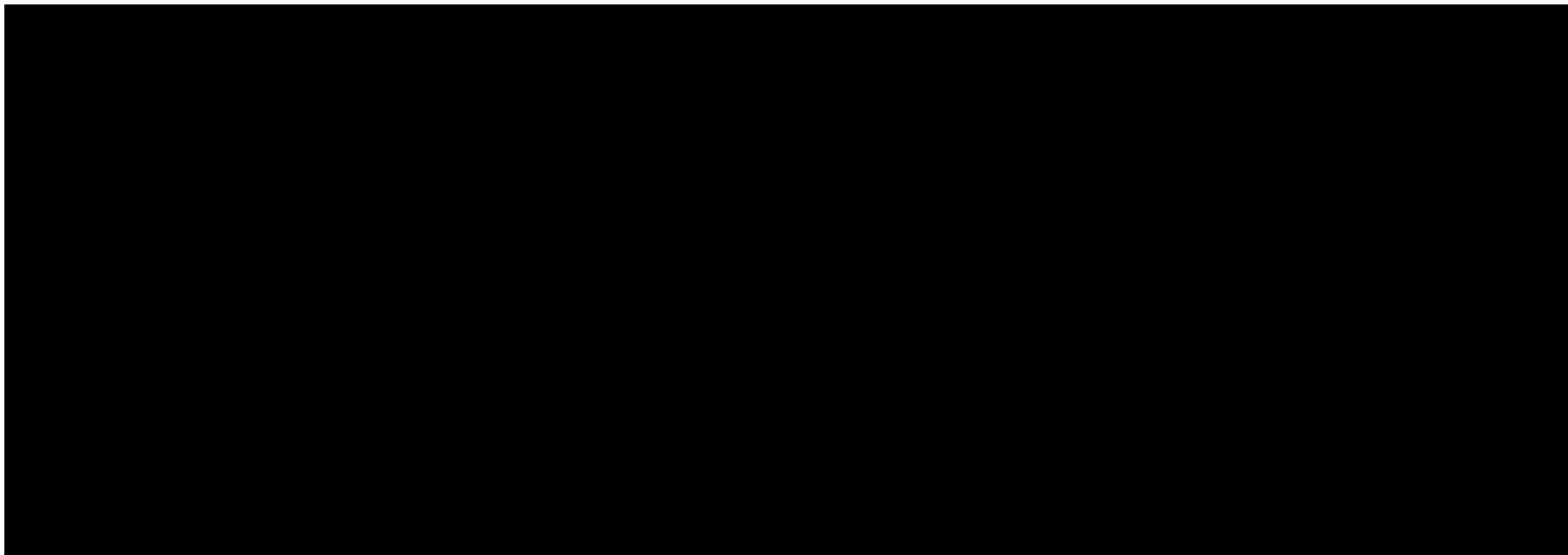
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 263,67 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





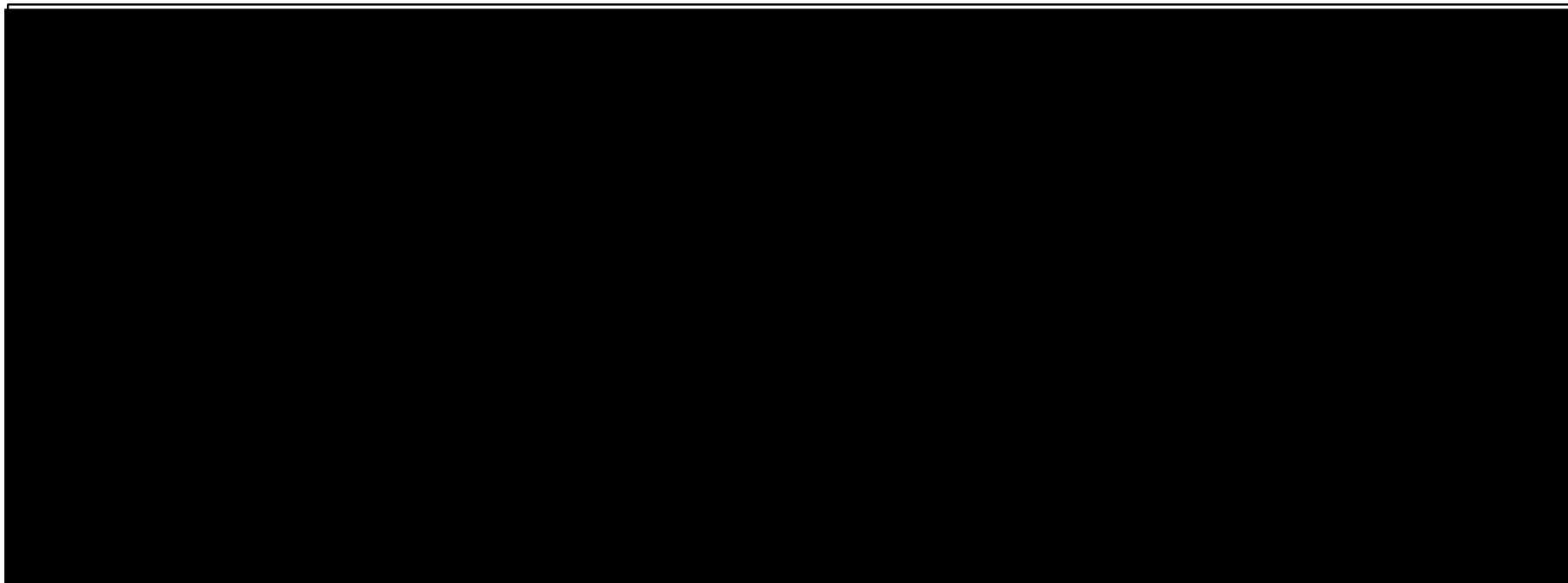
[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]



[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	7 284,89 zł
[Redacted]						
[Redacted]	-317 413,46 zł	-541 481,11 zł	-200 508,60 zł	-307 671,39 zł	-341 768,64 zł	-1 260 811,33 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	6 755,82 zł	6 727,91 zł	6 816,72 zł	6 758,36 zł	6 750,35 zł	7 342,37 zł
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-236 610,57 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	7 284,89 zł
[Redacted]						
[Redacted]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-227 112,05 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego dla stosowania welaglucerazy alfa (VPRIV®) w leczeniu choroby Gauchera typu 1 w Polsce.



	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł
--	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

[Redacted content]

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł
[Redacted]						
[Redacted]	-295 326,49 zł	-590 652,97 zł	-141 243,10 zł	-282 486,20 zł	-327 427,19 zł	-1 538 747,29 zł
[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł

	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł
	-177 506,93 zł	-355 013,87 zł	-84 894,62 zł	-169 789,24 zł	-196 801,17 zł	-924 869,01 zł
	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł
[Redacted]						
[Redacted]	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł

	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł
	-224 067,65 zł	-448 135,30 zł	-107 162,79 zł	-214 325,58 zł	-248 422,83 zł	-1 167 465,52 zł
	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	5 700,00 zł	7 284,89 zł

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[REDACTED]							
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		-22 933,30 zł	-45 866,60 zł	-10 968,10 zł	-21 936,20 zł	-25 426,05 zł	-119 492,00 zł

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

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



		-22 718,02 zł	-45 436,04 zł	-10 865,14 zł	-21 730,28 zł	-25 187,37 zł	-118 365,76 zł

[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]	-451 525,89 zł	-903 051,78 zł	-215 947,17 zł	-431 894,33 zł	-500 604,79 zł	-2 352 597,13 zł
[REDACTED]	[REDACTED]	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	6 700,00 zł	7 284,89 zł

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
[REDACTED]	-505 321,26 zł	-1 010 642,52 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-577 510,01 zł	-1 433 891,77 zł
[REDACTED]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-252 660,63 zł	-505 321,26 zł	-604 580,79 zł	-1 448 256,46 zł

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
[REDACTED]	-613 604,39 zł	-1 227 208,78 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-658 722,36 zł	-1 555 014,34 zł
[REDACTED]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-360 943,76 zł	-721 887,52 zł	-685 793,14 zł	-1 803 464,57 zł

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

	-613 604,39 zł	-1 227 208,78 zł	-360 943,76 zł	-721 887,52 zł	-730 911,11 zł	-1 870 754,89 zł
	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	7 553,30 zł
	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	7 510,43 zł
	-505 321,26 zł	-1 010 642,52 zł	-216 566,25 zł	-433 132,51 zł	-541 415,64 zł	-1 276 021,50 zł

4.4. Wyniki analizy wrażliwości

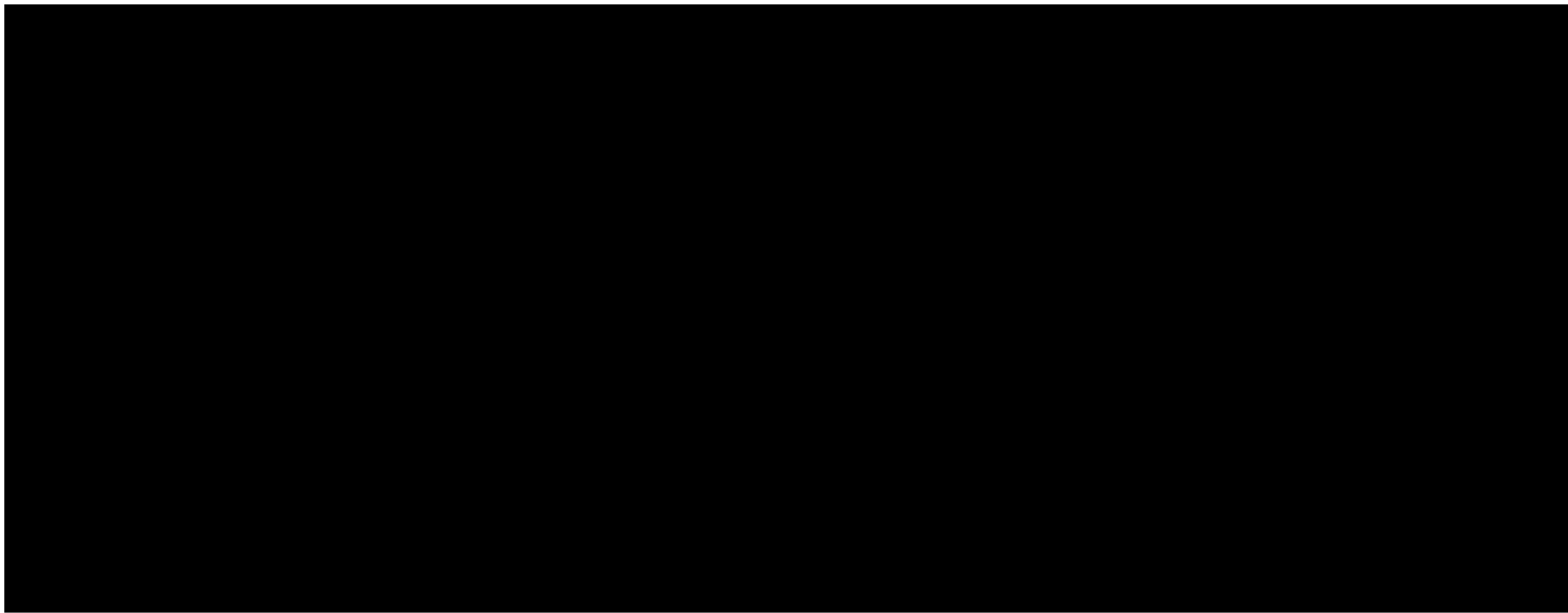


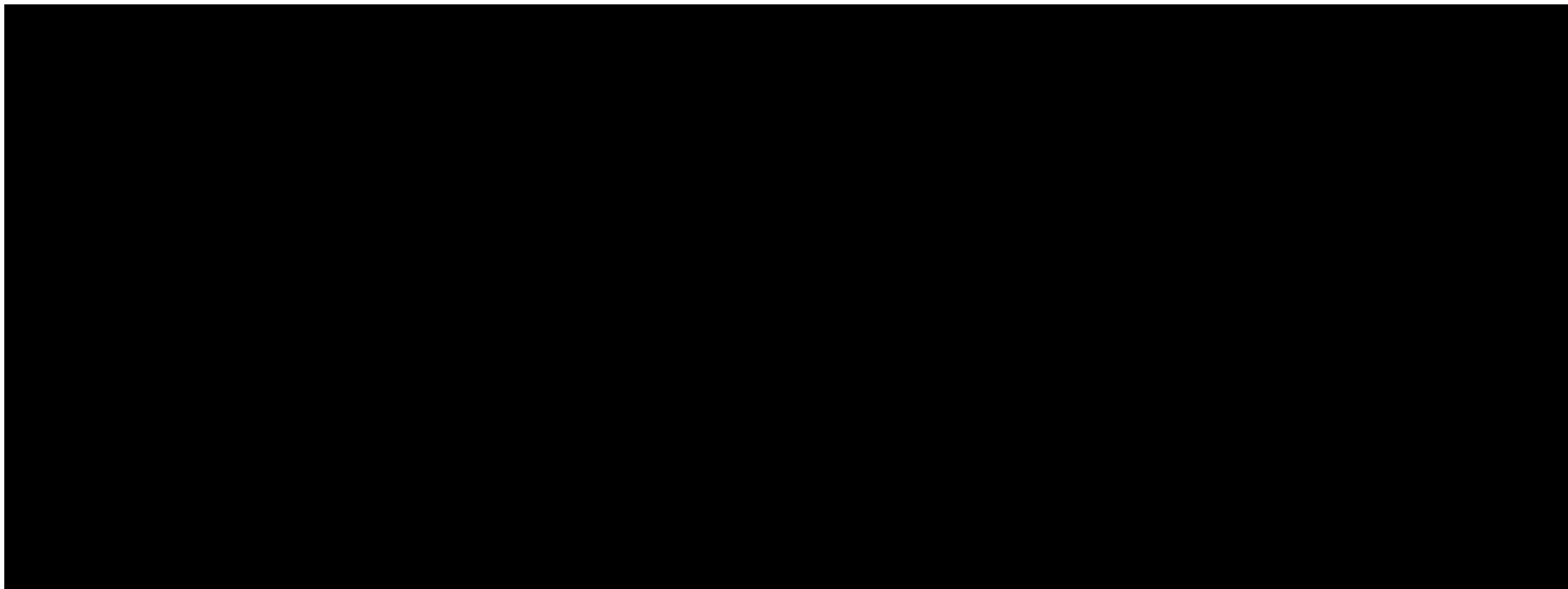
	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	7 488,59 zł
--	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]





[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[Redacted header text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł
[Redacted]						
[Redacted]	-646 792,91 zł	-1 200 240,00 zł	-358 037,90 zł	-622 729,99 zł	-706 950,20 zł	-1 581 069,84 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	6 964,77 zł	6 935,99 zł	7 027,55 zł	6 967,38 zł	6 959,12 zł	7 569,69 zł

[Redacted footer text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-584 794,72 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,43 zł

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	7 510,43 zł
[Redacted]						
[Redacted]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-561 333,38 zł
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,22 zł	5 907,44 zł
--	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

[Redacted content]



[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł
[REDACTED]						
[REDACTED]	-558 718,02 zł	-1 117 436,04 zł	-267 212,97 zł	-534 425,93 zł	-619 448,24 zł	-1 501 889,33 zł
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł
	-729 456,42 zł	-1 458 912,84 zł	-348 870,46 zł	-697 740,92 zł	-808 745,16 zł	-1 960 855,61 zł
	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł

	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł
	-438 442,13 zł	-876 884,26 zł	-209 689,71 zł	-419 379,43 zł	-486 098,88 zł	-1 178 578,58 zł
	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł
	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł

	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł
	-553 447,09 zł	-1 106 894,19 zł	-264 692,09 zł	-529 384,18 zł	-613 604,39 zł	-1 487 724,03 zł
	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[REDACTED]							
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		-56 645,97 zł	-113 291,94 zł	-27 091,55 zł	-54 183,10 zł	-62 803,14 zł	-152 233,60 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4.4. Wyniki analizy wrażliwości



[REDACTED]	56 112,61 zł	-112 225,22 zł	26 836,47 zł	-53 672,93 zł	62 211,81 zł	-150 798,44 zł
------------	--------------	----------------	--------------	---------------	--------------	----------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

		-1 115 268,95 zł	-2 230 537,90 zł	-533 389,50 zł	-1 066 779,00 zł	-1 236 493,84 zł	-2 997 960,29 zł
		6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	6 907,22 zł	7 510,43 zł

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6. Walidacja wyników 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 zerowe i skrajne wartości wejściowe uzyskując oczekiwane wyniki; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. Walidacja konwergencji

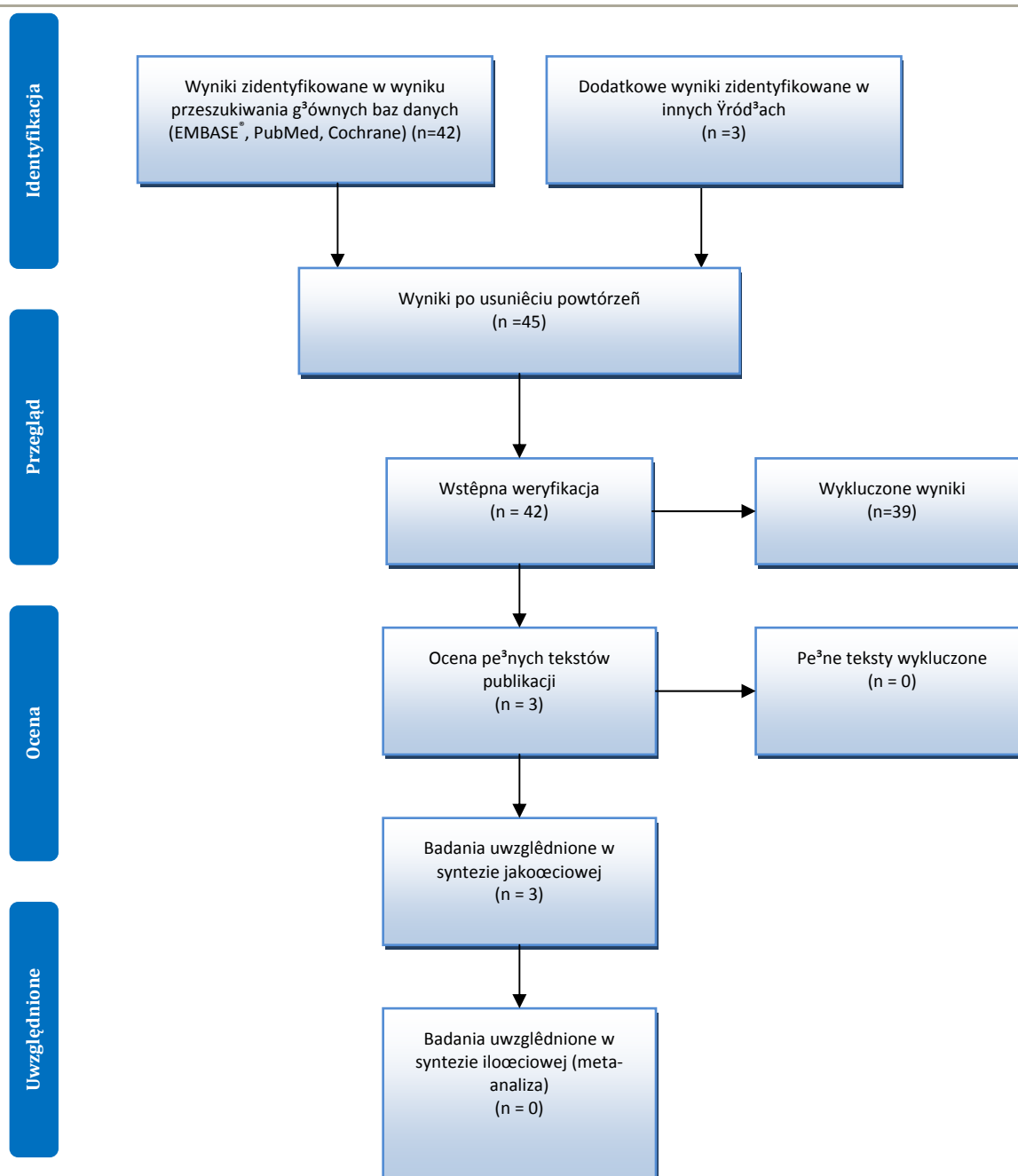
Mając na uwadze ograniczenia modelu, dla weryfikacji konwergencji zasadności wykorzystanych w niniejszym opracowaniu metod analitycznych, przeszukano medyczne bazy danych i serwisy internetowe (PubMed, Embase, Cochrane) w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Ostatnia aktualizacja przeglądu została przeprowadzona w dniu 5 sierpnia 2013 roku. Do analizy konwergencji użyte zostaną jedynie porównania ekonomiczne (z imiglucerażą jako komparatorem), raporty z takich porównań oraz rekomendacje narodowych agencji. Wszystkie dokumenty, które nie spełniają żadnego z wymienionych warunków zostaną wykluczone z analizy konwergencji.

Tabela 62. Opis słów kluczowych oraz deskryptorów użytych do przeszukania baz danych.

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	Wynik (05-08-2013)		
		Embase (bez MEDLINE) ¹	Cochrane ^{2*}	PubMed ³
#1	(imiglucerase OR velaglucerase alfa) OR (Cerezyme OR VPRIV) OR (GA-GCB) OR (Gene activated Human Beta-glucocerebrosidase) OR (Human Beta-glucocerebrosidase) ^{2,3} 'imiglucerase'/exp OR imiglucerase OR velaglucerasealfa OR 'cerezyme'/exp OR cerezyme OR 'vpriv'/exp OR vpriv OR 'ga gcb' OR ('gene'/exp OR gene AND activatedhuman AND 'beta glucocerebrosidase') OR ('human'/exp OR human AND 'beta glucocerebrosidase') ¹	1 017	5 + 0	1 732
#2	(Gaucher's disease) OR (Gaucher's disease type 1) OR (GBA mutation) OR (Gaucher's disease type 3) ^{2,3} gauchers AND ('disease'/exp OR disease) OR (gauchers AND ('disease'/exp OR disease) AND type AND 1) OR (gba AND ('mutation'/exp OR mutation)) OR (gauchers AND ('disease'/exp OR disease) AND type AND 3) ¹	355	7 + 0	4 694
#3	#1 AND #2 ^{1,2,3}	28	3 + 0	1 471
#4	(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) ^{2,3} 'cost'/exp OR cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR 'comparison'/exp OR comparison OR consequence OR 'of illness' OR minimization) OR (economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation OR assessment OR 'analysis'/exp OR analysis)) OR hta OR ('health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment) ¹	454 981	12 519 + 14 444	306 619

#5	#2 AND #4 ^{1,2,3}	8	7 + 0	55
#6	#3 AND #4 ^{1,2,3}	3	3 + 0	36
	#1 AND #5 ^{1,2,3}	3	3 + 0	36
Eliminacja powtórzeń między bazami:		42		
Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych – dodatkowe Źródła informacji.		3		
Weryfikacja w oparciu o streszczenia:		39		
Weryfikacja w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych:		3		
Uwzględnione w ramach niniejszego opracowania:		3		

* przedstawiono wyniki w kolejności: *Technology Assessments + Economic Evaluations; Word variations have been searched*



Rysunek 12. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).

W ramach analizy konwergencji dokonano przeglądu systematycznego baz danych w poszukiwaniu analogicznych analiz ekonomicznych porównujących koszty stosowania imiglucerazy z welaglucerażą alfa (technika minimalizacji kosztów). Wynikiem przeglądu baz danych było 42 unikatowych doniesień naukowych, z których żadne nie spełniało postawionych wcześniej wymagań.

Dodatkowo, w ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy danych CEAR, NICE oraz Google scholar, które również nie zawierały analogicznych analiz.

W ramach przeszukiwania zagranicznych stron (PBAC, CADTH, SMC) odnaleziono 3 doniesienia o wykorzystaniu techniki minimalizacji kosztów w Australii [33], Szkocji [32] oraz Kanadzie [34] w analizach ekonomicznych porównujących terapię preparatami VPRIV® oraz Cerezyme®. Wspomniane zagraniczne agencje oceny technologii medycznych uznały technikę minimalizacji kosztów za odpowiednią do rozważanego problemu. Szkocka oraz kanadyjska agencja wydała pozytywne rekomendacje odnośnie finansowania preparatu VPRIV® ze środków publicznych. Negatywna opinia w Australii nie była powiązana z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej lecz z brakiem opinii od innej australijskiej agencji [Tabela 64].

Tabela 63. Szczegóły analizowanych dokumentów.

Nr	Nazwa	Zastosowana technika	Kraj	Odsy ³ acz
1	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Velaglucerase alfa	Minimalizacja kosztów	Australia	[33]
2	velaglucerase alfa 400 units powder for solution for infusion (VPRIV®). SMC No. (681/11)	Minimalizacja kosztów	Szkocja	[32]
3	CEDAC FINAL RECOMANDATION VELAGLUJCERASE ALFA	Minimalizacja kosztów	Kanada	[34]

Tabela 64. Szczegóły walidacji konwergencji.

Dokument	Podstawowe zagadnienia	Wyniki/Wnioski	Komentarz
[33]	-jednakowa efektywność kliniczna welagluceraży alfa w porównaniu do imigluceraży -technika minimalizacji kosztów	-welagluceraża alfa tańsza od imigluceraży -opinia negatywna	Wniosek zosta ³ odrzucony przez Komitet ds. Korzyści Farmaceutycznych** ze względu na brak opinii od jednostki administrującej lekami***.
[32]	-jednakowa efektywność kliniczna welagluceraży alfa w porównaniu do imigluceraży -technika minimalizacji kosztów	-welagluceraża alfa tańsza od imigluceraży przy zastosowaniu <i>Patient Access Schemes*</i> -opinia pozytywna	Przy zastosowaniu PAS terapia welagluceraży ¹ alfa generuje mniejsze koszty w porównaniu do terapii imigluceraży ¹ .
[34]	-jednakowa efektywność kliniczna welagluceraży alfa w porównaniu do imigluceraży	-welagluceraża alfa tańsza od imigluceraży -opinia pozytywna	Jedyn ¹ różnic ¹ jest fakt, iż w Kanadzie dostępna jest imigluceraża w fiole 200 j.m.

	-technika minimalizacji kosztów		
--	---------------------------------	--	--

* *Patient Access Schemes* – schemat zwiększający efektywność kosztową nowych leków, na wniosek firmy farmaceutycznej.

** *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* *** *Therapeutic Goods Administration*

Analiza konwergencji wykazała poprawności wykorzystanej metodologii (zastosowanie techniki minimalizacji kosztów) oraz potwierdziła uzyskane wyniki. W każdym z odnalezionych opracowań terapia welaglucerazą alfa okazywała się tańsza z perspektywy płatnika publicznego od terapii imiglucerazą.

Na podstawie informacji od Podmiotu odpowiedzialnego wiadomo, że preparat VPRIV[®] jest w pełni refundowany w Europie w krajach: Austria, Belgia, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowenia, Szwajcaria, Anglia oraz Włochy. W innych krajach występuje inna forma refundacji: Finlandia – 42%, Grecja i Węgry – imienna refundacja na wniosek pacjenta; w pozostałych państwach Europy produkt leczniczy VPRIV[®] nie jest jeszcze refundowany.

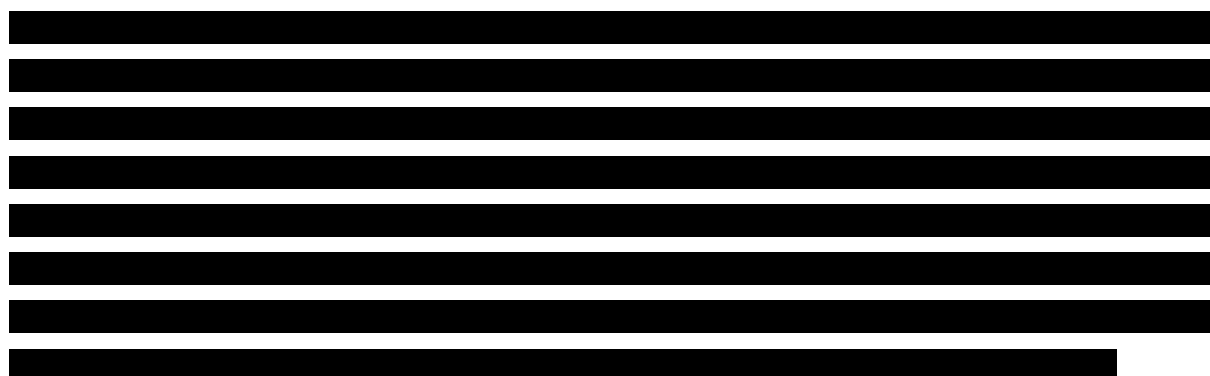
6.3. Walidacja zewnętrzna

Przedmiotem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej stosowania preparatu VPRIV[®] finansowanego ze środków publicznych w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w leczeniu choroby Gauchera typu 1 w warunkach polskich w porównaniu do stosowania imiglucerazy.

Nie odnaleziono żadnych danych mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej niniejszego modelowania w warunkach polskich.

7. Dyskusja

W ramach niniejszej analizy minimalizacji kosztów wykazano, że stosowanie produktu leczniczego VPRIV[®] w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu jego finansowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego jest **tańsze** od stosowania imiglucerazy w ww. wskazaniu, w horyzoncie analizy 13 lat, z punktu widzenia płatnika.



W enzymatycznej terapii zastępczej pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) dotychczas dostępny był jedynie preparat Cerezyme[®]. Terapia preparatem Cerezyme[®] jest bardzo kosztowna i stanowi do 98% kosztów leczenia choroby Gauchera. Zastosowanie tańszego leku przyniosłoby oszczędności z punktu widzenia ogólnych kosztów leczenia tej ultraradkiej choroby. Pomimo dużej skuteczności leczenia preparatem Cerezyme[®] u części pacjentów nie stwierdzono osiągnięcia wyznaczonych celów terapeutycznych, zwłaszcza w odniesieniu do zmian kostnych. Większy wybór opcji terapeutycznych dawałby możliwość uzyskania lepszych wyników leczenia przez tych pacjentów oraz pozwalałby na leczenie chorych, którzy nie mogą przyjmować imiglucerazy [3][8][20].

Między lipcem a grudniem 2009 roku wystąpił globalny niedobór imiglucerazy i był on spowodowany czasowym wyłączeniem z produkcji pojedynczej fabryki producenta. Na skutek tego wyłączenia światowa podaż imiglucerazy zmniejszyła się do 20% normalnego poziomu, zmuszając pacjentów na całym świecie do przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub rozpoczęcia leczenia alternatywnymi opcjami terapeutycznymi. Wspomniane problemy wskazują na konieczność ograniczenia ryzyka związanego z monopolistyczną pozycją preparatu Cerezyme[®] na rynku leków stosowanych w leczeniu choroby Gauchera.

Welagluceraza alfa (VPRIV®) jest jedynym preparatem używanym w enzymatycznej terapii zastępczej, wytwarzanym w kulturach ludzkich komórek, fibroblastów i którego struktura bardziej przypomina naturalną, przez co szybciej jest wchłaniany przez komórki [9][11][12]. Jest on produkowany za pomocą techniki aktywacji genu, polegającej na celowanej rekombinacji z udziałem promotora, który aktywuje ekspresję określonego genu w komórce. Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że welagluceraza alfa jest dobrze tolerowana przez pacjentów i poprawia parametry hematologiczne oraz zmniejsza rozmiary śledziony i wątroby [1][6][7][9].

Preparat VPRIV® ma krótszy czas infuzji od preparatu Cerezyme®. Czas infuzji welagluceraży alfa wynosi jedną godzinę, podczas gdy podawanie imigluceraży trwa 1-2 godzin z uwagi na wolniejsze wchłanianie do komórek. Krótszy czas infuzji oznacza, że terapia welaglucerażą alfa jest wygodniejsza dla pacjentów i oznacza dla nich oszczędność czasu.

W chwili obecnej (sierpień 2013 roku) imigluceraza jest finansowana ze środków publicznych w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego. Ze środków publicznych refundowane jest leczenie pacjentów z 1. oraz 3. typem choroby Gauchera.

Obecnie (sierpień 2013 roku) welagluceraza alfa (VPRIV®) nie jest stosowana w terapii choroby Gauchera w Polsce. Podmiot odpowiedzialny za VPRIV® wnioskuje o objęcie preparatu finansowaniem ze środków publicznych w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego, co spowodowałoby poszerzenie dostępu pacjentów do skutecznych opcji terapeutycznych w ww. wskazaniu (w porównaniu do sytuacji aktualnej, w której pacjenci otrzymują imiglucerażę w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej).

Podsumowując, należy stwierdzić, że finansowanie produktu leczniczego VPRIV® ze środków publicznych w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego w porównaniu do stosowania imigluceraży w leczeniu choroby Gauchera typu 1 w warunkach polskich przyniesie oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (jako tańsza opcja terapeutyczna od obecnie stosowanej w ww. wskazaniu imigluceraży), spowoduje zwiększenie różnorodności dostępnych dla pacjenta opcji terapeutycznych, umożliwi terapię pacjentom leczonym imiglucerażą, którzy nie osiągają wyznaczonych celów terapeutycznych lub którzy nie mogą przyjmować imigluceraży. Welagluceraza alfa jest równie skuteczna klinicznie, ma zbliżony profil bezpieczeństwa oraz jest mniej immunogenna od imigluceraży, czyli w jej przypadku przeciwciała w mniejszym stopniu mogą ograniczyć aktywność preparatu oraz wywoływać reakcje nadwrażliwości u pacjentów [27].

8. Wnioski końcowe

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze wyniki analizy minimalizacji kosztów można stwierdzić, że stosowanie welagluceraży alfa w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Gauchera typu 1 (bez neuropatii) przy założeniu finansowania jej stosowania w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie choroby Gauchera” w zakresie programu lekowego jest tańsze z punktu widzenia płatnika w porównaniu do stosowania imigluceraży.

9. Bibliografia

- [1] Sidransky E. Gaucher disease. eMedicine, <http://emedicine.medscape.com/article/944157-overview> (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2013 roku).
- [2] Pastores G.M., Hughes D.A. Gaucher disease. NCBI Bookshelf, GeneReviews, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gaucher> (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2013 roku).
- [3] Elstein D., Zimran A. Review of safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009; 3: 407-417.
- [4] Sanak M. Lizosomalne choroby spichzeniowe. (Opracowanie). *Medycyna Praktyczna* 2006/01; nr katalogowy 3440. <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=27463> (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2013 roku).
- [5] Andersson H., Kaplan P., Kamena K., Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008; 122: 1182-1190.
- [6] Zimran A., Loveday K., Fratazzi C., Elstein D. A pharmacokinetic analysis of a novel enzyme replacement therapy with Gene-Activated® human glucocerebrosidase (GA-GCB) in patients with type 1 Gaucher disease. *Blood Cells, Mol. Dis.* 2007; 38: 115-118.
- [7] Zimran A., Altarescau G., Philips M., et al. Phase 1/2 and extension study of welaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010; 115: 4651-4666.
- [8] Charakterystyka Produktu Leczniczego: imigluceraza (Cerezyme®).
- [9] Charakterystyka Produktu Leczniczego: welagluceraza alfa (VPRIV®).
- [10] Zarządzenie Nr 19/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [11] Xu Y-H., Sun Y., Barnes S., Pastorem G.M. Comparative therapeutic effects of welaglucerase alfa and imiglucerase in a Gaucher disease mouse model. *PlosOne* 2010; 5: e1075.
- [12] Brumshtein B., Salina P., Petersom B., et al. Characterization of gene-activated human acid β -glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. *Glycobiology* 2010; 20: 24-32.
- [13] Moyses C. Substrate reduction therapy: clinical evaluation in type 1 Gaucher disease. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 2003; 358: 955-960.
- [14] Actelion. FDA Advisory Briefing Book for Miglustat (OGT 918, Zavesca) in Niemann-Pick Type C Disease. 2009.
- [15] Czartoryska B. Choroby lizosomalne – rozpoznawanie laboratoryjne i występowanie w Polsce. Abstrakt. Polski Kongres Genetyki, Gdańsk, 6-9.09.2004.
- [16] Connock M., Burls A., Frew E., et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: systematic review. *Health Technology Assessment* 2006; vol 10, nr 24.

-
- [17] Di Rocco M., Giona F., Carubbi F. et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type 1 Gaucher disease. *Haematologica* 2008; 93: 1211-1218.
- [18] Minimum recommendations for monitoring patients with nonneuropathic (type 1) Gaucher disease. http://www.cerezyme.com/healthcare/goals/cz_At-A-Glance_Insert.pdf (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2013 roku).
- [19] Sims K.B., Pastores G.M., Weinreb N.J., et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin. Genet.* 2008; 73: 430-440.
- [20] Weinreb N., Taylor J., Cox T. et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 890-895.
- [21] Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998; 158(16): 1754-1760.
- [22] Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* 2006; 17 Suppl, S2-S5.
- [23] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696).
- [24] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [25] Portal internetowy Agencji Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2013 roku).
- [26] Portal internetowy Narodowego Funduszu Zdrowia, www.nfz.gov.pl (data ostatniej aktualizacji: sierpień 2013 roku).
- [27] Analiza kliniczna preparatu VPRIV[®] (welagluceraza alfa) stosowanego w leczeniu choroby Gauchera 1 typu, Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa (sierpień 2013 roku).
- [28] Newman SC: *Biostatistical methods in epidemiology*. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [29] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: *Prognozowanie ekonomiczne*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [30] Willian AR, Briggs AH: *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [31] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.
- [32] http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/welaglucerase_Vpriv.pdf
- [33] [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/366876C5108CBDEACA2579BC0002DF04/\\$File/Welaglucerase%20alfa%20VPRIV%20Shire%20PSD%202011-11%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/366876C5108CBDEACA2579BC0002DF04/$File/Welaglucerase%20alfa%20VPRIV%20Shire%20PSD%202011-11%20FINAL.pdf)
- [34] http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Vpriv_April-29-11.pdf
- [35] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku 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
-

żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U.12.388).

- [36] 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: sierpień 2013).
- [37] Masek BJ, Sims KB, Bove CM, et al. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Quality of Life Research* 8: 263±268, 1999.
- [38] Damiano AM, Pastores GM, Ware Jr JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Quality of Life Research*, 7, pp. 373–386.
- [39] Clarke AE, Goldstein MK, Michelson D, Garber AM, Lenert LA. The effect of assessment method and respondent population on utilities elicited for Gaucher disease. *Qual Life Res* 1997;6:169–84.
- [40] Turkia HB., Gonzalez DE., Barton NW. et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2013 Mar;88(3):179-84.
- [41] Hayes RP, Grinzaid KA, Duffey EB, Elsas LJ. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. *Qual Life Res* 1998;7:521–34.
- [42] Pastores GM. Quality of life assessments: to measure the health-related burden of Gaucher disease and treatment outcome. *Clinical Perspectives on Lysosomal Storage Disorders* 2002;10(2):16–9.

10. Aneks

10.1. Kwestionariusz wykorzystany przy gromadzeniu informacji

Kwestionariusz wykorzystany do uzyskania informacji do niniejszego opracowania, który był wypełniany przez 2 ekspertów klinicznych z dziedziny chorób ultrazadkich przedstawiono poniżej.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

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

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

	■	■	■
	■	■	■

10.3. Problem zdrowotny

10.3.1. Etiologia choroby

Choroba Gauchera jest spowodowana mutacjami w genie GBA, położonym na chromosomie 1, który koduje lizosomalny enzym, kwaśną β -glukozydazę (β -glukocerebrozydazę, glukozyloceramidazę). Enzym ten katalizuje rozkład sfingolipidu, glukozyloceramidu, na glukozę i ceramid. Defekt enzymu prowadzi do nagromadzenia się glukozyloceramidu w lizosomach komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego (głównie makrofagów), które uzyskują specyficzną formę piankowych „komórek Gauchera” o zmiennym kształcie, włóknistej cytoplazmie i przemieszczonych jądrach komórkowych. Komórki Gauchera gromadzą się głównie w śledzionie, wątrobie, mózgu, szpiku kostnym i węzłach chłonnych, rzadziej w innych organach, np. płucach i nerkach, co prowadzi do powiększania się ich rozmiarów oraz zaburzeń w funkcjonowaniu [1][2][3][4].

Schorzenie występuje we wszystkich grupach etnicznych, jednak istotnie częściej w populacji Żydów aszkenazyjskich, wśród których średnio 1 osoba na 15 jest nosicielem mutacji, natomiast w innych populacjach w przybliżeniu 1 osoba na 855 jest nosicielem mutacji [1].

Klinicznie choroba Gauchera objawia się:

- powiększeniem śledziony i wątroby (hepatosplenomegalia),
- rozległymi i często bolesnymi zmianami w układzie kostnym: zniekształceniami, martwicą i zwiększoną łamliwością kości, które mogą istotnie ograniczać sprawność ruchową,
- poważnymi zaburzeniami neurologicznymi,
- pancytopenią: anemią (niedokrwistością), leukopenią (obniżoną liczbą leukocytów) i trombocytopenią (małopłytkowością), które prowadzą do przewlekłego zmęczenia, częstych infekcji oraz krwawień [1][2].

10.3.2. Klasyfikacja choroby

Stwierdzono ponad 200 różnych mutacji w genie GBA, kodującym enzym, kwaśną β -glukozydazę, u pacjentów z chorobą Gauchera, co wpływa na znaczne zróżnicowanie fenotypowe w obrazie

klinicznym choroby. Wyróżnia się trzy podstawowe podtypy kliniczne w oparciu o występowanie lub brak zmian neurologicznych oraz szybkość ich postępu [1][2][3].

Typ 1 jest formą nie-neuropatyczną:

- jest najczęściej występującą formą, obejmuje ponad 90% wszystkich przypadków choroby, przy współczynniku zachorowalności od 1:20 000 do 1:200 000 urodzeń [22], na podstawie opinii eksperta wiadomo, że w Polsce obecnie 60% pacjentów leczonych jest na typ 1 choroby, natomiast 40% na typ 2,
- wielu chorych ma łagodne objawy, które mogą się pojawić dopiero w wieku dorosłym,
- u 20-25% pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy,
- powszechne jest powiększenie śledziony (splenomegalia) i wątroby (hepatomegalia),
- często występują rozległe i bolesne zmiany w układzie kostnym,
- zmiany w śledzionie i szpiku kostnym prowadzą do pancytopenii: anemii (niedokrwistości), leukopenii (obniżonej liczby leukocytów) i trombocytopenii (małopłytkowości),
- nie ma zmian w układzie nerwowym; jeśli występują objawy neurologiczne są one wtórne, spowodowane uciskiem układu kostnego na rdzeń kręgowy lub korzonki nerwowe,
- zmiany rzadko dotyczą płuca lub nerki,
- przewlekłe zmęczenie zwykle jest spowodowane anemią,
- wylewy podskórne i krwawienia są spowodowane obniżoną liczbą płytek krwi (trombocytopenią),
- dzieci są zwykle niższe i później dojrzewają,
- chorzy dożywają średnio 60 lat.

Typ 2 jest ostrą formą neuropatyczną (dziecięcą):

- występuje średnio raz na 100 000 urodzeń,
- objawy zwykle pojawiają się w pierwszych miesiącach życia,
- uszkodzenia mózgu są rozległe i szybko postępują,
- narządy są powiększone (organomegalia), głównie wątroba i śledziona oraz płuca,
- występują: zaburzenia okoruchowe, spastyczność (kurczowość), konwulsje, sztywność kończyn, zmiany skórne oraz bezdech,
- zaburzona jest zdolność ssania i przełykania,
- śmierć następuje zwykle w wieku dwóch lat.

Typ 3 jest przewlekłą formą neuropatyczną (młodzieńczą, podostrą):

- zdarza się średnio raz na 100 000 urodzeń,
 - zaburzenia neurologiczne są zwykle łagodne i wolno postępują,
 - występują nieprawidłowości w układzie kostnym,
-

- powszechne jest powiększenie śledziona i/lub wątroby,
- występuje mioklonia (drgawki kloniczne mięśni) oraz apraksja (zaburzenia wykonywania celowych ruchów i czynności),
- pojawiają się zaburzenia w oddychaniu,
- występuje pancytopenia,
- dzieci cechuje niższy wzrost i mniejsza masa ciała oraz opóźnione dojrzewanie,
- chorzy dożywają średnio 20 – 40 lat,
- niektórzy autorzy wyróżniają dodatkowo trzy podtypy:
 - podtyp 3a cechują miokloniczne napady oraz łagodne pozostałe objawy choroby,
 - podtyp 3b (Norrboten) objawy choroby są umiarkowane do ciężkich,
 - podtyp 3c cechuje postępujące zwapnienie zastawek serca.

Tabela 67. Porównanie głównych objawów klinicznych w trzech typach choroby Gauchera [16].

Kliniczne objawy	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Częstość występowania choroby	1:40 000	1:100 000	1:100 000
Wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby	dzieciństwo lub wiek dorosły	przed 1 rokiem życia	powyżej 2 roku życia
Objawy neurologiczne	-	+++	+
Hepatosplenomegalia	++	-/+	++
Patologiczne zmiany w układzie kostnym	++	-	+
Pancytopenia	+	+	+
Przebieg choroby	od łagodnego do ciężkiego	szybki i wyniszczający	wolno postępujący
Oczekiwana długość życia	~ 60 lat	~ 2 lat	~ 20 - 40 lat
Procentowy udział chorych	~ 95%	~ 1%	~ 4%
Procentowy udział chorych, leczonych obecnie w ramach programu lekowego w Polsce (na podstawie opinii eksperta)	60%	0%	40%

10.3.3. Diagnostyka choroby

Choroba Gauchera ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów, szczególnie w przypadku ciężkich postaci choroby, dlatego ważne jest jej wczesne rozpoznanie oraz zahamowanie postępu. W celu poprawnego rozpoznania choroby Gauchera stosuje się różne metody [1][2][15]:

- metody histologiczne pozwalają wykryć spichrzenia nierozłożonego substratu wewnątrz komórek w formie złogów, ponieważ komórki Gauchera przyjmują charakterystyczną „piankową” postać,
- metody chemiczne identyfikują nagromadzony substrat,
- oznaczane są markery pośrednie, których poziom jest zwykle podwyższony u chorych, np.:
 - chitotriozydazy, której aktywność w surowicy jest kilkusetkrotnie wyższa niż u zdrowych osób,
 - chemokiny CCL18 (ang. *chemokine (C-C motif) ligand 18*),
 - konwertazy angiotensyny,
 - kwaśnej fosfatazy,
 - ferrytyny,
- badana jest aktywność enzymatyczna kwaśnej β -glukozydazy:
 - *in vivo* w hodowli komórkowej,
 - *in vitro* w ekstraktach leukocytów lub hodowanych fibroblastów skóry, stosując znakowany substrat,
- oznaczana jest również aktywność enzymów wątrobowych, np.:
 - aminotransferazy asparaginianowej,
 - zasadowej transferazy,
 - gamma-glutamylotransferazy,
 - dehydrogenazy mleczkowej,
- analiza DNA pozwala zidentyfikować mutację,
- metody obrazowania:
 - ultrasonografia (USG) umożliwia wykrycie zmian w rozmiarach narządów (organomegalię),
 - magnetyczny rezonans jądrowy (MRI) lub tomografia komputerowa (TK) są dokładniejsze od ultrasonografii, co sprzyja wykryciu słabiej zaawansowanych zmian,
 - radiografia jest pomocna w wykryciu zmian w układzie kostnym oraz oddechowym, badania densytometryczne pozwalają wykryć osteopenię, np. metodą podwójnej absorpcjonometrii energii (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*; DEXA),
- biopsja szpiku kostnego lub wątroby wykonywane są obecnie rzadziej.

Historycznie diagnozę choroby Gauchera potwierdzano przez wykrycie charakterystycznych makrofagów w szpiku kostnym, wątrobie lub śledzionie. Ten wysoce inwazyjny sposób diagnozowania okazał się być niewłaściwy z powodu niejednoznacznych wyników i ich podobieństwa do innych

chorób związanych z komórkami pseudo-Gauchera (przewlekła białaczka szpikowa). Obecnie stosowana metoda diagnostyki jest mniej inwazyjna i w rezultacie ukazuje błędy genetyczne lub niedobór enzymów, dostarczając dokładnej diagnozy choroby Gauchera.

Najefektywniejszą i najbardziej wiarygodną metodą diagnozowania choroby Gauchera jest potwierdzenie pozostałego poziomu glukocerebrozydazy na poziomie 0-30% normalnych wartości [21].

10.3.4. Leczenie choroby

Choroba Gauchera jest postępującym schorzeniem, dlatego celem leczenia jest zmniejszenie objawów choroby w takim stopniu, aby pacjenci mogli normalnie żyć oraz nie dopuszczenie do nieodwracalnych zmian w układzie kostnym i wątrobie [1][16].

Leczenie przyczynowe choroby Gauchera obejmuje [1][2]:

- zastępcze terapie enzymatyczne (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT),
- terapie polegające na redukcji substratu (ang. *substrate reduction therapy*, SRT),
- leczenie objawowe.

Leczenie za pomocą ERT i SRT jest skuteczne u chorych z 1. typem choroby Gauchera oraz u części pacjentów z 3. typem choroby, u których objawy neurologiczne są łagodne. Pacjenci z 2. typem choroby Gauchera są objęci opieką paliatywną z powodu szybkiego postępu choroby. Natomiast pacjenci z łagodnymi objawami są leczeni jedynie objawowo, przy czym ich stan jest stale monitorowany [1][16]. Terapia za pomocą SRT stanowi drugą linię leczenia, z tego względu jest ona stosowana jedynie u chorych, którzy wykazują łagodne i umiarkowane objawy choroby i nie mogą być leczeni za pomocą ERT [1][16]. Pomiary skuteczności terapii dokonuje się w oparciu o charakterystyczne dla choroby objawy, czyli redukcję hepatosplenomegalii, poprawę parametrów hematologicznych oraz zmiany w układzie kostnym [1][3][18].

Cele terapeutyczne

W celu zapewnienia pacjentom lepszej opieki, opracowano specjalne wytyczne pozwalające ocenić, na ile wyniki leczenia odpowiadają założonym celom terapeutycznym. Poniżej w tabeli przedstawiono cele terapeutyczne i czas ich osiągnięcia w odniesieniu do enzymatycznej terapii zastępczej [18].

Tabela 68. Cele terapeutyczne w ERT [18].

Cele terapeutyczne		Czas realizacji
Układ kostny	zmniejszenie lub wyeliminowanie bólów kostnych, zapobieganie przełomom kostnym,	1 – 2 lata
Anemia	Hb \geq 11,0 g/dL; kobiety i dzieci, Hb \geq 12,0 g/dL; mężczyźni, wyeliminowanie konieczności transfuzji krwi, redukcja zmęczenia, utrzymanie osiągniętego, wyższego stężenia hemoglobiny,	1 – 2 lata
Trombocytopenia	normalizacja liczby płytek krwi u pacjentów ze splenektomią, ograniczenie krwawień, poprawa wyników u pacjentów bez splenektomii oraz z umiarkowaną ($> 60\ 000 < 120\ 000\ \text{mm}^3$) lub ciężką trombocytopenią ($< 60\ 000\ \text{mm}^3$)	1 rok 1 rok 2 lata
Hepatomegalia	zmniejszenie masy wątroby o 20 – 30%, zmniejszenie masy wątroby o 30 – 40%,	1 – 2 lata 3 – 5 lat
Splenomegalia	zmniejszenie masy śledziony o 30 – 50%, zmniejszenie masy śledziony o 50 – 80%,	1 rok 2 – 5 lat

Terapia enzymatyczna

Enzymatyczna terapia zastępcza jest przeznaczona do leczenia pacjentów z symptomatyczną chorobą Gauchera 1. i 3. typu, w celu redukcji objawów choroby oraz uniknięcia nieodwracalnych zmian. Polega ona na uzupełnieniu brakującego lub działającego wadliwie enzymu, kwaśnej β -glukozydazy, w celu rozłożenia nagromadzonego w lizosomach komórek substratu, glicyloceramidu [1].

Imigluceraza (Cerezyme[®])

W 1994 roku zastosowano leczenie imiglucerazą (Cerezyme[®]), enzymem produkowanym w kulturach komórek pochodzących z jajników chomików chińskich. Enzym jest wytwarzany za pomocą techniki rekombinacji DNA, czyli jest produkowany przez komórki, do których wprowadzono gen kodujący enzym, kwaśną β -glukozydazę. Jest on dodatkowo zmodyfikowany tak, aby odsłonić reszty mannozowe i zwiększyć jego wychwyty przez makrofagi. Sekwencja aminokwasów jest bardzo podobna do naturalnego ludzkiego enzymu, z wyjątkiem pozycji 495, gdzie zamiast argininy znajduje się histydyna. Jednak badania *in vitro* nie wykazały, żeby ta zmiana miała wpływ na aktywność enzymu.

Imigluceraza stopniowo zastąpiła aglucerazę, która obecnie jest podawana jedynie pacjentom, którzy nie tolerują imiglucerazy [1][3][8][16].

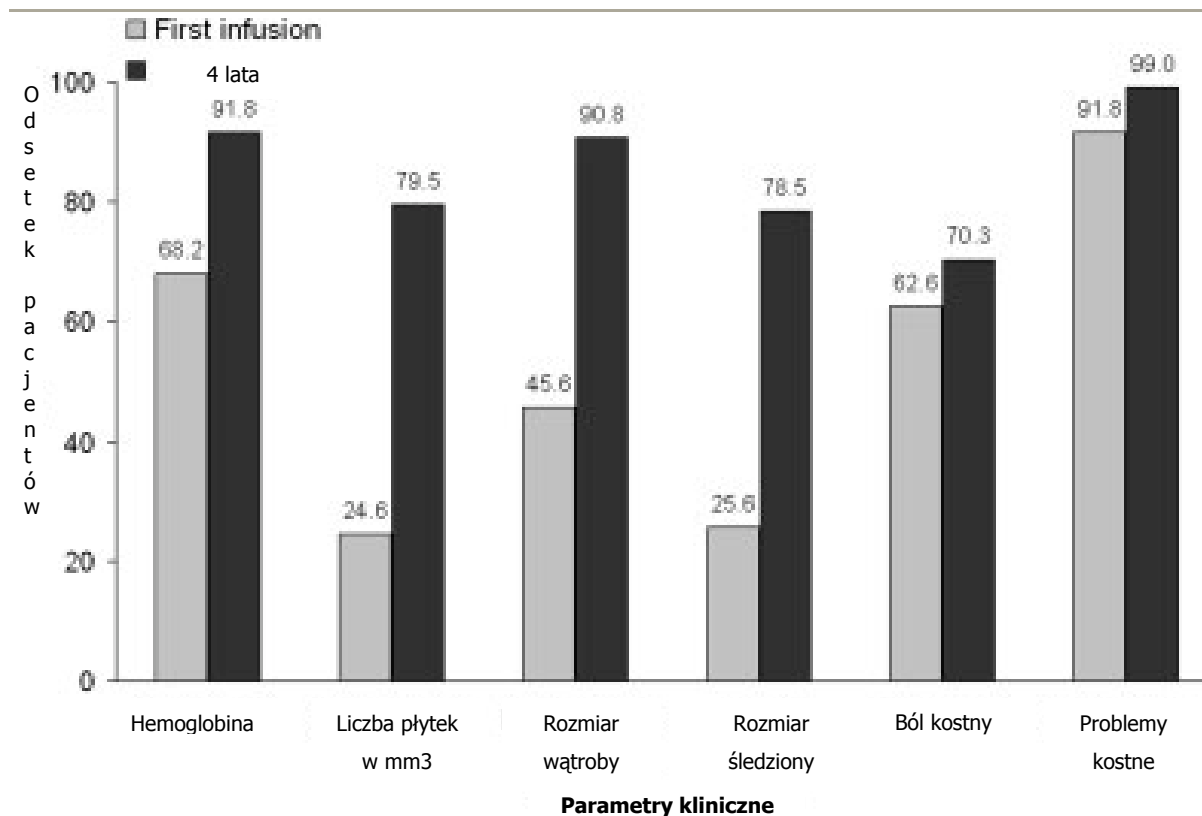
Efekty terapeutyczne

Enzymatyczna terapia zastępcza, prowadzona przy zastosowaniu aglucerazy i imiglucerazy, nie tylko zatrzymuje postęp choroby, ale również powoduje cofanie się niektórych objawów:

- stwierdzono znaczną redukcję masy śledziony i wątroby oraz wzrost stężenia hemoglobiny, przy czym szybkość i zakres poprawy były tym większe, im bardziej odbiegały od normy przed rozpoczęciem terapii,
- wzrosła liczba płytek krwi, przy czym poprawa była tym mniejsza, im trombocytopenia była bardziej zaawansowana przed rozpoczęciem leczenia,
- dzieci poddane leczeniu szybciej rosły i przybierały na wadze,
- zredukowano zmęczenie, ograniczające aktywność,
- niektóre zmiany w układzie kostnym ulegały wolnej poprawie, np. wzrosła gęstość mineralna kości, rzadziej zdarzały się ich uszkodzenia i przełomy kostne oraz zmniejszyły się bóle kostne,
- zmniejszyły się krwawienia,
- zredukowano częściowo ból i konieczność stosowania środków przeciwbólowych,
- nastąpiła poprawa jakości życia pacjentów,
- poprawiły się stężenia biomarkerów, np. redukcji uległo stężenie chitotriozydazy, konwertazy angiotensyny, ferrytyny,
- pozytywne efekty leczenia pojawiały się zwykle w ciągu pierwszego roku stosowania terapii [1][3][5][16][19].

Natomiast patologiczne zmiany w układzie kostnym, np. martwica i deformacje kości nie ulegały poprawie. Nie stwierdzono również poprawy w przypadku objawów neurologicznych, zaburzenia mogą się nadal rozwijać. Poprawa nie dotyczyła też zmian w płucach [1][3][5][19].

Pomimo dużej skuteczności imiglucerazy u części pacjentów nie udało się osiągnąć założonych celów terapeutycznych. Poniższy wykres przedstawia proporcje pacjentów, którzy zrealizowali założone cele terapeutyczne w początkowej fazie leczenia oraz po 4 latach stosowania imiglucerazy [20].



Rysunek 13. Proporcja pacjentów, którzy zrealizowali cele terapeutyczne [20].

Efekty enzymatycznej terapii zastępczej zależą od wieku ujawnienia się choroby, szybkości jej postępu oraz rodzaju objawów neurofizjologicznych. Wczesne zastosowanie leczenia może bardzo ograniczyć wystąpienie objawów klinicznych. Imigluceraza stosowana w enzymatycznej terapii zastępczej nie pokonuje bariery krew-mózg, co ogranicza jej zastosowanie w 2. i 3. typie choroby, w których dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego [1][3].

Enzymatyczna terapia zastępcza obecnie jest stosowana u około 5 000 chorych na świecie [17]. Jest skuteczna i zwykle dobrze tolerowana. Jedynie u około 10-15% chorych leczonych imiglucerażą rozwijają się przeciwciała skierowane przeciw enzymowi, ale tylko u kilku pacjentów przeciwciała zmniejszyły jego aktywność. U 6-7% pacjentów obserwuje się nadwrażliwość na preparat, a u nielicznych pacjentów rozwijają się reakcje alergiczne kontrolowane za pomocą hydrokortykosteronu lub leków antyhistaminowych [1][3][8].

Ponadto enzymatyczna terapia zastępcza pozwala uniknąć interwencji chirurgicznych, zwykle polegających na częściowym lub całkowitym usunięciu śledziony (splenektomii), które również poprawiają parametry hematologiczne [1][8]. Inne tradycyjne metody leczenia choroby Gauchera

obejmują: transfuzje krwi, przeszczep szpiku oraz operacje ortopedyczne. Metody te zwiększają jednak ryzyko śmierci pacjentów oraz mają słaby efekt terapeutyczny [16].

Leczenie rozpoczyna się od podawania dożylnie najwyższej dawki, 60 jednostek/kg masy ciała, raz na dwa tygodnie, a następnie dawkę dostosowuje się do indywidualnych potrzeb pacjenta. Stosuje się również mniejsze dawki, ale częściej podawane, np. 15-20 jednostek/kg masy ciała 3 razy w tygodniu [1][8]. Jednak wciąż nie ma jasnych kryteriów odnośnie wielkości dawek, częstości ich podawania, momentu rozpoczęcia leczenia oraz jego zakończenia [16].

Welagluceraza alfa (VPRIV®)

Welagluceraza alfa (VPRIV®) jest zrekombinowanym enzymem, wytwarzanym w kulturach ludzkich komórek, fibroblastów, co sprawia, że jego struktura bardziej przypomina naturalną [9][11][12]. Jest on produkowany za pomocą techniki aktywacji genu, polegającej na celowanej rekombinacji z udziałem promotora, który aktywuje ekspresję określonego genu w komórce. Dotychczasowe badania kliniczne wskazują, że welagluceraza alfa jest dobrze tolerowana przez pacjentów i poprawia parametry hematologiczne oraz zmniejsza rozmiary śledziony i wątroby [1][6][7][9].

Leczenie choroby Gauchera w Polsce

Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce leczeniem za pomocą preparatu Cerezyme® jest obecnie objętych 58 pacjentów [26]

Cele terapeutyczne leczenia przewidują:

- zahamowanie postępu choroby,
- poprawę stanu zdrowia chorych,
- ograniczenie powikłań związanych z chorobą Gauchera,
- umożliwienie prawidłowego rozwoju psychosomatycznego,
- poprawę jakości życia chorych.

Na podstawie opinii ekspertów ustalono, że dawka początkowa wynosi 30 jednostek/kg masy ciała i jest podawana co 2 tygodnie. W przypadku braku skuteczności zastosowanej dawki, po 6 miesiącach terapii dawkę można zwiększyć do dawki maksymalnej, wynoszącej 60 jednostek/kg masy ciała. W przypadku braku skuteczności leczenia przy zastosowaniu dawki maksymalnej, po roku terapii lek należy odstawić, ponieważ jest nieskuteczny. Okresowej oceny skuteczności leczenia dokonuje się zwykle co 6 miesięcy.

10.3.5. Liczebność analizowanej populacji

W oparciu o dane Narodowego Funduszu Zdrowia można przyjąć, że w Polsce leczeniem jest obecnie objętych 58 pacjentów z chorobą Gauchera [26]. Na podstawie opinii eksperta ustalono, że 60% pacjentów choruje na typ 1 choroby co daje 35 pacjentów, liczba ta zgadza się z informacjami od pozostałych ekspertów.

Tabela 25.	58
Tabela 26.	59
Tabela 27.	59
Tabela 28.	60
Tabela 29.	60
Tabela 30.	61
Tabela 31.	66
Tabela 32.	67
Tabela 33.	68
Tabela 34.	71
Tabela 35.	72
Tabela 36.	73
Tabela 37.	74
Tabela 38.	75
Tabela 39.	76
Tabela 40.	77
Tabela 41.	78
Tabela 42.	83
Tabela 43.	83
Tabela 44.	84

Tabela 45. [redacted]	
[redacted]	84
Tabela 46. [redacted]	
[redacted]	85
Tabela 47. [redacted]	
[redacted]	85
Tabela 48. [redacted]	
[redacted]	86
Tabela 49. [redacted]	
[redacted]	86
Tabela 50. [redacted]	87
Tabela 51. [redacted]	
[redacted]	
[redacted]	92
Tabela 52. [redacted]	
[redacted]	
[redacted]	93
Tabela 53. [redacted]	
[redacted]	
[redacted]	94
Tabela 54. [redacted]	
[redacted]	
[redacted]	97
Tabela 55. [redacted]	98
Tabela 56. [redacted]	99
Tabela 57. [redacted]	100
Tabela 58. [redacted]	101
Tabela 59. [redacted]	
[redacted]	102
Tabela 60. [redacted]	
[redacted]	103
Tabela 61. [redacted]	
[redacted]	104
Tabela 62. Opis słów kluczowych oraz deskryptorów użytych do przeszukania baz danych.	110
Tabela 63. Szczegóły analizowanych dokumentów.	113
Tabela 64. Szczegóły walidacji konwergencji.	113
Tabela 65. Kwestionariusz wypełniany przez ekspertów klinicznych.	122
Tabela 66. Wartości liczbowe uzyskane na podstawie badania ankietowego.	128
Tabela 67. Porównanie głównych objawów klinicznych w trzech typach choroby Gauchera [16].	131
Tabela 68. Cele terapeutyczne w ERT [18].	134

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	28
Rysunek 2. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	51
Rysunek 3. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	54
Rysunek 4. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	63
Rysunek 5. [REDACTED] [REDACTED]	64
Rysunek 6. [REDACTED] [REDACTED]	65
Rysunek 7. [REDACTED] [REDACTED]	80
Rysunek 8. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	89
Rysunek 9. [REDACTED] [REDACTED]	90
Rysunek 10. [REDACTED] [REDACTED]	91
Rysunek 11. [REDACTED] [REDACTED]	106
Rysunek 12. Diagram selekcji doniesień naukowych wykorzystanych przy ocenie konwergencji wyników niniejszej analizy (PRISMA).	112
Rysunek 13. Proporcja pacjentów, którzy zrealizowali cele terapeutyczne [20].....	136

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

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz efektywności kosztowej procedur medycznych. Centrum skupia się na ocenie wartości klinicznej i konsekwencji finansowych stosowanych procedur medycznych, 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 efektywności klinicznej na podstawie wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych (EBM), Oceną Technologii Medycznych (HTA) bądź farmakoekonomiką; głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 8 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 300 projektów, głównie dotyczących oceny efektywności klinicznej oraz opłacalności leków.

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 finansowych zgodnie z **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Założone we wrześniu 2005 roku Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zajmuje się usługami konsultingowymi dotyczącymi rynku farmaceutycznego w Polsce. Działalność firmy obejmuje szerokie spektrum usług doradczych dotyczących efektywności leków oraz produktów medycznych a także rynku farmaceutycznego w Polsce.

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

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