



IGNORANTIA NOCET

**Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy)
w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych
chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i
obturacyją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na
podstawie klinicznej oceny stanu chorego**

**Analiza ekonomiczna na podstawie modelu dostosowanego do warunków polskiej praktyki klinicznej
Wersja 1.1**

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Grifols Deutschland GmbH

Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

26 kwietnia 2017 r. analiza ekonomiczna została uzupełniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4351.9.2017.JW.AKJ.3 z dnia 5 kwietnia 2017 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 listopada 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Dostosowanie modelu do warunków polskiej praktyki klinicznej; ⊗ Dostosowanie mechanizmu modelu dostarczonego przez Zamawiającego; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Grifols Deutschland GmbH, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści	3
Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
Cel i zakres analizy	9
Metodyka analizy spełniającej wymogi formalne.....	9
Uzasadnienie ceny	13
Wyniki analizy spełniającej wymogi formalne	13
Podsumowanie i wnioski	15
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	16
1. Strategia analityczna.....	17
2. Perspektywa	17
3. Horyzont czasowy	18
4. Ocena wyników zdrowotnych.....	18
4.1. Skuteczność kliniczna	18
4.2. Profil bezpieczeństwa	23
4.2.1. Zgony.....	23
4.2.2. Zdarzenia i działania niepożądane ogółem.....	25
5. Technika analityczna.....	28
6. Analiza kosztów.....	28

6.1. Koszt leków.....	30
6.1.1. Dawkowanie leku Prolastin®.....	30
6.1.2. Cena leku Prolastin®	30
6.2. Koszt badań diagnostycznych związanych z kwalifikacją do programu lekowego ...	32
6.3. Koszt podania leku.....	34
6.4. Koszt monitorowania leczenia i oceny skuteczności.....	35
6.5. Koszty związane z terapią standardową (BSC)	36
6.5.1. Koszt związany z hospitalizacją	37
6.5.2. Wizyta w poradni/ambulatorium	38
6.5.3. Terapia tlenowa.....	39
6.5.4. Pobyt w hospicjum	40
6.5.5. Koszt farmakoterapii	41
6.6. Podsumowanie kosztów.....	44
7. Modelowanie.....	45
7.1. Struktura modelu.....	45
7.2. Prawdopodobieństwa przejść.....	48
7.3. Jakość życia w stanach uwzględnianych w modelu.....	53
7.4. Założenia i dane wejściowe.....	54
7.5. Dyskontowanie.....	56
7.6. Walidacja modelu.....	56
8. Wyniki analizy.....	57

8.1. Analiza kosztów-użyteczności	57
8.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	60
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	64
9.1. Analiza wartości skrajnych	64
10. Analiza progowa	77
11. Ograniczenia i założenia	81
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	82
13. Dyskusja	84
14. Załączniki	87
14.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	87
14.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	87
14.1.2. Strategia wyszukiwania	87
14.1.3. Selekcja badań.....	88
14.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	90
14.1.5. Metodyka włączonego badania do oceny jakości życia chorych.....	90
14.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	95
14.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	95
14.2.2. Strategia wyszukiwania	96
14.2.3. Selekcja badań.....	97

14.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	99
14.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	99
14.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	102
14.4. Ceny leków	102
14.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	103
15. Spis tabel	106
16. Spis rysunków	111
17. Bibliografia.....	112

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
A1-PI	ang. <i>alpha-1 proteinase inhibitor</i> – ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy
AATD	ang. <i>alpha-1 antitrypsin deficiency</i> – niedobór inhibitora alfa-1 proteinazy (alfa-1 antytrypsyny)
ADMAPP	Ang. <i>Alpha-1 Disease Management and Prevention Program</i> , model działania wprowadzony w Stanach Zjednoczonych, polegający na zbudowaniu relacji chorych na AATD na zasadzie wzajemnego wsparcia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AW	analiza wrażliwości
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko ostrej fazy, białko C-reaktywne
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FEV ₁	ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
GKS	Glikokortykosteroid
GOLD	ang. <i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i> – Światowa Inicjatywa na rzecz Walki z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc
GUS	Główny Urząd Statystyczny
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICS	ang. <i>inhaled corticosteroids</i> – wziewne kortykosteroidy
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IgA	ang. <i>immunoglobulin A</i> – immunoglobulina A
IS	istotność statystyczna
LABA	ang. <i>long-acting beta-2 agonist</i> – długodziałające leki beta-2 agonistyczne
LAMA	ang. <i>long-acting muscarinic antagonist</i> – długodziałający lek cholinolityczny
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc

Skrót	Rozwinięcie
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
■	■
SABA	ang. <i>short-acting beta-2 agonist</i> – krótkodziałające leki beta-2 agonistyczne
SAMA	ang. <i>short-acting muscarinic antagonist</i> – krótkodziałający cholinolityk
SGRQ	ang. <i>St George's Respiratory Questionnaire</i> – Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego)
TK	tomografia komputerowa
TLC	ang. <i>total lung capacity</i> – całkowita pojemność płuc
wGKS	wziewny glikokortykosteroid

Streszczenie

Cel i zakres analizy

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Prolastin® (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteiny (AATD¹) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%) w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w *Programie Lekowym*: leczenie niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy (ICD-10 E88.0).

Metodyka analizy spełniającej wymogi formalne

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana Ustawą o refundacji) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (zwane dalej Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań) nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra-rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z formalnymi wymaganiami przedstawiono ocenę opłacalności stosowania leku Prolastin®. Jej wyniki nie powinny być jednak jedyną podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej. Wskazują na to między innymi przykłady leków sierocych, które pomimo inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR), zapewne przekraczających wartość progu opłacalności, otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną. Udowodnienie opłacalności przy uwzględnieniu progów opłacalności zdefiniowanych dla chorób „powszechnych” (na poziomie trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca) jest rzeczą mało prawdopodobną w przypadku leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich.

Aktualnie prowadzona jest dyskusja w sprawie wytycznych w przypadku refundacji leków stosowanych w chorobach rzadkich. Na konferencji poświęconej chorobom rzadkim 23.02.2016 r. wiceminister Krzysztof Łanda poinformował, że w Polsce obecnie jest przygotowywany Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, którego prace mają się zakończyć

¹ ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*

w drugiej połowie roku. Będzie on zbliżony do narodowych planów przygotowanych przez inne państwa członkowskie Unii Europejskiej. Wiceminister podkreślił, że osią planu będą potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi. Zapowiedział inne podejście do refundacji leków sierocych oraz stosowanych w chorobach rzadkich. Poinformował o wprowadzeniu podejścia egalitarnego, które zamiast klasycznej analizy ekonomicznej wymaga do oceny zasadności refundacji przedstawienia właśnie analizy uzasadnienia ceny. Takie podejście ma na celu uniknięcie konkurencji leków sierocych z lekami stosowanymi w chorobach powszechnie występujących. Konkurencja taka często bywa niesprawiedliwa, gdyż producent leku przeznaczonego do terapii chorób „powszechnych” inwestując w badania i rozwój korzysta z efektu skali. W związku z tym ma on szansę na szybszą realizację zysku i zwrot poniesionych nakładów, podczas gdy producent leku sierociego nie ma takiej możliwości. Dlatego też skłonność do akceptowania wyższego poziomu cen leków sierocych powinna być większa niż w przypadku leków przeznaczonych do terapii chorób „powszechnych”.

Analizę spełniającą wymogi formalne przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz w perspektywie wspólnej. Różnice w wynikach pomiędzy perspektywą wspólną (obejmującą perspektywę płatnika publicznego i pacjenta) a perspektywą płatnika publicznego są nieznaczne, jedyną kategorią kosztową generującą koszty dla chorego jest farmakoterapia stosowana obecnie u chorych w ramach aktualnej praktyki klinicznej.

W analizie porównano lek Prolastin[®] z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, tj. standardowym leczeniem.

Z uwagi na wykazane różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

W analizie ekonomicznej wykorzystano dwa badania randomizowane podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wielośrodkowe (*EXACTLE* oraz *RAPID*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo A1-PI względem BSC (Badania odnaleziono w wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego w *Analizie klinicznej*). W obydwu badaniach zastosowano A1-PI w dawce i schemacie zgodnym z zalecanym w ChPL Prolastin[®], tj. 60 mg/kg m.c. na tydzień, przy czym w badaniu *EXACTLE* zastosowano produkt leczniczy Prolastin[®] a w badaniu *RAPID* - Zemaira[®] (na terenie Europy produkt zarejestrowany pod nazwą Respreeza[®])². Okres obserwacji w badaniu *EXACTLE* wyniósł 29,3 miesiąca (mediana) w grupie badanej oraz 24,9 miesiąca (mediana) w grupie kontrolnej. Z kolei w badaniu *RAPID* okres obserwacji wyniósł 24 miesiące. Badania różniły się pomiędzy sobą liczbą uczestników. Liczba chorych w badaniu *EXACTLE* wyniosła łącznie 78 osób, podczas gdy w badaniu *RAPID* udział w badaniu wzięło łącznie 180 chorych. W przypadku badania *RAPID* oprócz wyników dla zaślepionej fazy badania zaprezentowano również te pochodzące z jego kontynuacji (udział w badaniu kontynuowali przez kolejne 24 miesiące wszyscy chorzy spoza Stanów Zjednoczonych, którzy ukończyli 24 miesiące terapii w ramach fazy zaślepionej badania). Z przytoczonych badań zaczerpnięto informacje na temat skuteczności ludzkiego inhibitora alfa-1-proteinazy niezbędne do wnioskowania w analizie ekonomicznej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) posłużono się modelem uzyskanym od Zamawiającego. W modelu dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie danych z badania *Boros 2012* oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.*, zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ*

² w wyniku oceny biorównoważności nie wykazano różnic pomiędzy produktami Prolastin[®] i Zemaira[®] (Respreeza[®]) mających znaczący wpływ na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia

w sprawie wykazu leków refundowanych. Cenę za opakowanie 1 000 mg leku Prolastin® uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

⊕ [REDACTED]

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów tj. koszty bezpośrednie medyczne (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących). W analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: 1. koszty leku Prolastin®, 2. koszt testów diagnostycznych potwierdzających niedobór alfa-1 antytrypsyny u chorych związane z kwalifikacją do programu lekowego 3. koszty przepisania i podania leków, 4. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 5. koszty standardowej terapii (w tym hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, tlenoterapii, wizyt pielęgniarki środowiskowej oraz farmakoterapii).

³ [REDACTED]

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością. W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych

Uzasadnienie ceny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy spełniającej wymogi formalne

[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]

Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

Finansowanie A1-PI w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny w ramach *Programu Lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu niedoboru alfa-1 antytrypsyny. Ponadto, finansowanie A1-PI wpłynie na wydłużenie przeżycia skorygowanego o jakość i spowolni postęp rozedmy płuc u chorych w porównaniu do standardowego leczenia stosowanego obecnie, które odpowiada terapii przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Należy podkreślić, że enzymatyczna terapia zastępcza (suplementacja ludzkiego inhibitora alfa-1 proteinazy) jest jedyną obecnie dostępną opcją terapeutyczną w leczeniu niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy. W przeciwieństwie do BSC stosowanie leku Prolastin® nie jest leczeniem jedynie objawowym, lecz przyczynowym.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w celu oceny opłacalności stosowania w Polsce leku Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych o umiarkowanym nasileniu (FEV₁ 35-60%) w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w *Programie Lekowym*: leczenie niedoboru inhibitora alfa-1-proteinazy (ICD-10 E88.0). Obecnie lek Prolastin[®] nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%).

Interwencja:

- ⊕ ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy (A1-PI, Prolastin[®]).

Komparator:

- ⊕ leczenie standardowe (leczenie objawowe odpowiadające leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą parametru:
 - ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa

porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%) [23].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [23]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla leku Prolastin® wskazano leczenie standardowe.

1. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonym przez Zamawiającego, dostosowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej, w którym uwzględniono wyniki porównania leku Prolastin® względem leczenia standardowego stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD) i obturacją dróg oddechowych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach zaprezentowanych w ramach *Analizy klinicznej* [23], publikacjach dostarczonych przez Zamawiającego oraz na opinii ekspertów klinicznych.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

2. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach*

opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [44])

- ⊗ oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

3. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 36].

W związku z tym w analizie przyjęto dożywotni (40-letni) horyzont czasowy. Zakłada się, że po tym czasie przeżycie w populacji chorych wyniesie ok. 10%. Dodatkowo, w analizie wrażliwości testowany jest 52-letni horyzont czasowy. Wartość ta została ustalona na poziomie, dla którego krzywa przeżycia całkowicie wygasa.

4. Ocena wyników zdrowotnych

Skuteczność A1-PI względem BSC została oceniona na podstawie badań *EXACTLE* i *RAPID* względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ progresja rozedmy płuc;
 - ⊗ ocena całkowitej objętości płuc;
 - ⊗ ocena czynności płuc;
 - ⊗ ocena częstości występowania zaostrzeń oraz częstość hospitalizacji;
 - ⊗ ocena jakości życia;
 - ⊗ ocena wydolności wysiłkowej.
-

4.1. Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej odnaleziono dwa badania randomizowane podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, wieloośrodkowe (*EXACTLE* oraz *RAPID*), w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo A1-PI względem BSC (utożsamiane w badaniu z grupą placebo). W obydwu badaniach zastosowano A1-PI w dawce i schemacie zgodnym z zalecanym w ChPL Prolastin[®], tj. 60 mg/kg m.c. na tydzień, przy czym w badaniu *EXACTLE* zastosowano produkt leczniczy Prolastin[®] a w badaniu *RAPID* - Zemaira[®] (na terenie Europy produkt zarejestrowany pod nazwą Respreeza[®])⁴. Okres obserwacji w badaniu *EXACTLE* wyniósł 29,3 miesiąca (mediana) w grupie badanej oraz 24,9 miesiąca (mediana) w grupie kontrolnej. Z kolei w badaniu *RAPID* okres obserwacji wyniósł 24 miesiące. Badania różniły się pomiędzy sobą liczbą uczestników. Liczba chorych w badaniu *EXACTLE* wyniosła łącznie 78 osób, podczas gdy w badaniu *RAPID* udział w badaniu wzięło łącznie 180 chorych. W przypadku badania *RAPID* oprócz wyników dla zaślepionej fazy badania zaprezentowano również te pochodzące z jego kontynuacji (udział w badaniu kontynuowali przez kolejne 24 miesiące wszyscy chorzy spoza Stanów Zjednoczonych, którzy ukończyli 24 miesiące terapii w ramach fazy zaślepionej badania).

Utrata gęstości płuc mierzona metodą tomografii komputerowej, np. za pomocą PD15 jest fizjologicznym punktem końcowym stosowanym w badaniach dotyczących stosowania terapii suplementacyjnej A1-PI.

Ocena utraty gęstości płuc za pomocą tomografii komputerowej została zaakceptowana przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use*) działający przy EMA, jako właściwa metoda oceny progresji rozedmy płuc u chorych na AATD. Za najbardziej odpowiedni punkt końcowy, który umożliwia stwierdzenie niewielkich różnic w gęstości płuc uznano pomiar w stanie całkowitej pojemności płuc (TLC, ang. *total lung capacity*). EMA uznała, iż TLC jest odpowiednim parametrem do oceny fizjologicznych zmian w płucach.

⁴ w wyniku oceny biorównoważności nie wykazano różnic pomiędzy produktami Prolastin[®] i Zemaira[®] (Respreeza[®]) mających znaczący wpływ na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia

Ocena progresji rozedmy za pomocą tomografii komputerowej płuc została przeprowadzona w obydwu badaniach włączonych do analizy klinicznej. Przedstawiono wyniki dotyczące zmiany całkowitej gęstości płuc mierzone wskaźnikiem PD15 skorygowanym fizjologicznie oraz statystycznie w stanach TLC, FRC oraz łącznie dla obydwu tych stanów.

Metaanaliza wyników badań *EXACTLE* oraz *RAPID* dla TLC analizowanej metodą fizjologiczną, przeprowadzona dla okresu obserwacji wynoszącego 24 miesiące wykazała znamiennej statystycznie różnicę na korzyść grupy chorych poddanych terapii A1-PI. Uzyskane wyniki świadczą jednoznacznie o korzystnym wpływie zastosowanej interwencji na spowolnienie progresji rozedmy. Jest to klinicznie istotny punkt końcowy. Nie odnaleziono natomiast danych na temat minimalnej klinicznie istotnej różnicy.

Dla TLC ocenianej metodą statystyczną nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami we wszystkich okresach obserwacji.

Znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy A1-PI a BSC na korzyść grupy badanej wykazano natomiast w odniesieniu do oceny TLC i FRC łącznie w czasie 24 miesięcy.

Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie FRC ocenianej w czasie 24 miesięcy.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.

Zmiana całkowitej gęstości płuc [g/l] mierzona wskaźnikiem PD15 skorygowanym fizjologicznie i statystycznie w stanie całkowitej pojemności płuc (TLC), stanie czynnościowej pojemności zalegającej (FRC)⁵ oraz łącznie w stanach TLC i FRC względem wartości początkowych na podstawie wyników tomografii komputerowej płuc

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS, mediana [mies.]	A1-PI		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
TLC: zmiana PD15 względem wartości początkowej - metoda I (fizjologiczna)								
<i>EXACTLE (Dirksen 2009)*</i>	mITT	12	-1,765 (3,986)	34	-2,217 (3,703)	33	0,45 (-1,39; 2,29)	NIE
<i>EXACTLE (Dirksen 2009)*</i>	mITT	24	-2,827 (5,009)	35	-4,209 (3,447)	32	1,38 (-0,66; 3,43)	NIE

⁵ FRC, ang. *functional residual capacity*

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS, mediana [mies.]	A1-PI		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>RAPID (EMA 2015)</i>		24	-2,60 (4,44)	90	-4,20 (4,50)	83	1,60 (0,27; 2,93)	TAK
<i>Wynik metaanalizy badań EXACTLE i RAPID</i>	n/d	n/d	n/d	125	n/d	115	1,53 (0,42; 2,65)	TAK
<i>EXACTLE (Dirksen 2009)*</i>	mITT	30	-3,252 (4,498)	18	-4,707 (4,512)	16	1,46 (-1,58; 4,49)	NIE
TLC: zmiana PD15 względem wartości początkowej - metoda II (statystyczna)								
<i>EXACTLE (Dirksen 2009)**</i>	mITT	12	-0,742 (5,298)	34	-1,026 (5,536)	33	0,28 (-2,31; 2,88)	NIE
		24	-2,386 (5,253)	35	-3,810 (4,062)	32	1,42 (-0,81; 3,66)	NIE
		30	-2,408 (4,296)	18	-3,462 (4,691)	16	1,05 (-1,98; 4,09)	NIE
TLC+FRC: zmiana PD15 względem wartości początkowej								
<i>RAPID (EMA 2015)</i>	ITT	24	-2,67 (4,30)	90	-3,93 (4,02)	83	1,26 (0,02; 2,50)	TAK
FRC: zmiana względem wartości początkowej								
<i>RAPID (EMA 2015)</i>	ITT	24	-2,74 (4,75)	90	-3,73 (4,46)	83	0,99 (-0,38; 2,36)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*zmierzone tomograficznie PD15 skorygowane TLC – zmienna zależna; rodzaj terapii, ośrodek, leczenie zależne od czasu – efekty stałe; wyraz wolny i czas jako efekty losowe

**zmierzone tomograficznie PD15 – zmienna zależna; rodzaj terapii, ośrodek, leczenie zależne od czasu – efekty stałe; log(TLV) – zmienna zależna od czasu; wyraz wolny i czas jako efekty losowe

Przeprowadzono również metaanalizę, w której wykorzystano wyniki z badania *EXACTLE* przedstawione dla III metody analizy danych (metoda fizjologiczna z zastosowaniem analizy punktu końcowego). Wynik metaanalizy, podobnie jak dla metody I okazał się być istotny statystycznie na korzyść grupy chorych poddanych terapii A1-PI.

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do wyniku TLC przedstawionego w badaniu *EXACTLE* dla metody IV (statystycznej).

Tabela 2.

Zmiana całkowitej gęstości płuc [g/l] mierzona wskaźnikiem PD15 skorygowanym fizjologicznie i statystycznie w stanie TLC z zastosowaniem analizy punktu końcowego (ang. end-point analysis), względem wartości początkowych na podstawie wyników tomografii komputerowej

Badanie (publikacja)	Populacja	OBS, mediana [mies.]	A1-PI		BSC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
TLC: Zmiana PD15 względem wartości początkowej – metoda III (fizjologiczna)*								
<i>EXACTLE (Dirksen 2009)</i>	mITT	A1-PI: 29,3 BSC: 24,9	-3,387 (4,621)	36	-4,822 (3,813)	35	1,44 (-0,53; 3,40)	NIE
<i>RAPID (EMA 2015)</i>		24	-2,60 (4,44)	90	-4,20 (4,50)	83	1,60 (0,27; 2,93)	TAK
<i>Wynik metaanalizy badań EXACTLE i RAPID</i>	n/d	n/d	n/d	126	n/d	118	1,55 (0,44; 2,65)	TAK
TLC: Zmiana PD15 względem wartości początkowej – metoda IV (statystyczna)**								
<i>EXACTLE (Dirksen 2009)</i>	mITT	A1-PI: 29,3 BSC: 24,9	-2,895 (4,739)	36	-4,124 (4,147)	35	1,23 (-0,84; 3,30)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*zmiana ostatniej zmierzonej tomograficznie wartości PD15 skorygowanego TLC względem wartości początkowej – zmienna zależna; rodzaj terapii, ośrodek – efekty stałe; pomiar początkowy jako wartość zmienna

**zmiana ostatniej zmierzonej tomograficznie wartości PD15 względem wartości początkowej – zmienna zależna; rodzaj terapii, ośrodek – efekty stałe; zmiana log(TLV) zmierzonego tomograficznie oraz pomiaru początkowego jako wartości zmienne

Ocena czynności płuc przed leczeniem i podczas terapii A1-PI jako zmiana wartości FEV₁ w ujęciu rocznym została przeprowadzona na podstawie badania *Wencker 2001*. W badaniu tym przedstawiono wyniki ogółem oraz w podgrupach wyszczególnionych ze względu na pierwszy uzyskany od chorych pomiar FEV₁.

Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie spowalniania postępu choroby w populacji chorych ogółem. Terapia A1-PI przyczyniła się do zmniejszenia spadku FEV₁ o 14,9 ml na rok. Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała znamienne statystycznie, korzystny wpływ na spowalnianie postępu choroby w podgrupie chorych z początkowym FEV₁ powyżej 65% wartości należnej ogółem. W ramach tej ostatniej podgrupy wyszczególniono chorych, u których stwierdzono gwałtowne spadki i powolne spadki FEV₁. Istotny statystycznie, korzystny wpływ leczenia A1-PI wykazano w grupie chorych charakteryzujących się gwałtownymi spadkami FEV₁ (tzw. *rapid decliners*). Należy jednak podkreślić, że wyniki dla podgrupy z początkowym FEV₁ powyżej 65% wartości należnej

dotyczą ogółem niewielkiej liczby chorych, co negatywnie wpływa na możliwość odniesienia uzyskanych wyników na populację generalną. Istotnym jest również fakt, iż u chorych tych w momencie rozpoczęcia terapii A1-PI wartość należna FEV1 wynosiła już poniżej 65%, co oznacza, że wynik ten faktycznie dotyczy populacji docelowej.

Należy podkreślić jednak, że liczebność wskazanej grupy była bardzo niewielka i wynosiła 7 chorych. Dodatkowo w głównych badaniach RCT włączonych do analizy autorzy nie dokonali analizy zmian progresji choroby w podgrupach chorych względem wartości parametru tomograficznego lub FEV1.

Mając na uwadze fakt, iż AATD jest chorobą rzadką należy jednak zwrócić również uwagę na korzystny wynik uzyskany w badaniu *Wencker 2001* w grupie chorych z gwałtownym spadkiem wartości FEV₁. Pomimo małej liczebności chorych (n=7) podgrupa ta odniosła korzyść z leczenia i dlatego wbrew utrudnionej możliwości uogólnienia wnioskowania na szerszą populację należy traktować tą podgrupę ze szczególną uwagą. W tak dobranej populacji chorych należałoby się spodziewać również korzystnych wyników ekonomicznych, gdyby była ona przedmiotem wniosku.

4.2. Profil bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa A1-PI względem BSC (utożsamiane w badaniu z grupą placebo) została przeprowadzona na podstawie 2 badań randomizowanych: *EXACTLE* i *RAPID*.

4.2.1. Zgony

Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy A1-PI i BSC w odniesieniu do częstości występowania zgonów w czasie 24 miesięcy.

Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS, [mies.]	A1-PI		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
<i>RAPID (Chapman 2015)</i>	24	1 (1,1)*	93	3 (3,4)*	87	0,30 (0,03; 2,98)	-0,02 (-0,07; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*przyczyną zgonu chorego z grupy A1-PI była niewydolność oddechowa, natomiast w grupie BSC przyczyną zgonu 3 chorych były odpowiednio posocznica, zapalenie płuc oraz rak piersi z przerzutami

4.2.2. Zdarzenia i działania niepożądane ogółem

Częstość działań niepożądanych w przeliczeniu na liczbę infuzji leku Prolastin® określono na 0,004 w grupie badanej oraz 0,009 w grupie chorych BSC (utożsamiane w badaniu z grupą placebo).

Analiza częstości występowania działań niepożądanych nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami A1-PI i BSC. Należy zauważyć, że odsetek chorych, u których stwierdzono wystąpienie działania niepożądanego był stosunkowo niewielki a ciężkie działania niepożądane stwierdzono u pojedynczych osób biorących udział w badaniach.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Częstość występowania działań niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	A1-PI		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane									
<i>EXACTLE</i> (Dirksen 2009)	A1-PI: 29,3 BSC: 24,9	Ogółem*	11 (28,9)	38	15 (38,5)	39	0,65 (0,25; 1,69)	-0,10 (-0,31; 0,11)	NIE
<i>RAPID</i> (Chapman 2015)	24	Działania niepożądane ogółem (TEAE)	21 (22,6)	93	21 (24,1)	87	0,92 (0,46; 1,83)	-0,02 (-0,14; 0,11)	NIE
<i>Wynik metaanalizy badań EXACTLE i RAPID</i>			32 (24,4)	131	36 (28,6)	126	0,81 (0,47; 1,42)	-0,04 (-0,15; 0,07)	NIE
<i>RAPID</i> (Chapman 2015)	24	Działania niepożądane (TEAE) odnotowane w czasie 24 h	15 (16,1)	93	18 (20,7)	87	0,74 (0,35; 1,57)	-0,05 (-0,16; 0,07)	NIE
<i>EXACTLE</i> (Dirksen 2009)	A1-PI: 29,3 BSC: 24,9	Ciężkie działania niepożądane**	1 (2,6)	38	1 (2,6)	39	1,03 (0,06; 17,03)	0,00 (-0,07; 0,07)	NIE
<i>RAPID</i> (Chapman 2015)	24	Ciężkie działania niepożądane (TEAE)	1 (1,1)	93	1 (1,1)	87	0,93 (0,06; 15,18)	-0,0007 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>Wynik metaanalizy badań EXACTLE i RAPID</i>			2 (1,5)	131	2 (1,6)	126	0,98 (0,14; 7,08)	-0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*całkowita liczba działań niepożądanych dla grupy A1-PI wynosiła 14, a dla grupy BSC wynosiła 35

**ciężkim działaniem niepożądanym w grupie A1-PI była łuszczyca (n=1), a w grupie BSC zatorowość płucna (n=1)

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Większość (powyżej 90%) zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *EXACTLE* zostało zakwalifikowanych jako zdarzenia łagodne lub umiarkowane. Również w badaniu *RAPID* większość zdarzeń niepożądanych raportowano jako zdarzenia o łagodnym bądź umiarkowanym nasileniu.

Zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	OBS, mediana [mies.]	Punkt końcowy	A1-PI		BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>EXACTLE (Dirksen 2009, NCT00263887)</i>	A1-PI: 29,3 BSC: 24,9	Ogółem	37 (97,4)	38	38 (97,4)	39	0,97 (0,06; 16,15)	-0,0007 (-0,07; 0,07)	NIE	
<i>RAPID (NCT00261833)</i>	24	Ogółem	90 (96,8)	93	84 (96,6)	87	1,07 (0,21; 5,46)	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE	
<i>Wynik metaanalizy badań EXACTLE i RAPID</i>			127 (96,9)	131	122 (96,8)	126	1,05 (0,26; 4,28)	0,00 (-0,04; 0,04)	NIE	
<i>EXACTLE (Dirksen 2009)</i>	A1-PI: 29,3 BSC: 24,9	Ciężkie*	10 (26,3)	38	18 (46,2)	39	0,42 (0,16; 1,09)	-0,20 (-0,41; 0,01)	NIE	
<i>RAPID (Chapman 2015, NCT00261833)</i>	24	Ciężkie (TEAE)	28 (30,1)	93	28 (32,2)	87	0,91 (0,48; 1,71)	-0,02 (-0,16; 0,11)	NIE	
<i>Wynik metaanalizy badań EXACTLE i RAPID</i>			38 (29,0)	131	46 (36,5)	126	0,71 (0,42; 1,20)	-0,07 (-0,19; 0,04)	NIE	
<i>RAPID (Chapman 2015)</i>	24	Nasilenie	Łagodne	13 (14,0)	93	16 (18,4)	87	0,72 (0,32; 1,60)	-0,04 (-0,15; 0,06)	NIE
			Umiarkowane	54 (58,1)	93	43 (49,4)	87	1,42 (0,79; 2,55)	0,09 (-0,06; 0,23)	NIE
			O ciężkim nasileniu	25 (26,9)	93	27 (31,0)	87	0,82 (0,43; 1,56)	-0,04 (-0,17; 0,09)	NIE
<i>RAPID (Chapman 2015)</i>	24	Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE)	92 (99,8)	93	86 (98,9)	87	1,07 (0,07; 17,37)	0,00 (-0,03; 0,03)	NIE	
<i>RAPID (Chapman 2015)</i>	24	Zdarzenia niepożądane ogółem (TEAE) odnotowane w czasie 24h	21 (22,6)	93	21 (24,1)	87	0,92 (0,46; 1,83)	-0,02 (-0,14; 0,11)	NIE	
GRADE: jakość danych – wysoka (średnia dla danych pochodzących z NCT00261833 i dla wyniku metaanalizy) , waga punktu końcowego – krytyczna										

*całkowita liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych dla grupy A1-PI wynosiła 28, a dla grupy BSC wynosiła 40

5. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia (LY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku (PLN/LY). Jednakże z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w podstawowej analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁶ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36, 42].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [36], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

6. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

⁶ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: 1. koszty leku Prolastin[®], 2. koszt testów diagnostycznych potwierdzających niedobór alfa-1 antytrypsyny u chorych 3. koszty przepisania i podania leków, 4. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 5. koszty standardowej terapii (w tym hospitalizacji, wizyt ambulatoryjnych, tlenoterapii, wizyt pielęgniarki środowiskowej oraz farmakoterapii).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (w tym projektu *Programu Lekowego*), w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leku Prolastin[®],
- ⊗ koszt diagnostyki niedoboru alfa-1 antytrypsyny,
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie lekowym,
- ⊗ koszt podania leku Prolastin[®],
- ⊗ koszty związane z terapią BSC, w tym:
 - ⊗ koszt hospitalizacji w grupie JGP D46,
 - ⊗ koszt wizyty w poradni/ambulatorium
 - ⊗ koszt tlenoterapii w warunkach domowych,
 - ⊗ koszt opieki paliatywnej,
 - ⊗ koszt farmakoterapii stosowanej w ramach leczenia standardowego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uwzględnione koszty różniące pokrywane będą przede wszystkim przez płatnika publicznego. Różnice w wynikach pomiędzy perspektywą wspólną a perspektywą płatnika publicznego występują jedynie w przypadku kategorii kosztowej: farmakoterapia związana ze standardowym leczeniem.

Ponieważ w analizie klinicznej nie stwierdzono występowania poważniejszych zdarzeń niepożądanych, założono, że leczenie jakichkolwiek komplikacji związanych z podaniem leku Prolastin[®] odbędzie się w ramach podania leku przez wykwalifikowany personel medyczny. Dlatego koszty leczenia działań niepożądanych nie są uwzględniane jako osobna kategoria kosztowa.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: badania *Boros 2012* [4] oraz badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [23].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) związanych z farmakoterapią związaną ze stosowaniem BSC przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [45, 48, 49, 30]. Cenę za opakowanie 1 000 mg leku Prolastin® uzyskano od Zamawiającego [9].

6.1. Koszt leków

6.1.1. Dawkowanie leku Prolastin®

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Prolastin®* [7] określono, że w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny Prolastin® podawany jest w przedstawionym poniżej schemacie.

Podanie leku Prolastin® następuje najczęściej według schematu 60 mg/kg masy ciała w cotygodniowym wlewie dożylnym. [7]. Dawkowanie to jest zgodne ze schematem dawkowania zamieszczonym w projekcie *Programu Lekowego*.

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

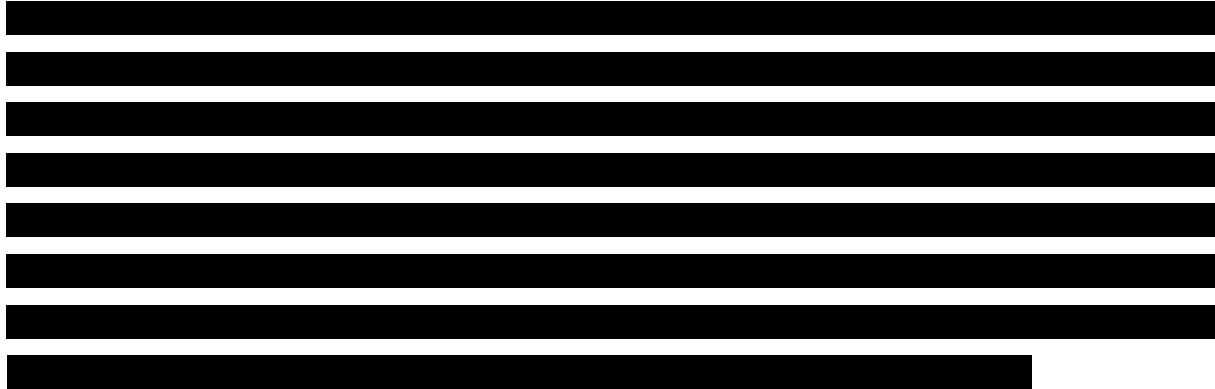
6.1.2. Cena leku Prolastin®

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania leku Prolastin® w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny stosowanego w ramach *Programu Lekowego*. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 14.3. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany jest bezpłatnie w ramach programu lekowego [42].

[Redacted]

[Redacted] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu

oraz cenę hurtową brutto leku, biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej [42].



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 6.).

Tabela 6.
Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie – opakowanie 1 000 mg (PLN)

Liczba zużytych fiolek leku Prolastin® została oparta o rozkład normalny wagi chorych. Chorym przyporządkowano prawdopodobieństwa w zależności od posiadanej masy ciała zgodnie z rozkładem normalnym, a następnie przemnożono je przez liczbę fiolek zużytych dla konkretnej masy ciała. Tak oszacowana średnia ważona wskazuje, że w terapii jeden chory zużywa średnio 4,84 fiolek leku Prolastin®. Na tej podstawie oszacowano ostateczny koszt terapii lekiem Prolastin® uwzględniany w analizie. Obliczenia oparto na średniej masie ciała Polaków, którą raportowano w badaniu Estymator [12] oraz odchyleniu standardowym masy ciała zaczerpniętemu z publikacji *Portier 2007* [33]. Jest to badanie przeprowadzone na populacji amerykańskiej, jednak założono, że odchylenie standardowe w obu populacjach (amerykańskiej oraz polskiej) jest zbliżone. Średnia masa ciała dorosłych Polaków wyniosła we wspomnianym badaniu 72,5 kg, natomiast odchylenie standardowe 13,17 kg. Jest to wartość obliczona dla grupy osób w wieku 50-51 lat, czyli wieku wejścia chorego do modelu. Inna wartość odchylenia standardowego raportowana w publikacji została uwzględniona w

analizie wrażliwości. W kalkulacjach kosztu rocznego uwzględniono zgodnie z ChPL, że podanie następuje raz na tydzień.

W analizie wrażliwości testowano wartość średnie zużycia fiolek leku Prolastin®.

Należy podkreślić, że lek Prolastin® stanowi terapię enzymatyczną, która jest uzupełnieniem standardowego postępowania medycznego. Dlatego w ramieniu chorych leczonych lekiem naliczany jest koszt związany z BSC oraz z samą terapią augmentacyjną.

Tabela 7.
Koszt terapii A1-PI (PLN)

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

6.2. Koszt badań diagnostycznych związanych z kwalifikacją do programu lekowego

Warunkiem kwalifikacji do *Programu Lekowego* jest potwierdzony w certyfikowanym ośrodku niedobór alfa-1 antytrypsyny. Potwierdzenie niedoboru odbywa się dwustopniowo: w pierwszym etapie bada się poziom stężenia AAT we krwi wraz z oznaczeniem poziomu CRP, następnie w przypadku wyniku sugerującego niedobór przeprowadza się badanie genetyczne metodą genotypowania i/lub fenotypowania. Wspomniane metody badania genetycznego są stosowane najczęściej, jednakże możliwe jest także przeprowadzenie analizy sekwencji DNA.

Ponadto w ramach diagnostyki wykonuje się:

- ⊗ Oznaczenie stężenia przeciwciał klasy A (Immunoglobuliny A – IgA);
- ⊗ Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową;

- ⊕ Badanie objętości płuc metodą pletyzmograficzną;
- ⊕ Tomografia komputerowa klatki piersiowej;
- ⊕ Test na obecność kotyniny mający na celu określenie, czy chory stosuje nikotynę (pali papierosy).

Koszt pierwszego etapu badania diagnostycznego określono na podstawie załącznika nr 1b oraz 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ wraz z późniejszymi zmianami [47]. W poniższej tabeli podsumowano koszty wymienionych powyżej badań. Z uwagi na fakt, że test na obecność kotyniny nie został zawarty w koszyku świadczeń gwarantowanych postanowiono pominąć ten koszt w analizie. Biorąc pod uwagę, że test ten może zostać przeprowadzony z użyciem urządzenia, tak zwanego smokolizera, koszt ten jest znikomy i może zostać pominięty w analizie, ponieważ nie przyczyni się on do wygenerowania znacznych kosztów i tym samym nie wpłynie znacząco na wynik analizy.

Koszt badania genetycznego określono na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 73/2016/DSOZ Prezesa NFZ. Jest to koszt zryczałtowany i nie zależy od typu badania genetycznego. W jego zakresie mieści się genotypowanie, fenotypowanie oraz analiza sekwencji łańcucha. Wartość jednego punktu określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ* obliczając średnią cenę za punkt w 5 losowo wybranych kontraktowanych placówkach na terenie kraju. Na podstawie publikacji *Greulich 2016* [18] liczba wykonywanych testów potrzebnych do zdiagnozowania jednego chorego z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy wynosi średnio 10,16. Wartość ta została uwzględniona w ogólnym koszcie badania genetycznego przypadającym na jednego chorego.

Tabela 8.
Koszt badań diagnostycznych przy kwalifikowaniu chorego do programu lekowego

Badanie	Kod produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
CRP	5.30.00.0000011	3,50	9,00	31,50
Immunoglobuliny A (IgA)	5.30.00.0000011	3,50	9,00	31,50
I65 α-1-Antytrypsyna	5.30.00.0000012	7,00	9,00	63,00
Badanie spirometryczne z próbą rozkurczową				

Badanie	Kod produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Badanie objętości płuc metodą pletyzmograficzną				
TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez wzmocnienia kontrastowego	5.03.00.0000070	30,00	9,00	270,00
Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	5.10.00.0000043	90,00	11,35	10 372,74

6.3. Koszt podania leku

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych terapia ludzkim inhibitorem alfa-1 proteinazy ma sens jedynie wtedy, gdy lek podawany jest w bliskiej odległości od miejsca zamieszkania chorego. W analizie przyjęto w ten sposób na podstawie zapisu w ChPL, że pierwsze trzy podania leku odbędą się w przystosowanym do tego ośrodku, tzn. w szpitalu lub przychodni/ambulatorium. Ponieważ wlew dożylny leku Prolastin® jest wlewem krótkotrwałym i trwa około 1 godziny przyjęto, że dalsze podania odbędą się w domu chorego w ramach wizyty pielęgniarki środowiskowej.

Koszt wizyty pielęgniarki środowiskowej jest kosztem zryczałtowanym i zależy od stawki kapitałowej. Tym samym każdy ośrodek wysyłający pielęgniarki do domu chorego ma zapewnioną stałą kwotę przeznaczoną na realizację opisywanego świadczenia. W związku z tym, koszt wizyty pokryty jest przez ośrodek wysyłający, a sama wizyta nie generuje kosztu dla systemu.

Tym samym w analizie uwzględniono jedynie koszt związany z trzykrotnym podaniem leku w warunkach pozadomowych. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Koszt podania leku Prolastin®

Produkt	Wartość punktowa	Wartość punktu	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)
Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym związane z	2,0	52,0	3	312,00

Produkt	Wartość punktowa	Wartość punktu	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)
wykonaniem programu				

6.4. Koszt monitorowania leczenia i oceny skuteczności

Na podstawie projektu *Programu Lekowego* oraz opinii ekspertów klinicznych określono, że w ramach monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekiem Prolastin® będą wykonywane następujące badania:

- ⊕ Oznaczenie stężenia alfa-1 antytrypsyny (dwa razy w roku);
- ⊕ Test na obecność kotyniny (dwa razy w roku);
- ⊕ Ocena objętości płuc metodą pletyzmograficzną (raz do roku).

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych ocena objętości płuc metodą pletyzmograficzną odbywać będzie się raz do roku. Dla pozostałych badań przyjęto, że odbywać będą się one raz na 6 miesięcy, co jest zgodne z wymogami monitorowania i oceny skuteczności w programach lekowych.

Ponownie, z uwagi na fakt, że test na obecność kotyniny nie został zawarty w koszyku świadczeń gwarantowanych postanowiono pominąć ten koszt w analizie. Biorąc pod uwagę, że test ten może zostać przeprowadzony z użyciem urządzenia, tak zwanego smokolizera, koszt ten jest znikomy i może zostać pominięty w analizie, ponieważ nie przyczyni się on do wygenerowania znacznych kosztów i tym samym nie wpłynie znacząco na wynik analizy.

Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia podsumowano w poniższej tabeli. Koszty monitorowania i oceny skuteczności dotyczą chorych leczonych lekiem Prolastin®. Monitorowanie chorych leczonych standardowo odbywa się w ramach wizyt w poradni/ambulatorium.

Tabela 10.
Koszty związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia

Badanie	Kod produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt jednorazowy (PLN)	Koszt roczny* (PLN)
165 α-1-Antytrypsyna	5.30.00.0000012	7,00	9,00	63,00	126,00
Badanie objętości płuc metodą pletyzmograficzną					

*założono, iż pletyzmografia będzie odbywała się w trakcie tej samej wizyty ambulatoryjnej co pomiar stężenia A1-PI – stąd 2 wizyty w ciągu roku

6.5. Koszty związane z terapią standardową (BSC)

Na podstawie publikacji *Boros 2012* oraz opinii ekspertów klinicznych określono, że w ramach aktualnie stosowanej praktyki klinicznej chorzy z niedoborem alfa-1 antytrypsyny korzystają z następujących świadczeń, dla których częstość użycia oraz procent chorych korzystających z zasobów są zależne od stanu zdrowia:

- ⊗ hospitalizacja,
- ⊗ wizyta w poradni/ambulatorium,
- ⊗ terapia tlenowa w warunkach domowych,
- ⊗ pobyt w hospicjum,
- ⊗ wizyta pielęgniarki środowiskowej,
- ⊗ farmakoterapia.

W poniższej tabeli podsumowano korzystanie przez chorych podlegających terapii BSC z zasobów i świadczeń opieki zdrowotnej. Dane pochodzą ze wspomnianej wcześniej publikacji *Boros 2012* oraz z badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych.

Na podstawie publikacji *Liebermann 2000* [24] założono, iż chorzy przyjmujący terapię lekiem Prolastin® (FEV1 od 35% do 60%) będą mieć niższą częstotliwość przyjmowania świadczeń opieki medycznej. W analizie utożsamiono infekcje raportowane w publikacji

Liebermann 2000 z cięższymi zaostrzeniami choroby i oszacowano ryzyko względne występowania zaostrzeń w grupie leczonej w stosunku do grupy nieleczonej (RR⁷ = 0,33).

Tabela 11.
Zużycie zasobów związanych z aktualną praktyką kliniczną

Stan zdrowia	Świadczenie	Odsetek chorych	Liczba wizyt/świadczeń
Łagodny (FEV ₁ ≥ 80%)	Wizyta w poradni/ambulatorium	■	■
	Hospitalizacja	■	■
Umiarkowany (50% ≤ FEV ₁ < 80%)	Wizyta w poradni/ambulatorium	■	■
	Hospitalizacja	■	■
Ciężki (30% ≤ FEV ₁ < 50%)	Terapia tlenowa	■	■
	Wizyta w poradni/ambulatorium	■	■
	Hospitalizacja	■	■
	Wizyta pielęgniarki środowiskowej	■	■
Bardzo ciężki (FEV ₁ < 30%)	Terapia tlenowa	■	■
	Wizyta w poradni/ambulatorium	■	■
	Hospitalizacja	■	■
	Wizyta pielęgniarki środowiskowej	■	■
	Pobyt w hospicjum	■	■

6.5.1. Koszt związany z hospitalizacją

Koszt hospitalizacji chorego w ramach standardowej terapii określony został na podstawie Załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. oraz Załącznika nr 3 do zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. wraz z późniejszymi zmianami [49]. Przyjęto, że pobyt chorego w szpitalu nie przekroczy liczby dni pobytu finansowanej grupą. Pobyt chorego na oddziale finansowany jest w ramach grupy JGP D46: POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego (rozedma płuc spowodowana niedoborem alfa-1 antytrypsyny zaliczana jest do chorób obturacyjnych).

⁷ ang. *risk ratio*

Tabela 12.
Koszt hospitalizacji w ramach BSC

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa hospitalizacja	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktu	Koszt jednorazowy
D46	5.51.01.0004046	POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego	36,00	20,00	52,00	1 872,00

W poniższej tabeli podsumowano średni roczny koszt hospitalizacji w podziale na poszczególne stany zdrowia wyróżnione w modelu przedstawionym w analizie ekonomicznej.

Tabela 13.
Średni roczny koszt hospitalizacji w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorego

Stan	Koszt roczny (PLN)
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	28,64
Umiarkowany (50% ≤ FEV1 < 80%)	1 029,41
Ciężki (30% ≤ FEV1 < 50%)	1 750,32
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	2 808,00

6.5.2. Wizyta w poradni/ambulatorium

Koszt wizyty chorego w poradni/ambulatorium wyznaczono na podstawie zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ wraz z późniejszymi zmianami [47]. Średnią wartość punktu wyznaczono na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Z informatora wybrano 6 losowych placówek kontraktowanych i na tej podstawie obliczono średnią wartość 1 punktu.

Tabela 14.
Koszt wizyty w poradni/ambulatorium związanej z terapią BSC

Świadczenie	Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego I typu	Wartość punktu	Koszt jednorazowy
Wizyta w poradni/ambulatorium: Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	3,50	9,63	33,70

W poniższej tabeli podsumowano średni roczny koszt wizyt w poradni/ambulatorium w podziale na poszczególne stany zdrowia wyróżnione w modelu przedstawionym w analizie ekonomicznej.

Tabela 15.
Średni roczny koszt wizyty w poradni/ambulatorium w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorego

Stan	Koszt roczny (PLN)
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	12,48
Umiarkowany (50% ≤ FEV1 < 80%)	13,44
Ciężki (30% ≤ FEV1 < 50%)	90,84
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	216,23

6.5.3. Terapia tlenowa

W analizie uwzględniono koszt terapii tlenowej w warunkach domowych. Świadczenie to rozliczane jest według wartości punktowych i kosztów określonych w ramach katalogu zakresu świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Średnią wartość punktu określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. Z informatora wybrano 6 losowych placówek kontraktowanych i na tej podstawie obliczono średnią wartość 1 punktu. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione koszty.

Tabela 16.
Koszt terapii tlenowej w warunkach domowych.

Świadczenie	Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego I typu	Koszt jednorazowy
Tlenoterapia w warunkach domowych	1,00	11,35

W poniższej tabeli podsumowano średni roczny koszt wizyt tlenoterapii w warunkach domowych w podziale na poszczególne stany zdrowia wyróżnione w modelu przedstawionym w analizie ekonomicznej. W analizie przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego, że roczna liczba tlenoterapii wynosi 4.

Tabela 17.

Średni roczny koszt wizyty w poradni/ambulatorium w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorego

Stan	Koszt roczny z uwzględnieniem odsetka chorych i liczbą terapii w roku (PLN)
Ciężki ($30\% \leq FEV1 < 50\%$)	4,54
Bardzo ciężki ($FEV1 < 30\%$)	22,69

6.5.4. Pobyt w hospicjum

Chorzy w stanie terminalnym (chorzy w stanie $FEV1 < 30\%$) mogą podlegać opiece paliatywnej w ramach pobytu w hospicjum. Eksperci kliniczni w ankiecie wskazali, że takiej opiece podlegają pojedynczy chorzy oraz nie wskazali średniego czasu pobytu w hospicjum. Dlatego w analizie przyjęto, że 5% chorych podlega opiece paliatywnej w hospicjum oraz na podstawie danych ze *Sprawozdania z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej* [39] określono, że średni czas pobytu w hospicjum wynosi 83 dni. Inny wariant testowany jest w ramach przedstawionej w kolejnych częściach dokumentu analizie wrażliwości.

Koszt pobytu w hospicjum rozliczany jest za osobodzień. Koszt ten ustalono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 73/2013/DSOZ wraz z późniejszymi zmianami [46]. Wartość 1 punktu określono na podstawie Informatora o umowach NFZ [21], z którego losowo wybrano 6 placówek kontraktowanych i na podstawie danych o kontraktach obliczono średnią wartość wspomnianego 1 punktu.

Koszt pobytu chorego w hospicjum określony został w poniższej tabeli. Średni koszt roczny w najcięższym stanie choroby na chorego określono z uwzględnieniem odsetka chorych przebywających w hospicjum (5%).

Tabela 18.

Koszt pobytu chorego w hospicjum

Świadczenie	Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego I typu	Koszt jednorazowy	Średni koszt roczny w stanie $FEV1 < 30\%$ na chorego
Pobyt w hospicjum	osobodzień	211,83	879,08

6.5.5. Koszt farmakoterapii

Chorzy w ramach standardowej terapii podlegają farmakoterapii zgodnej z leczeniem objawowym rozedmy płuc w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc [23]. W ramach farmakoterapii stosowane są określone przez ekspertów klinicznych w ramach badania ankietowego schematy terapeutyczne, których dawkowanie określono dokładnie w analizie klinicznej. Udział poszczególnych schematów terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Udział schematów terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.

Stan	Schemat	Udział
Umiarkowany ($50\% \leq$ FEV1 < 80%)	LABA	■
	LABA+iCS	■
	LABA+SABA	■
	LAMA	■
	SAMA	■
Ciężki ($30\% \leq$ FEV1 < 50%)	ICS+LABA+LAMA +SABA	■
	LABA+LAMA+SABA	■
	SAMA	■
	teofilina	■
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	ICS+LABA+LAMA +teofilina	■

W poniższej tabeli przedstawiono substancje czynne, które składają się na dane schematy terapeutyczne. Ceny leków zaczerpnięto z *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r* [30]. Na tej podstawie obliczone ceny za 1 mg leku, które posłużyły do wyceny dziennej i rocznej dawki w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 20.
Substancje czynne w schematach terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.

Schemat	Substancje czynne (wymienne)
SABA	Fenoterol
	Salbutamol
LABA	Formoterol
	Salmeterol
LAMA	Bromek triotropium
	Bromek aklidynium
	Bromek glikopironium
wGKS	Flutikazon
	Budezonid
	Cyklezonid
	Balkometazon
	Mometazon
SABA+LAMA	Fenoterol + bromek ipratropium
LABA+LAMA	Formoterol+aklidynium
LABA+wGKS	Salmeterol+ flutikazon
	Formeterol+ budezonid
	Formoterol + beklometazon

W poniższej tabeli podsumowano koszt jednodniowy oraz roczny stosowania leków z wyżej wymienionych schematów terapeutycznych w podziale na stan zdrowia chorego z uwzględnieniem odsetków chorych podlegających danym schematom.

Tabela 21.

Koszt jednodniowy i roczny stosowania danych schematów terapeutycznych w BSC w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego

Stan	Schemat	Koszt dobowy perspektywa NFZ	Koszt dobowy perspektywa wspólna	Koszt roczny perspektywa NFZ	Koszt roczny perspektywa wspólna	Koszt roczny całkowity NFZ	Koszt roczny całkowity wspólna
Umiarkowany ($50\% \leq FEV1 < 80\%$)	LABA	1,80	1,91	657,88	696,84	■	■
	LABA+iCS	6,95	7,22	2 538,12	2 635,52		
	LABA+SABA	2,04	2,22	746,88	812,14		
	LAMA	3,18	4,54	1 160,76	1 658,24		
	SAMA	0,69	0,84	253,34	305,35		
Ciężki ($30\% \leq FEV1 < 50\%$)	ICS+LABA+LAMA+SABA	10,37	12,07	3 787,89	4 409,06	■	■
	LABA+LAMA+SABA	5,22	6,76	1 907,64	2 470,37		
	SAMA	0,69	0,84	253,34	305,35		
	Teofilina	0,48	0,72	175,32	262,98		
Bardzo ciężki ($FEV1 < 30\%$)	ICS+LABA+LAMA+teofilina	10,61	12,48	3 874,21	4 556,74	■	■
	tlenoterapia	obliczona osobno					

6.6. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite poszczególnych terapii zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej

Tabela 23.
Podsumowanie kosztów dla komparatora

Stan	Koszt roczny perspektywa NFZ	Koszt roczny perspektywa wspólna
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	41,13	41,13
Umiarkowany (50% ≤ FEV1 < 80%)	2 243,80	2 372,06
Ciężki (30% ≤ FEV1 < 50%)	4 620,76	5 151,47
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	7 800,21	8 482,74

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania A1-PI vs leczenie standardowe w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego.

Głównym celem modelu była ocena opłacalności leku Prolastin[®] w porównaniu z opieką standardową w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1 proteinazy (AATD⁸) i obturacją dróg oddechowych (FEV₁ 35-60%).

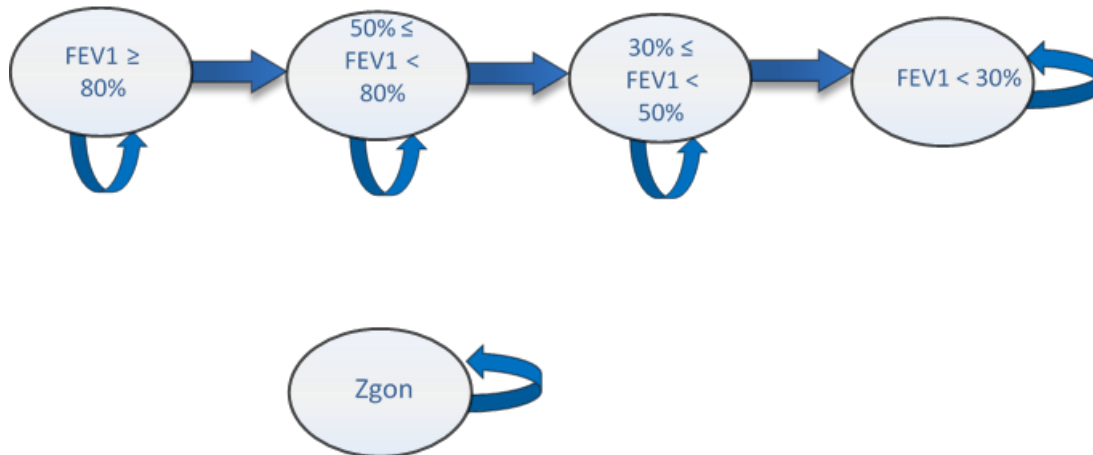
7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Niniejszy model jest decyzyjnym modelem analitycznym (ang. *decision analytic model*), który wykorzystuje metodę łańcuchów Markowa, aby oszacować koszty związane z użyciem zasobów i świadczeń opieki zdrowotnej. W celu oszacowania jakości życia, kosztów i QALY, model uwzględnia poniższe stany zdrowotne (Rysunek 1.). Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

⁸ ang. *alpha-1 antitrypsin deficiency*

Rysunek 1.
Model zastosowany w analizie



Chorzy mogą znaleźć się w następujących stanach zdrowia, określonych za pomocą FEV1, czyli badania spirometrycznego natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej, którego wynik odpowiada stopniowi zaawansowania choroby:

- ⊗ Łagodny: $FEV1 \geq 80\%$;
- ⊗ Umiarkowany: $50\% \leq FEV1 < 80\%$;
- ⊗ Ciężki: $30\% \leq FEV1 < 50\%$;
- ⊗ Bardzo ciężki: $FEV1 < 30\%$.

Chorzy mogą przemieszczać się pomiędzy kolejnymi stanami wraz z progresją choroby (zwiększeniem poziomu obturacji dróg oddechowych). Z każdego stanu mogą oni trafić do stanu pochłaniającego, jakim jest śmierć.

Zgodnie z odpowiedziami udzielonymi przez ekspertów klinicznych w ankiecie, w modelu nie uwzględniono stanów związanych z przeszczepieniem płuc. Zdaniem ekspertów, pomimo tego, że rozedma płuc spowodowana niedoborem alfa-1 antytrypsyny jest wskazaniem do wykonania przeszczepienia u chorych w najcięższym stanie, to przeszczepów tego typu praktycznie się w Polsce nie wykonuje (nie udokumentowano przeszczepienia płuc u chorego z niedoborem alfa-1 antytrypsyny). W związku z faktem, że model wykorzystywany w analizie powinien uwzględniać postępowanie zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, zdecydowano nie uwzględniać w modelu stanów związanych z przeszczepieniem płuc u

chorych. W analizie wrażliwości testowano doliczenie kosztu przeszczepu w stanie FEV1<30%.

Zdefiniowane wyżej stany zdrowia zgodne są z klasyfikacją stanów zaproponowaną przez GOLD (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Światowa Inicjatywa na rzecz Walki z Przewlekłą Obturacyjną Chorobą Płuc). Z uwagi na fakt, że wskazaniem do stosowania leku Prolastin[®] jest niedobór inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacja dróg oddechowych charakteryzowana poprzez wskaźnik FEV1 na poziomie 35-60%, dla leku Prolastin[®] wyróżniono następujące stany, pomiędzy którymi mogą przemieszczać się chorzy:

- ⊗ Łagodny: FEV1 ≥ 80%;
- ⊗ Umiarkowany – nieleczonej terapią A1-PI: 60% ≤ FEV1 < 80%;
- ⊗ Umiarkowany – leczonej terapią A1-PI: 50% ≤ FEV1 < 60% (kandydaci do terapii lekiem Prolastin[®]);
- ⊗ Ciężki – leczonej terapią A1-PI: 35% ≤ FEV1 < 50% (kandydaci do terapii lekiem Prolastin[®]);
- ⊗ Ciężki – nieleczonej terapią A1-PI: 30% ≤ FEV1 < 35%;
- ⊗ FEV1 < 30%.

W związku z zapisem dotyczącym kryterium FEV1 w ChPL, lek Prolastin[®] może być tym samym stosowany u chorych z udokumentowaną obturacją płuc charakteryzowaną poziomem FEV1 35-60% [7]. Oznacza to, że chorzy niespełniający wspomnianego wyżej kryterium FEV1 nie będą kwalifikować się do leczenia w ramach enzymatycznej terapii zastępczej i podlegać będą standardowemu leczeniu, które odpowiada leczeniu objawowemu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przyjęto, że po 40 latach przeżycie w populacji chorych leczonych zarówno standardową terapią obejmującą objawowe leczenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc jak i w populacji chorych leczonych enzymatyczną terapią zastępczą wyniesie ok. 10%.

Początkowy rozkład chorych w modelu określono na podstawie badania *Boros 2012* [4], w którym raportowano odsetki chorych znajdujących się w kolejnych stanach zaawansowania przewlekłej obturacyjnej choroby płuc określonych według kryterium GOLD. Nie odnaleziono badań, w których znajdowałyby się informacje o rozkładzie chorych z niedoborem alfa-1

antytrypsyny według stanów zdrowia w Polsce. Jednakże z uwagi na fakt, że niedobór ten powoduje objawy tożsame z objawami przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (chorzy z AATD i obturacją dróg oddechowych chorują na POChP), nie wpływa to na jakość analizy w sposób znaczący.

Zgodnie z założeniem Autorów modelu ekonomicznego modelowane wyniki odnoszą się do chorych zdiagnozowanych w wieku 50 lat (zaokrąglono w górę średni wiek diagnozowania chorych wskazany przez wiodącego eksperta klinicznego, który prowadzi rejestr chorych i diagnostykę genetyczną w Polsce).

W poniższej tabeli zaprezentowano rozkład początkowy chorych w podziale na stany zdrowia wyróżnione w modelu raportowane w publikacji *Boros 2012*.

Tabela 24.
Rozkład początkowy chorych w podziale na stan zdrowia w badaniu *Boros 2012*

Stan	Odsetek chorych
Łagodny (FEV1 \geq 80%)	0,16
Umiarkowany (50% \leq FEV1 < 80%)	0,54
Ciężki (30% \leq FEV1 < 50%)	0,27
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	0,04
Suma	1,00

7.2. Prawdopodobieństwa przejść

Za miarę oceny skuteczności leczenia w modelu przyjęto spowolnienie progresji rozedmy płuc mierzone za pomocą zmiany rocznej parametru FEV1. W obu badaniach randomizowanych z grupą kontrolną włączonych do analizy (badania RAPID [5] i EXACTLE [11]) oceny progresji rozedmy płuc dokonano na podstawie zmian w parametrze tomograficznym, w obu badaniach zmiana ta była punktem końcowym pierwszorzędowym. W badaniach nie raportowano zmian rocznych parametru natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej. Wspomniane zmiany w parametrze tomograficznym podane były w horyzoncie analizy, to znaczy od momentu rozpoczęcia badania (*baseline*) do momentu jego zakończenia. Dlatego w celu otrzymania wartości zmian rocznych podzielono wartość zmian w parametrze tomograficznym w horyzoncie badania przez długość jego trwania.

[Redacted text block]

Tabela 25.
Parametry dotyczące skuteczności leczenia w badaniu RAPID oraz dane wykorzystane do symulacji stochastycznej

	Nieleczeni	Prolastin	Źródło
Zmiana parametru TC roczna	-2,1	-1,3	Chapman 2015
Zmiana FEV1 (ml) roczna	[Redacted]	[Redacted]	Obliczenia autorów modelu
Zmiana FEV1 (l) roczna	[Redacted]	[Redacted]	Obliczenia autorów modelu
Mediana FEV1(L)	1,515		Stockley 2010
Mediana FEV1% median	48%	48%	Stockley 2010

	Nieleczeni	Prolastin	Źródło
Odchylenie standardowe FEV1%	16%	19%	Stockley 2010
Teoretyczna wartość FEVmax	██████████	██████████	Obliczenia autorów modelu

Tabela 26.

Parametry dotyczące skuteczności leczenia w badania EXACTLE oraz dane wykorzystane do symulacji stochastycznej

	Nieleczeni	Prolastin	Źródło
Zmiana parametru TC roczna	-1,6468	-1,058	Dirksen 2009
Zmiana FEV1 (ml) roczna	██████████	██████████	Obliczenia autorów modelu
Zmiana FEV1 (l) roczna	██████████	██████████	Obliczenia autorów modelu
Mediana FEV1(L)	1,515		Stockley 2010
Mediana FEV1% median	48%	48%	Stockley 2010
Odchylenie standardowe FEV1%	16%	16%	Stockley 2010
Teoretyczna wartość FEVmax	██████████	██████████	Obliczenia autorów modelu

W modelu na podstawie symulacji obliczono początkową teoretyczną i końcową teoretyczną wartość FEV1 dla chorych. Na tej podstawie dokonano oceny parametrów macierzy prawdopodobieństw przejścia według podanego poniżej wzoru.

$$\text{Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu A do B} = \frac{\text{liczba chorych, którzy przeszli ze stanu A do B}}{\text{początkowa liczba chorych w stanie A}}$$

Otrzymana macierz prawdopodobieństw przejścia dla standardowego leczenia objawowego i dla enzymatycznej terapii zastępczej przedstawiona została w poniższej tabeli. Macierze przejścia nie różnią się dla danych o skuteczności pochodzących z badania EXACTLE i RAPID – dla parametrów skuteczności w symulacji stochastycznej generowane są identyczne macierze prawdopodobieństw przejść.

Prawdopodobieństwa przejścia ze stanów określonych modelu do stanu śmierć określone zostały na podstawie wyników badania *The A-AT Group* [41]. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki dla prawdopodobieństw przejść do stanu śmierć określonych na podstawie publikacji *Stoller 2005* [38]. W tym przypadku posłużono się wyliczonymi w publikacji współczynnikami SMR (ang. *standardized mortality ratio*). Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniona została również kombinacja obydwu tych metod. Uwzględniała ona wyliczony w publikacji *A-AT Group* współczynnik RR (ang. *risk ratio*) do określenia

prawdopodobieństwa śmierci u osób w trakcie leczenia (odpowiednio wartości 0,21 i 0,75 dla chorych z FEV1 35-50% i FEV1 50-60%). Natomiast u osób nieleczonych prawdopodobieństwa te były wyliczone zgodnie z wynikami publikacji *Stoller 2005* [34]. Oszacowanie dotyczące przeżycia chorych zostały skorygowane o prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej. Przyjęto założenie, że w sytuacji gdy wartości prawdopodobieństwa zgonu wskazują na to, iż ryzyko jest niższe niż w populacji generalnej, pacjenci będą charakteryzowali się krzywymi przeżycia zbliżonymi do tych w populacji generalnej (dane zaczerpnięto z GUS [40]). Z odsetka dożywających według wieku, łącznie dla kobiet i mężczyzn, wyznaczono prawdopodobieństwa zgonu według wieku, które następnie przekształcono na brzegową funkcję przeżycia.

Tabela 27.
Macierz prawdopodobieństw przejść w modelu dla leczenia standardowego*

Z/Do	Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	Umiarkowany (50% ≤ FEV1 < 80%)	Ciężki (30% ≤ FEV1 < 50%)	Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	Śmierć	SMR [Stoller 2005]	Prawd. zgonu [The A-AT Group]
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	0,86	0,14	n/d	n/d	n/d	2,80	0,60%
Umiarkowany (50% ≤ FEV1 < 80%)	n/d	0,90	0,10	n/d	n/d	3,05	0,60%
Ciężki (30% ≤ FEV1 < 50%)	n/d	n/d	0,91	0,09	n/d	3,30	7,22%
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	n/d	n/d	n/d	1,00	0,00	14,70	6,30%
Śmierć	n/d	n/d	n/d	n/d	1,00	n/d	n/d

*prawdopodobieństwa przejścia dla poszczególnych stanów sumują się do 1, prawdopodobieństwo zgonu jest liczone niezależnie, zanim chory trafi w kolejnym cyklu do stanu określonego przez współczynnik FEV1

Tabela 28.
Macierz prawdopodobieństw przejść w modelu dla leczenia enzymatycznego*

Z/Do	Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	Umiarkowany – nieleczony terapią A1-PI (60% ≤ FEV1 < 80%)	Umiarkowany – leczony terapią A1-PI (50% ≤ FEV1 < 60%)	Ciężki – leczony terapią A1-PI (35% ≤ FEV1 < 50%)	Ciężki – nieleczony terapią A1-PI (30% ≤ FEV1 < 35%)	Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	Śmierć	SMR [Stoller 2005]	Prawd. zgonu [The A-AT Group]
Łagodny (FEV1 ≥ 80%)	0,86	0,14	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	2,80	0,60%
Umiarkowany – nieleczony terapią A1-PI (60% ≤ FEV1 < 80%)	n/d	0,93	0,07	n/d	n/d	n/d	n/d	3,05	0,60%
Umiarkowany – leczony terapią A1-PI (50% ≤ FEV1 < 60%)	n/d	n/d	0,90	0,10	n/d	n/d	n/d	3,05	0,45%
Ciężki – leczony terapią A1-PI (35% ≤ FEV1 < 50%)	n/d	n/d	n/d	0,93	0,07	n/d	n/d	3,30	1,52%
Ciężki – nieleczony terapią A1-PI (30% ≤ FEV1 < 35%)	n/d	n/d	n/d	n/d	0,62	0,38	n/d	3,30	7,22%
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	1,00	0,00	14,70	6,30%
Śmierć	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	1,00	n/d	n/d

*prawdopodobieństwa przejścia dla poszczególnych stanów sumują się do 1, prawdopodobieństwo zgonu jest liczone niezależnie, zanim chory trafi w kolejnym cyklu do stanu określonego przez współczynnik FEV1

W związku z wskazaniem rejestracyjnym leku Prolastin® istniała konieczność rozbicia stanów początkowych $50\% \leq FEV1 < 80\%$ i $30\% \leq FEV1 < 50\%$ oraz prawdopodobieństw na stany $60\% \leq FEV1 < 80\%$, $50\% \leq FEV1 < 60\%$, $35\% \leq FEV1 < 50\%$ i $30\% \leq FEV1 < 35\%$. Dla stanów wyróżnionych w modelu dla enzymatycznej terapii zastępczej określono na podstawie symulacji stochastycznej odsetek chorych ze stanów pierwotnych terapii standardowej znajdujących się w konkretnych stanach z konkretnymi wartościami FEV1 odpowiadającymi stanom w modelu dla leku Prolastin®. Prawdopodobieństwa początkowe dla stanów otrzymano poprzez pomnożenie prawdopodobieństwa stanu wyjściowego poprzez odsetek chorych (wynikający z symulacji) z FEV1 zgodnym z podstanem zawartym w stanie wyjściowym.

Tak obliczony początkowy rozkład chorych w zależności od stanu zdrowia dla leku Prolastin® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Początkowy rozkład chorych w zależności od stanu dla terapii enzymatycznej

Stan	Odsetek chorych w stanie
Łagodny ($FEV1 \geq 80\%$)	0,16
Umiarkowany – nieleczonej terapią A1-PI ($60\% \leq FEV1 < 80\%$)	0,28
Umiarkowany – leczonej terapią A1-PI ($50\% \leq FEV1 < 60\%$)	0,26
Ciężki – leczonej terapią A1-PI ($35\% \leq FEV1 < 50\%$)	0,20
Ciężki – nieleczonej terapią A1-PI ($30\% \leq FEV1 < 35\%$)	0,06
Bardzo ciężki ($FEV1 < 30\%$)	0,04
Suma	1,00

7.3. Jakość życia w stanach uwzględnianych w modelu

Stany uwzględnione w modelu, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1 i 7.2. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

W przeglądzie badań dotyczących jakości życia w omawianym problemie zdrowotnym nie odnaleziono żadnych analiz, w których dokonano oceny jakości życia chorych w zależności od wyróżnionych w modelu stanów zdrowia. W związku z tym zdecydowano się skorzystać z

dostarczonych przez zamawiającego danych z publikacji *Gani 2010* [13] i *Groen 2004* [18], w których raportowano jakość życia w podziale na wyróżnione stany u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Tabela 30.
Wartości EQ-5D przypisane poszczególnym stanom modelu

Stan	Średnia wartość TTO	Źródło
Łagodny (FEV1 \geq 80%)	0,79	<i>Gani 2010</i> [13]
Umiarkowany – nieleczony terapią A1-PI (60% \leq FEV1 < 80%)	0,75	<i>Gani 2010</i> [13]
Umiarkowany – leczony terapią A1-PI (50% \leq FEV1 < 60%)	0,75	<i>Gani 2010</i> [13]
Ciężki – leczony terapią A1-PI (35% \leq FEV1 < 50%)	0,65	<i>Gani 2010</i> [13]
Ciężki – nieleczony terapią A1-PI (30% \leq FEV1 < 35%)	0,65	<i>Gani 2010</i> [13]
Bardzo ciężki (FEV1 < 30%)	0,50	<i>Groen 2004</i> [18]

W publikacji *Gani 2010* została opisana analiza ekonomiczna porównująca chorych z COPD leczonych różnymi lekami. Na potrzeby analizy przy użyciu kwestionariusza EQ-5D obliczona została także jakość życia dla różnych form COPD (łagodna, średnia i ciężka). Dane zostały zebrane od 1 235 chorych z 13 krajów, u których średnia wartość FEV1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 48,8%.

W związku z brakiem odnalezienia danych o jakości życia dla chorych poddawanych terapii lekiem Prolastin[®] oraz w obliczu faktu, że w obu badaniach RCT włączonych do analizy nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami chorych w zakresie jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza SGRQ w ramieniu chorych leczonych lekiem Prolastin[®] zdecydowano przyjąć w modelu takie same wartości jakości życia jak w przypadku terapii standardowej.

W analizie przedstawiony został wariant wzrostu jakości życia w ramieniu chorych leczonych lekiem Prolastin[®] o 0,043 w każdym z analizowanych stanów.

Dodatkowo jakość życia chorych w modelu została skorygowana o jakość życia populacji generalnej w Polsce na podstawie wartości raportowanych w badaniu *Golicki 2015* [16].

7.4. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia*

Parametr	Wartość	Źródło
CZN leku Prolastin® (PLN)	■	Dane dostarczone przez Zamawiającego [9]
Średnia ważona liczba zużytych fiolek leku Prolastin® podczas 1 podania	4,84	Obliczenia własne autorów analizy
Rozkład początkowy chorych według stanów zdrowia	Rozdział 7	Boros 2012 [4]
Śmiertelność chorych z AATD	Rozdział 7	A-AT Group [41]
Koszt badań diagnostycznych	Rozdział 6.2	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [47, 46]
Koszt związany z podaniem leku	Rozdział 6.3	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [45]
Koszty związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia	Rozdział 6.4	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ [47]
Koszt związane z BSC	Rozdział 6.5	Oszacowanie własne na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ oraz Informatora o umowach NFZ [21]
Koszt farmakoterapii stosowanej w ramach BSC	Rozdział 6.5.5	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. [30]
Udział schematów farmakoterapii stosowanych w BSC	Rozdział 6.5.5	Badanie ankietowe [23]
■	■	Dane dostarczone przez Zamawiającego [9]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy	Dożywotni	Założenie

Parametr	Wartość	Źródło
Wartości użyteczności	Rozdział 7.3	Gani 2010 [13], Groen 2004 [18], Golicki 2015 [16]

*W analizie nie zidentyfikowano parametrów, dla których należałoby wykonać przegląd systematyczny.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

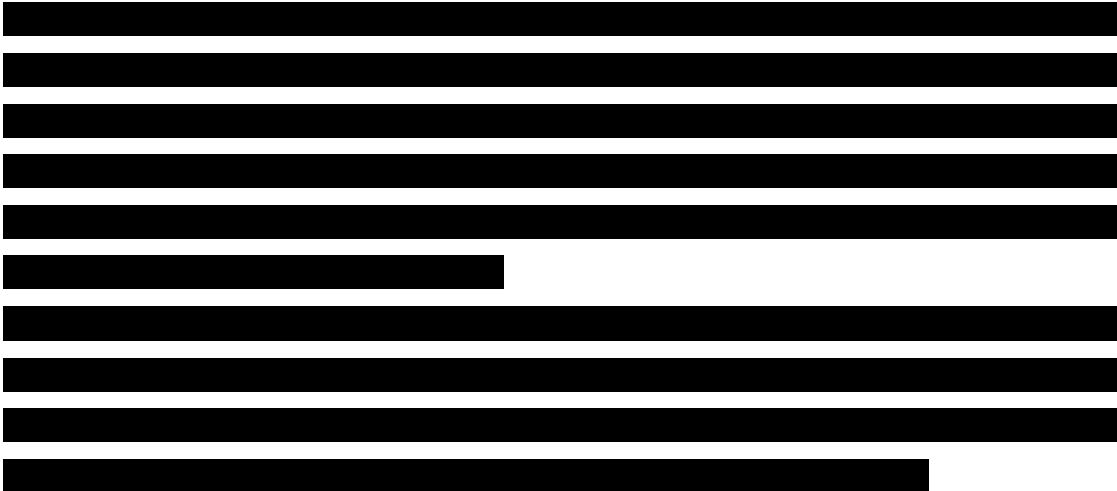
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

7.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

W celu walidacji poprawności przedstawionego modelu przeprowadzono analizę wartości skrajnych. Do modelu implementowano skrajne wartości parametrów w celu oceny, czy wyniki analizy odchylają się zgodnie z rzeczywistym kierunkiem zmian. Przy weryfikacji modelu pod względem poprawności posłużono się następującymi parametrami, które umożliwiły ocenę spójności modelu:

- ⊕ parametr *wastage* (brak dzielenia fiolek leku między chorych vs. *vial sharing*);
- ⊕ uwzględnienie śmiertelności związanej z AAT;

- ⊗ uwzględnienie śmiertelności populacji generalnej korygującej śmiertelność związaną z AATD;
- ⊗ uwzględnienie wzrostu wartości QoL vs. nieuwzględnienie przyrostu jakości życia chorych leczonych lekiem Prolastin[®];
- ⊗ uwzględnienie kosztu przeszczepienia płuc w stanie FEV<30%;
- ⊗ rozkład początkowy chorych według stanów początkowych określonych w analizie – wprowadzano wartości ekstremalne prawdopodobieństw w celu oceny przepływu chorych pomiędzy stanami;
- ⊗ przeszczepienie płuc w najcięższym stanie;
- ⊗ 
- ⊗ w ramach walidacji wprowadzono do modelu koszt leku Prolastin[®] na poziomie 0 PLN. Wygenerowany wynik był zgodny z oczekiwaniami (koszt terapii niższy od stosowania BSC ze względu na koszt farmakoterapii i zużycie zasobów w BSC).

Po wprowadzeniu wartości testowych do modelu okazało się, że generował on poprawne wyniki, to znaczy odchylenia kosztów, wyników zdrowotnych i tym samym wskaźnika ICUR były zgodne z przewidywaniami.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Tabela 34.
Inkrementalne wyniki zdrowotne, oszacowania kosztowe oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego

Tabela 35.
Inkrementalne wyniki zdrowotne, oszacowania kosztowe oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w perspektywie wspólnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

8.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych oraz wyników zdrowotnych (QALY) został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

Tabela 36.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 37.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną [redacted]

[redacted]	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

9.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

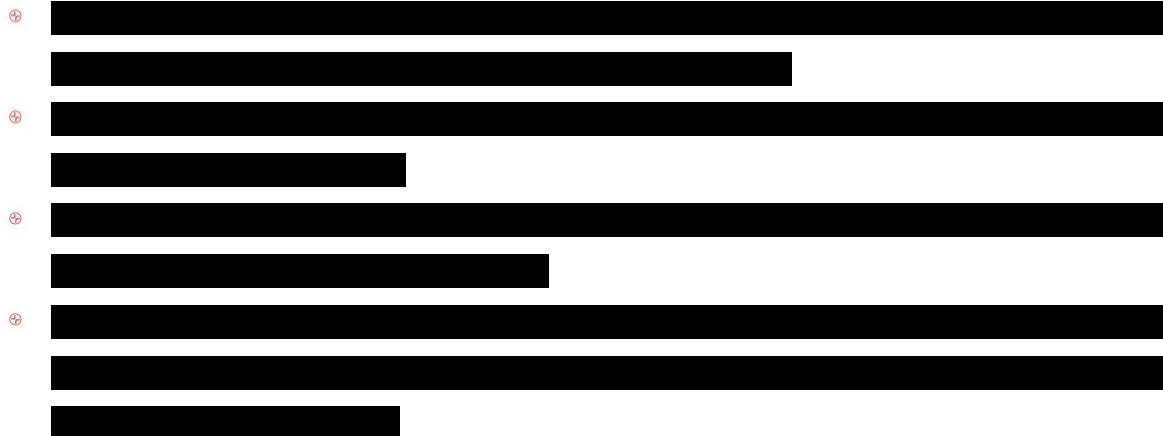
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopy dyskonta	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT [1]
Wastage	Brak podziału fiolek pomiędzy chorych, zaokrąglenie liczby zużytych fiolek leku do góry	alter	Dzielenie fiolek między pacjentów,	Określono liczbę fiolek zużytych w przypadku niepodzielności oraz dzielenia leku między chorych (w przypadku dzielenia leku między chorych obliczono dokładny koszt za zużytą dawkę)	Rozdział 6.1.1
Kalkulacja wagi	4,84 (średnia ważona prawdopodobieństwem z rozkładu normalnego)	Alter	Średnia waga	Uwzględniono średnią wagę przeciętnego mieszkańca Polski	Rozdział 6.1.1
Rozkład prawdopodobieństw wykorzystany do konstrukcji macierzy przejść	Rozkład Gamma	alter	Rozkład normalny	W analizie podstawowej przedstawiono prawdopodobieństwa uzyskane na podstawie symulacji z rozkładu Gamma, który zakładał scenariusz bardziej konserwatywny, rozkład normalny przedstawia scenariusz bardziej „optymistyczny” (analiza scenariusza)	Założenie autorów modelu
Uwzględnienie background mortality	Tak	alter	Nie	Rozszerzenie prawdopodobieństw śmierci związanych z AATD o śmiertelność w populacji generalnej (analiza scenariusza)	Założenie autorów analizy
Śmiertelność związana z AAT	A-AT Group	alter	Stoller	Uwzględnienie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami wyróżnionymi w modelu a stanem pochłaniającym – zgonem na podstawie alternatywnego źródła (analiza scenariusza)	Rozdział 7.2
			Stoller + A-AT Group	Uwzględnienie prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami wyróżnionymi w modelu a stanem pochłaniającym – zgonem na podstawie alternatywnego źródła (analiza scenariusza)	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Źródło danych dot. skuteczności	RAPID	alter	EXACTLE	Uwzględnienie wyników z badań RCT włączonych do analizy ekonomicznej na podstawie wyników przeglądu systematycznego przeprowadzonego w <i>Analizie klinicznej</i>	Rozdział 4.1
Przyrost wartości QoL dla A1-PI	Tak	alter	Nie	Przyrost wartości QoL u chorych leczonych w ramach terapii augmentacyjnej	Rozdział 7.3
Cena dobową za 1 mg leku w farmakoterapii BSC	średnia	min	min	Uwzględnienie w analizie kosztów ceny minimalnej lub maksymalnej za 1 mg leku (na podstawie Obwieszczenia MZ)	Rozdział 6.5.5
		max	Max		
Odsetek chorych poddawanych tlenoterapii	50%	alter	20%	Odsetek chorych poddawanych tlenoterapii według schematu lub według stanu zdrowia chorych	Rozdział 6.5.3
Odsetek chorych przebywających w hospicjum	5%	alter	10%	Testowanie parametru obarczonego niepewnością	Rozdział 6.5.4
Długość pobytu w hospicjum	83 dni	min	14 dni	Testowanie parametru obarczonego niepewnością, alternatywne dane ze Sprawozdania z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej [39]	Rozdział 6.5.4
Przeszczepienie płuc	Nie	alter	Tak	Doliczenie do najcięższego tanu (FEV1<30%) kosztu przeszczepienia płuc (do tej pory nie przeszczepiono płuc u chorych z AATD), koszt zgodnie z danymi Poltransplant przyjęto na poziomie 170 tys. zł, prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu oszacowano jako 1/22 (jeden przypadek przeszczepu planowanego na 22 przeszczepienia płuc w Polsce w roku 2015 – źródło: statystyka JGP)	Założenie autorów analizy, [10]
Horyzont czasowy	40 lat	Alter	52 lat	Uwzględnienia horyzontu, po którym krzywa przeżycia wygasa	Rozdział 3.
Ryzyko zaostrzeń (RR)	0,33	Alter	1,00	Uwzględnienie braku wpływu zaostrzeń na mniejszą częstotliwość świadczeń medycznych	Rozdział 7.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Odchylenie standardowe wagi ciała	13,17 kg	Alter	18,82 kg	Alternatywna wartość nieznanego odchylenia standardowego wagi ciała dla populacji polskiej	Rozdział 6.1.1.
Koszt BSC za mg	Koszt BSC liczony od leków stanowiących podstawy limitu w grupach	Min	Koszt BSC na podstawie najtańszych leków za mg	Uwzględnienie w analizie kosztów ceny minimalnej lub maksymalnej za 1 mg leku (na podstawie Obwieszczenia MZ)	Rozdział 6.5.5
		Max	Koszt BSC na podstawie najdroższych leków za mg		

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED]
[REDACTED], zebrano w poniższych tabelach.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy (ICUR) mają następujące parametry⁹:



W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

W niniejszej analizie zaniechano przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości z uwagi na to, iż jedynym silnie wpływającym na wynik analizy czynnikiem jest koszt leku Prolastin[®]. Nie jest to zmienna, którą można modelować jakimkolwiek rozkładem.

10. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [36] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [42]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [43]). Określono, że zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 31 października 2016 r. w

⁹Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 8.1

sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012—2014 [31] PKB per capita wyniosło w Polsce 43 334 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **130 002 PLN**. Udowodnienie opłacalności przy uwzględnieniu progów opłacalności zdefiniowanych dla chorób „powszechnych” jest rzeczą mało prawdopodobną w przypadku leków stosowanych w leczeniu chorób rzadkich.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego

	Wariant podstawowy	
	Wariant podstawowy	Wariant podstawowy

Tabela 44.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej

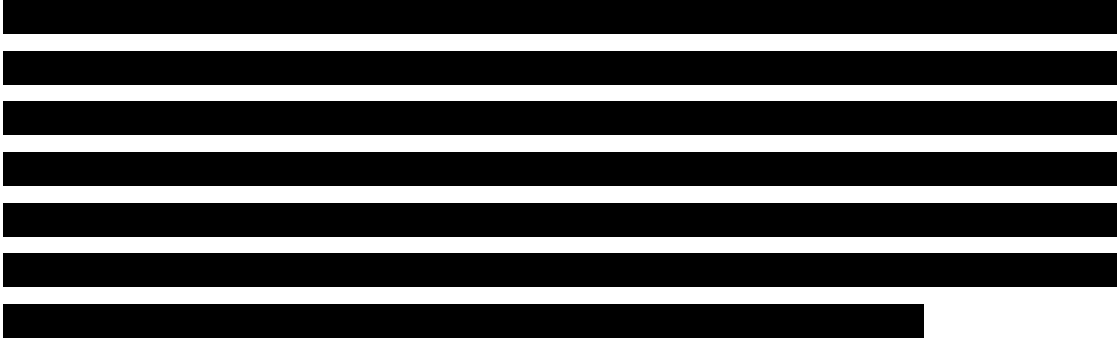
	Wariant podstawowy	
	Wariant podstawowy	Wariant podstawowy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-żyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 9.

11. Ograniczenia i założenia

W analizie ekonomicznej zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- ⊗ 
 - ⊗ Macierz prawdopodobieństw przejść oszacowana została w modelu na podstawie symulacji stochastycznej w obliczu braku danych na temat prawdopodobieństw progresji choroby według stanów definiowanych przez GOLD;
 - ⊗ Prawdopodobieństwa przejścia dla leku Prolastin[®] w przedziałach FEV1 30-35% oraz 50-60% oparto na odsetkach zgodnych z symulacją stochastyczną zdefiniowaną w celu określenia macierzy prawdopodobieństw przejścia;
 - ⊗ Autorzy analizy nie dysponują danymi na temat rozkładu chorych według stanów zdrowia zdefiniowanych w analizie dla opisywanego problemu zdrowotnego. W obliczu podobieństwa objawów i nasilenia choroby w porównaniu do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zdecydowano się skorzystać z rozkładu przedstawionego dla wspomnianej jednostki chorobowej przedstawionego w publikacji *Boros 2012*;
 - ⊗ W analizie kosztów pominięto koszt testu na obecność kotyniny. Jednakże z uwagi na fakt, że badanie może zostać wykonane za pomocą smokolizera, można przypuszczać, że koszt badania jest znikomy i nie wpływa znacząco na wynik analizy;
 - ⊗ W analizie kosztowej założono, że 5% chorych w stanie terminalnym znajdzie się pod opieką hospicjum przez 30 dni. Wariant alternatywny testowany jest w analizie wrażliwości;
 - ⊗ W przypadku kosztu wizyty pielęgniarki środowiskowej – związanej z wykonaniem programu lub z opieką nad chorym w standardowym leczeniu nie jest możliwe
-

dokładne oszacowanie kosztów generowanych dla systemu opieki zdrowotnej jako całości z uwagi na rozliczenie ryczałtowe przy pomocy stawki kapitacyjnej. W związku z tym w analizie nie przedstawiono kosztów wizyty i opieki pielęgniarki środowiskowej;

- ⊗ W przeglądzie analiz dotyczących jakości życia w opisywanym problemie zdrowotnym nie odnaleziono publikacji, w których raportuje się jakość życia dla chorych w opisywanym wskazaniu w zależności od stanów zdrowia zdefiniowanych według kryteriów GOLD. Dlatego w analizie posłużono się wartościami QoL z publikacji dotyczących przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, które zostały dostarczone przez Zamawiającego wraz z modelem ekonomicznym;
- ⊗ W przedstawionych w analizie klinicznej badaniach RCT nie raportowano zmian parametru tomograficznego w ujęciu rocznym a jedynie na początku badania (*baseline*) oraz po jego zakończeniu. Aby uzyskać roczną zmianę parametru tomograficznego podzielono wynik z końca badania przez okres jego trwania;

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie A1-PI zamiast leczenia standardowego generuje dodatkowe wyniki zdrowotne dla chorego (dłuższe przeżycie skorygowane jakością). [REDACTED]

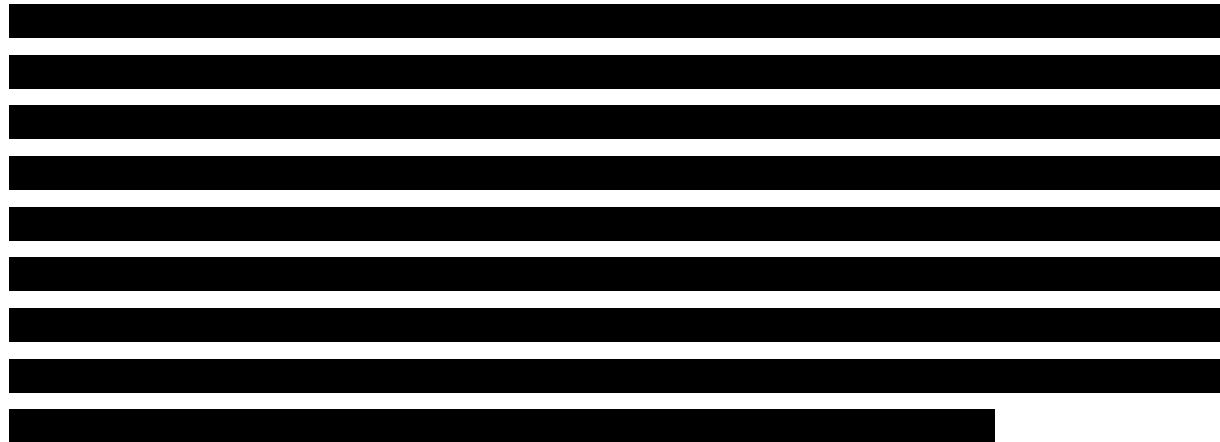
W związku z licznymi wątpliwościami odnośnie zasadności przedstawiania ICUR w chorobach rzadkich analizę ekonomiczną wykonano w celu spełnienia wymogów prawnych. Podejście egalitarne wydaje się być słuszne, co potwierdza aktualnie prowadzona dyskusja w sprawie wytycznych w przypadku refundacji chorób rzadkich [22]. Na konferencji poświęconej chorobom rzadkim 23.02.2016 r. wiceminister właściwy do spraw zdrowia poinformował, że w Polsce obecnie jest przygotowywany Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, którego prace mają się zakończyć w drugiej połowie roku. Będzie on zbliżony do narodowych planów przygotowanych przez inne państwa członkowskie Unii Europejskiej. Wiceminister podkreślił, że osią planu będą potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi. Zapowiedział inne podejście do refundacji tzw. leków sierocych (czyli leków

stosowanych w terapii chorób rzadkich). Poinformował o wprowadzeniu podejścia egalitarnego, które zamiast klasycznej analizy ekonomicznej wymaga do oceny zasadności refundacji przedstawienia właśnie analizy uzasadnienia ceny. Takie podejście ma na celu uniknięcie konkurencji leków sierocych z lekami stosowanymi w chorobach powszechnie występujących. Konkurencja taka często bywa niesprawiedliwa, gdyż producent leku przeznaczonego do terapii chorób „powszechnych” inwestując w badania i rozwój korzysta z efektu skali. W związku z tym ma on szansę na szybszą realizację zysku i zwrot poniesionych nakładów, podczas gdy producent leku sierociego nie ma takiej możliwości. Dlatego też skłonność do akceptowania wyższego poziomu cen leków sierocych powinna być większa niż w przypadku leków przeznaczonych do terapii chorób „powszechnych” [22].

[REDACTED]

Finansowanie leku Prolastin® w leczeniu dorosłych chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny w ramach *Programu Lekowego* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu

postępowania terapeutycznego. Ponadto, finansowanie A1-PI wpłynie na wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.* [34]).



13. Dyskusja

W analizie ekonomicznej odnaleziono publikacje w ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych wykonanych za granicą dla leku Prolastin® w porównaniu ze standardową terapią.

W publikacji *Hay 1991* (badanie przeprowadzone na populacji szwedzkiej) oszacowano roczny koszt terapii zastępczej na około 30 tys. USD. Chorzy rozpoczynający terapię stosowali ją do końca życia. Kosztowa efektywność terapii z zastosowaniem ludzkiego inhibitora alfa-1 proteinazy kształtowała się na poziomie porównywalnym z innymi powszechnie stosowanymi zastępczymi terapiami enzymatycznymi w przypadku skuteczności leczenia na poziomie 50-70%. Należy zwrócić jednak uwagę, że analiza została wykonana w 1991, kiedy to analizy kosztowej efektywności były bardziej popularne niż analizy kosztów-użyteczności. Ponadto koszty terapii nie odpowiadają kosztom ponoszonym przez płatnika publicznego w drugiej dekadzie XXI wieku. Autorzy analizy przedstawili współczynnik kosztów *cost per life year saved*, który w analizie kształtował się na poziomie 28 tys. USD - 72 tys. USD dla skuteczności terapii 70% oraz 50 tys. USD – 128 tys. USD w przypadku skuteczności na poziomie 30%.

W publikacji *Alkins 2000* porównano enzymatyczną terapię zastępczą ze standardowym leczeniem zgodnym z objawowym leczeniem POChP. Koszt inkrementalny terapii zastępczej u przeciętnej osoby z niedoborem alfa-1 antytrypsyny, u której wielkość FEV1 jest niższa niż 50% wynosi 13 791 USD w przeliczeniu na liczbę ocalonych lat. Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na inkrementalny koszt terapii ma wielkość redukcji śmiertelności oraz, w mniejszym stopniu, koszt leczenia. Przykładowo, jeśli wielkość efektu terapii zmienia się od 10 do 70%, inkrementalny koszt per year saved zmienia się od 152 941 USD do 7 330 USD natomiast zmiana kosztów leczenia o 300%, z 52 tys. USD do 150 tys. USD, przy stałej wielkości efektu (który wynosi 55% wg rejestru NIH) powoduje zmianę inkrementalnego współczynnika *cost per year of life saved* z 13 971 USD do 40 301 USD.

W publikacji *Gildea 2003* przedstawiono natomiast analizę kosztów-użyteczności, w której skonstruowano model Markowa zgodny ze stanami wyróżnionymi w rozdziale 7.1. W modelu wyróżniono także stany związane z przeszczepieniem płuc. Dla strategii zakładającej leczenie chorych z FEV1 powyżej 35% koszt stosowania terapii zastępczej wyniósł 511 930 USD, oraz 6,64 QALY, natomiast dla strategii stosowania terapii enzymatycznej u wszystkich chorych (łącznie z chorymi z FEV1<35%), 895 243 USD oraz 7,19 QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (inkrementalny współczynnik kosztów efektywności) kształtował się na poziomie 312 511 USD dla strategii stosowania terapii u wszystkich chorych, oraz 207 841 USD dla stosowania terapii u chorych ze współczynnikiem FEV1 wyższym niż 35%. Wynik analizy przedstawionej w publikacji *Gildea 2003* potwierdza, że stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej związane jest z wysokim współczynnikiem ICUR i jest zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszej analizie.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy (ICUR) mają następujące parametry¹⁰:

¹⁰Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 8.1

⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

W niniejszej analizie zaniechano przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości z uwagi na to, iż jedynym silnie wpływającym na wynik analizy czynnikiem jest koszt leku Prolastin®. Nie jest to zmienna, którą można modelować jakimkolwiek rozkładem.

W ramach analizy również wykonano analizę progową, która wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Prolastin® jest nie wyższa niż:

⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]
⊕	[REDACTED]

W przypadku choroby rzadkiej, jaką jest niedobór alfa-1 antytrypsyny, należy rozważyć odejście od sztywnego progu opłacalności na poziomie 3xPKB. W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy terapii przyczynowej może pozostać poważnie ograniczony.

14. Załączniki

14.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

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

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

- ⊕ **populacja:** chorzy z obturacją dróg oddechowych spowodowaną niedoborem alfa-1 antytrypsyny;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych z uwzględnieniem stanów wyróżnionych w modelu.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

14.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 46.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR QoL OR "quality of life" OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR SF-6D OR SF6D OR VAS OR "visual analogue scale" OR HUI OR "health utilities index"	475 578
#2	"Alpha-1 Antitrypsin Deficiency" OR "Alpha-1 Protease Inhibitor Deficiency" OR "genetic emphysema" OR "Alpha-1 Related Emphysema" OR AATD OR A1AD	4 304
#4	#1 AND #2	92

Data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2016 r.

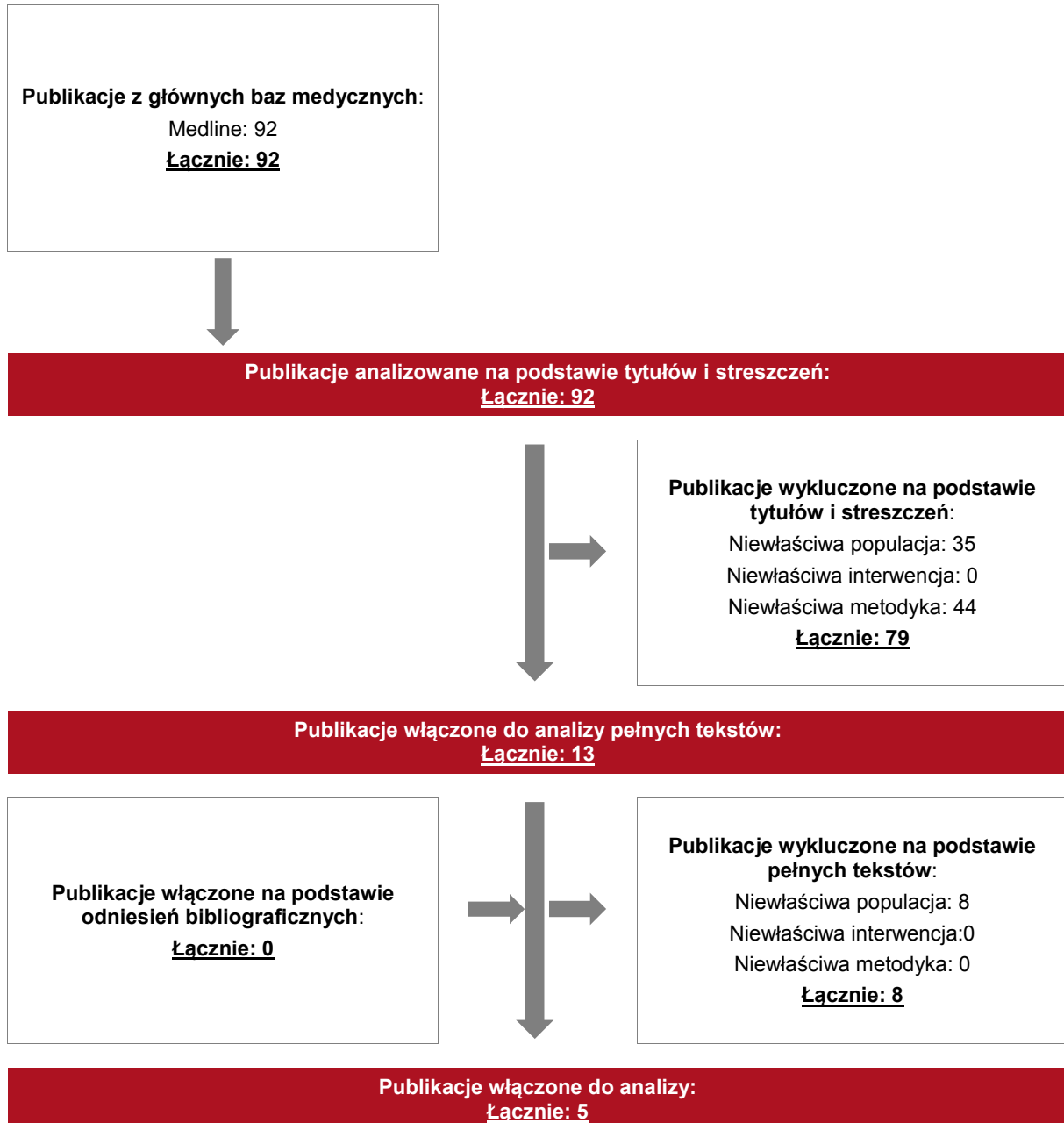
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, w tym z uwzględnieniem stanów wyróżnionych w modelu ekonomicznym.

14.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia. Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 92 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Redondo 2016* [35], *Manca 2014* [26], *Luisetti 2015* [25], *Green 2016* [17] oraz *Gauvain 2015* [14].

14.1.5. Metodyka włączonego badania do oceny jakości życia chorych

Celem badania opisanego w publikacji *Redondo 2016* była ocena związku między jakością życia HRQoL (ang. Health Related Quality of Life) a zmiennymi takimi jak: płeć, parametry funkcjonalne oraz historia hospitalizacji chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny. Analizie poddano dane pochodzące z badania przekrojowego obejmującego 26 pacjentów (o genotypach ZZ oraz SZ) z przychodni pulmonologicznej szpitala referencyjnego w Portugalii. Do badania uzyskano dane społeczno-demograficzne, wyniki badania genetycznego, spirometrycznego oraz pojemności płuc, a także odnotowano liczbę hospitalizacji związanych z chorobami układu oddechowego. Chorzy zostali również poddani ocenie klinicznej obejmującej stopień duszności, obecność istotnych chorób towarzyszących, aktualnie przyjmowane leki oraz fakt palenia tytoniu. Ponadto chorzy brali udział w 6-min teście marszu (6MWT). W celu oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) posłużono się portugalską wersją kwestionariusza SF-36. Przy użyciu testu t porównano wyniki kwestionariusza pomiędzy różnymi genotypami, płciami, chorymi niestosującymi oraz stosującymi terapię zastępczą oraz między chorymi którzy byli, a tymi, którzy nie byli hospitalizowani. Do analizy powiązań między wynikiem SF-36, wiekiem, FEV1, FVC oraz 6MWT skonstruowano model regresji liniowej.

Wyniki analizy sugerują, że kobiety oraz osoby starsze z niedoborem alfa-1 antytrypsyny mają niższy wskaźnik HRQoL. Hospitalizacja oraz wskaźnik postępu choroby układu oddechowego wpływają negatywnie na wynik HRQoL, co sugeruje funkcjonalność

kwestionariusza SF-36 w mierzeniu jakości zdrowia u osób z niedoborem alfa-1 antytrypsyny oraz chorobami płuc.

Analiza danych wykazała, że osoby starsze, kobiety oraz ci, którzy w ostatnim roku byli przynajmniej raz hospitalizowani uzyskali średnio niższy wynik w niektórych wymiarach kwestionariusza SF-36. Wyższa wartość FEV1 oraz większy dystans pokonany w teście 6MWT miały pozytywny efekt na kilka wymiarów kwestionariusza SF-36. Szczegółowe dane (średnia oraz odchylenie standardowe) pochodzące z kwestionariusza SF-36 zostały przedstawione w tabeli. Różnice istotne statystycznie (p -value<0,05) zostały pogrubione.

Tabela 47.

Jakość życia mierzona kwestionariuszem SF-36 raportowana w badaniu Redondo 2016

	Płeć		Fenotyp		Chorzy o fenotypie ZZ (stosowanie terapii zastępczej)	
	Mężczyźni [n=13]	Kobiety [n=13]	ZZ [n=15]	SZ [n=11]	Stosujący terapię [n=8]	Nie stosujący terapii [n=7]
Funkcjonowanie fizyczne	69,6 (26,0)	57,3 (30,1)	57,0 (29,9)	72,3 (24,5)	55,0 (31,4)	59,3 (30,3)
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	51,9 (45,0)	53,8 (51,9)	55,0 (48,4)	50,0 (48,7)	65,6 (44,2)	42,9 (53,5)
Dolegliwości bólowe	89,0 (17,4)	65,2 (28,2)	78,7 (29,1)	75,0 (22,1)	83,3 (25,7)	73,4 (33,9)
Ogólne poczucie zdrowia	43,7 (27,7)	44,7 (21,3)	39,1 (27,3)	51,2 (18,2)	44,3 (27,6)	33,1 (27,7)
Witalność	58,8 (24,4)	39,6 (21,4)	50,0 (29,6)	48,2 (16,5)	54,4 (33,9)	45,0 (25,7)
Funkcjonowanie społeczne	78,8 (26,7)	72,1 (22,9)	76,7 (24,0)	73,9 (26,5)	78,1 (21,9)	75,0 (27,9)
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	74,4 (41,2)	46,2 (51,9)	62,2 (48,6)	57,6 (49,6)	66,7 (47,1)	57,1 (53,5)
Poczucie zdrowia	74,2 (19,9)	52,9	67,7	57,8	82,5	50,9

	Płeć		Fenotyp		Chorzy o fenotypie ZZ (stosowanie terapii zastępczej)	
	Mężczyźni [n=13]	Kobiety [n=13]	ZZ [n=15]	SZ [n=11]	Stosujący terapię [n=8]	Nie stosujący terapii [n=7]
psychicznego		(25,5)	(29,7)	(15,7)	(12,3)	(35,5)
Zmiana zdrowia	2,6 (1,0)	3,2 (0,9)	2,7 (1,1)	3,1 (0,7)	2,1 (0,8)	3,4 (1,0)

Chorzy, u których stosowana była terapia zastępcza mieli lepszy wynik SF-36 dla 7 wymiarów, jednak żaden z nich nie był istotny statystycznie. Największa różnica jest widoczna w wymiarze poczucie zdrowia psychicznego, gdzie p-value jest bardzo bliskie poziomu istotności (p-value =0,059). W pozostałych dwóch wymiarach osoby u których nie stosowano terapii zastępczej miały lepszy wynik, niż osoby u których stosowano tą terapię.

W publikacji *Manca 2014* oceniana była funkcjonalności różnych narzędzi oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL) u chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny (AAT). W tym celu wykorzystano serię krótkich kwestionariuszy HRQoL przeprowadzonych na dwóch grupach chorych z obturacyjną chorobą płuc (COPD). Pierwsza grupa składała się z chorych z ciężkim niedoborem AAT oraz diagnozą COPD, natomiast grupę kontrolną stanowili chorzy z właściwym poziomem AAT oraz z diagnozą COPD. Do badania wykorzystano dane społeczno-demograficzne, datę wykrycia COPD, stosowane leczenie, dane dotyczące palenia oraz aktywności fizycznej u danej osoby. Stopień nasilenia COPD został oszacowany poprzez hiszpańską wersję COPDSS (COPD Severity Score). Jakość życia została obliczona jako średnia z trzech kwestionariuszy:

- ⊗ hiszpańskiej wersji kwestionariusza EQ-5D oraz składającego się z dwóch sekcji (opisowej oraz zamkniętej) ogólnego kwestionariusza oceny jakości zdrowia;
- ⊗ kwestionariusza LCOPD (living with COPD), złożonego z 22 pytań zamkniętych, badającego wpływ COPD na życie codzienne;
- ⊗ kwestionariusza CAT (the COPD assessment test) służącego do oceny oraz mierzenia objawów oraz skutków COPD.

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy użyciu narzędzi takich jak test chi-kwadrat, test t-Studenta, test U Manna Whitneya oraz regresji liniowej przeprowadzonej w

celu zbadania związku pomiędzy wskaźnikiem FEV1 oraz kwestionariuszami HRQoL. Wyniki dla jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariuszy COPDSS, LCOPD oraz CAT były podobne w obydwu grupach badanych. Dla kwestionariusza EQ-5D wynik grupy osób z niedoborem AAT był istotnie niższy. Korelacja wyniku z wielkością parametru FEV1 była większa w grupie osób z niedoborem AAT.

Tabela 48.

Wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza EQ-5D raportowany w badaniu *Manca 2014*

		AATD	Non-AATD COPD	p-value
EQ-5D	Index Mean (SD)	0,74 (0,23)	0,72 (0,22)	0,72
	VAS Mean (SD)	64,8 (20,2)	71,6 (17,1)	0,08

Do celów publikacji *Luisetti 2015* należało określenie klinicznych oraz demograficznych cech chorych z niedoborem AAT, określenie charakterystyki różnych fenotypów osób z chorobami płuc stosujących oraz nie stosujących terapii zastępczej oraz ocena jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariusza SGRQ w różnych grupach chorych. Ponadto porównano trzy różne grupy chorych z niedoborem AAT: osób z chorobami płuc, wątroby oraz płuc i wątroby. W badaniu wzięło udział 422 pacjentów zarejestrowanych we włoskim rejestrze AATD. Analizowane dane zawierały między innymi informacje społeczno-demograficzne, historię medyczną, wyniki testów dotyczących funkcjonowania wątroby oraz płuc, jakość życia, wykonywany zawód, informację o tym czy chory pali papierosy oraz czy stosuje terapię zastępczą. Analiza statystyczna została przeprowadzona przy wykorzystaniu testu Chi-kwadrat, którym porównano zmienne jakościowe, testu t-Studenta oraz analizy ANOVA do porównania zmiennych ilościowych oraz korelacji Pearsona. Poniższa tabela prezentuje wyniki kwestionariusza SGRQ w obydwu grupach osób: z niedoborem oraz bez niedoboru AAT.

Tabela 49.

Charakterystyka pacjentów oraz jakość życia raportowana w badaniu *Luisetti 2015*

	Total [n=422]	AATD [n=297]	Non AATD [n=125]
Augmentation Therapy N (%)	119 (28,2)	111 (37,4)	8 (6,4)
SGRQ mean (SD)	[n=42] 29,8 (26,3)	[n=35] 41,2 (24,4)	[n=17] 6,3 (8,3)

Analiza wyników wykazała, że u chorych z niedoborem AAT jakość życia mierzona kwestionariuszem SGRQ jest niższa niż u pozostałych osób. Jest ona również niższa u chorych stosujących terapię zastępczą w porównaniu z tymi, którzy jej nie stosują. Przedstawia to poniższa tabela, w której uwzględniono wartości SGRQ dla osób z niedoborem AAT oraz chorobami płuc.

Tabela 50.

Jakość życia chorych z niedoborem AAT oraz chorobami płuc raportowana w badaniu Luisetti 2015

	Treated with augmentation therapy [n=18]	Never treated with augmenation therapy [n=19]
SGRQ mean (SD)	52,7 (20,6)	28,0 (21,8)

Warto zaznaczyć, że różnice są statystycznie istotne.

Publikacja *Gauvain 2015* miała na celu określenie podstawowych cech chorych z niedoborem AAT, ich jakość życia zależną od stanu zdrowia (HRQoL) oraz inne czynniki z nią związane. Ponadto autorzy badali praktyki lekarskie dotyczące stosowania terapii zastępczej. Badanie zostało przeprowadzone na próbie 273 francuskich pacjentów z niedoborem AAT i rozedmą, u których FEV1/FVC < 0,7 oraz FEV < 80%. Chorzy zostali zakwalifikowani do różnych grup zgodnie z klasyfikacją GOLD 2006 opartą na wartości FEV1, oraz klasyfikacją GOLD 2011 opartą na symptomach (skala duszności) oraz ryzyku zaostrzeń. Wskaźnik HRQoL oszacowano wykorzystując kwestionariusz SGRQ (St. Georges Respiratory Questionnaire) w trzech wymiarach: wpływ, aktywność oraz symptomy. Zmienne ilościowe zostały opisane oraz porównane przy użyciu testów t-Studenta oraz U Manna-Whitneya. Średnia wartość (odchylenie standardowe) wyniku kwestionariusza SGRQ u wszystkich chorych wyniosła 49.0 (20.0). Najsilniejszy związek z wynikiem SGRQ miało występowanie duszności (r=0.65, p<0,0001), przewlekłe zapalenie oskrzeli (r=0,33, p<0,0001) oraz świszczący oddech (r=0.32, p<0,0001). Silny związek z SGRQ wykazała również liczba zaostrzeń choroby w roku poprzednim (r=0.36, p<0,0001). Związek negatywny z wynikiem SGRQ został zaobserwowany z 6-min „testem chodzenia” (r=-0,53, p<0,0001), z wielkością FEV1 (r=-0,53, p<0,0001) oraz pojemnością dyfuzyjną płuc (DFCO) (r=-0.52, p<0.0001).

Tabela 51.
Jakość życia mierzona kwestionariuszem SGRQ raportowana w badaniu *Gauvain 2015*

	Aktywność	Wpływ	Symptomy	Suma
SGRQ mean (SD)	63,6 (22,3)	39,4 (22,2)	52,5 (22,0)	49,0 (20,0)

Silny związek został wykazany również pomiędzy SGRQ a klasyfikacją GOLD 2006 oraz GOLD 2011. Średnie wartości kwestionariusza SGRQ dla poszczególnych stadiów klasyfikacji GOLD 2006 oraz GOLD 2011 są przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Jakość życia różnych grup chorych raportowana w badaniu *Gauvain 2015*

	GOLD 2006			GOLD 2011			
	Stage II	Stage III	Stage IV	Class A	Class B	Class C	Class D
SGRQ mean (SD)	63,6 (15,9)	47,6 (19,2)	34,8 (15,0)	29,6 (13,5)	45,5 (14,8)	39,0 (15,8)	60,9 (16,1)

Publikacja *Green 2016* dotyczyła powiązań pomiędzy gęstością płuc a przeżyciem chorych z niedoborem AAT. Opisane w niej badanie wykazało, że niższa gęstości w dolnej części płuc jest istotnie powiązana z przeżywalnością. Zależność taka nie została jednak potwierdzona dla górnej części oraz dla całych płuc. Wyniki badania dowodzą, że zmiany w gęstości płuc są ważnym symptomem i mogą pomóc przewidzieć przeżywalność o osób z niedoborem AAT.

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

14.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **interwencja:** Prolastin®;
- ⊗ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

14.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategie zawierające terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 53.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Medline i Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień – Medline	Liczba trafień - Cochrane
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	940 105	57 429
2	A1PI OR "Serpín A1" OR Prolastin OR Zemaira OR Respreeza OR Pulmolast OR Aralast OR Glassia	64 076	38
3	"Alpha-1 Antitrypsin Deficiency" OR "Alpha-1 Protease Inhibitor Deficiency" OR "genetic emphysema" OR "Alpha-1 Related Emphysema" OR AATD OR A1AD	4 304	82
4	1 AND 2 AND 3	105	0

Data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2016 r.

Tabela 54.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEA Registry wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	Prolastin	0
2	A1-PI	0
3	Zemaira	0
4	Respreeza	0
5	Alpha-1 Antitrypsin Deficiency	1

Data ostatniego wyszukiwania: 25.11.2016 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

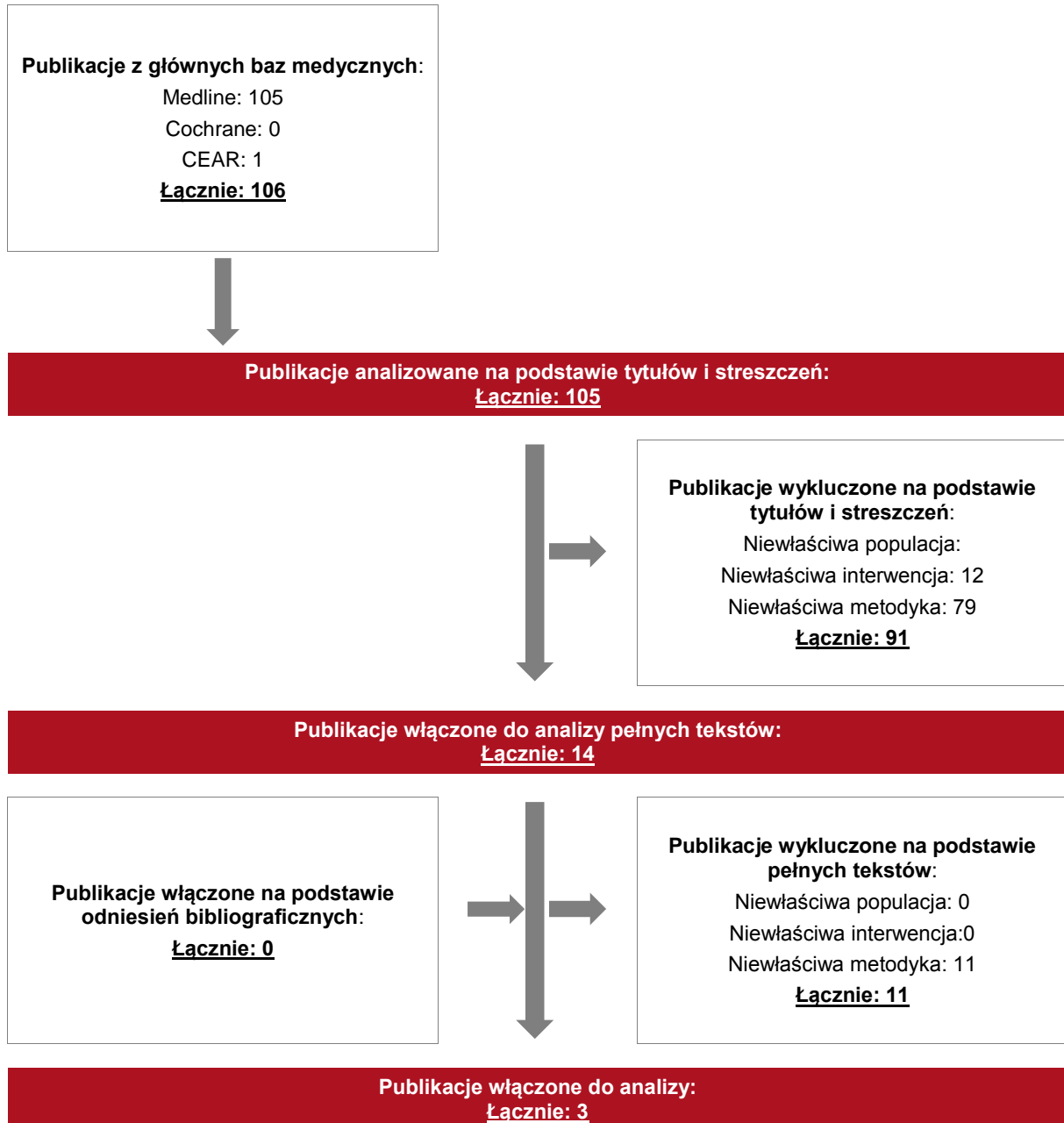
14.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 14.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 106 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 105 publikacje;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje.

14.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Do analizy ostatecznie włączono następujące badania:

- ⊗ *Hay 1991* [20];
- ⊗ *Alkins 2000* [2];
- ⊗ *Gildea 2003* [15].

W publikacji *Hay 1991* zostały oszacowane koszty oraz korzyści z zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej (Prolastin®) u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) i z niedoborem alfa-1 antytrypsyny. Autorzy zastosowali dostępne dane dotyczące częstości występowania wad wrodzonych POChP, chorobowości, przeżycia pacjenta i kosztów medycznego leczenia POChP do oceny kosztowej efektywności terapii. Dla chorych z niedoborem alfa-1 antytrypsyny autorzy estymowali współczynnik CLYS (costs per live-year saved), który mierzy stosunek zmiany kosztów medycznych wynikających ze stosowania terapii zastępczej w POChP w odniesieniu do uzyskanych dzięki tej interwencji lat życia. Dane dotyczące przeżywalności zostały zaczerpnięte z badania populacji szwedzkiej, w której wyniki oparto o 1 - 14 letnią historię danych dla 246 dorosłych Szwedów z niedoborem alfa-1 antytrypsyny. Dane te zostały następnie zaadaptowane do populacji dorosłych w Stanach Zjednoczonych, przy użyciu tamtejszych danych demograficznych. Informacje dotyczące kosztów leczenia pozyskano z dostępnych publikacji. Autorzy

oszacowali średni koszt roczny stosowania terapii zastępczej na 30 tys. USD. Koszt ten zawierał marżę apteczną, monitorowanie przez lekarza, wlew dożylny oraz leczenie efektów ubocznych. W publikacji założono także, że raz rozpoczęta terapia będzie kontynuowana do końca życia pacjenta. Wyniki dotyczące kosztowności terapii zostały oszacowane w zależności od jej skuteczności. Zakładając 70% poziom skuteczności terapii, wysokość współczynnika CLYS kształtuje się na poziomie pomiędzy 28 tys. USD oraz 72 tys. USD w zależności od wieku, płci oraz faktu, czy chory jest palaczem. Na 30% poziomie skuteczności wysokość współczynnika CLYS waha się między 50 tys. USD a 128 tys. USD. Analiza wykazała, że jeśli skuteczność terapii zastępczej będzie kształtowała się na poziomie 30-50%, jej kosztowa efektywność będzie porównywalna do innych popularnie stosowanych medycznych interwencji, np. estrogenowa terapia zastępcza.

Celem publikacji *Alkins 2000* była ocena opłacalności stosowania terapii zastępczej u osób z ciężką POChP i niedoborem alfa-1 antytrypsyny. W publikacji oszacowano koszty wprowadzenia terapii zastępczej na 52 000 USD rocznie dla chorego o wadze 70kg. Dalsza oczekiwana długość życia (LE) została zdefiniowana jako odwrotność śmiertelności i wyestymowana przy użyciu funkcji wykładniczej. Śmiertelność została obliczona ze wzoru: $-(1/t) \cdot \ln(\text{survival over time})$ gdzie t oznacza czas, survival over time oznacza procent osób dożywających chwili t . Następnie obliczony został współczynnik liczba lat ocalonych (years of life-saved) poprzez odjęcie wielkości LE dla osób nieleczonych od wielkości LE dla osób leczonych. Koszty stosowania terapii zastępczej (m. in. Prolastin[®]) zostały obliczone z perspektywy płatnika w oparciu o wskaźniki refundacyjne Medicare Part B. Porównanie zostało wykonane w stosunku do standardowo świadczonej opieki zdrowotnej (leki rozszerzające oskrzela lub zaprzestanie palenia). Założono, że taka opieka była również świadczona osobom przyjmującym terapię zastępczą. Koszt inkrementalny terapii zastępczej u przeciętnej osoby z niedoborem alfa-1 antytrypsyny, u której wielkość FEV1 jest niższa niż 50% wynosi 13 791 USD w przeliczeniu na liczbę ocalonych lat. Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na inkrementalny koszt terapii ma wielkość redukcji śmiertelności oraz, w mniejszym stopniu, koszt leczenia. Przykładowo, jeśli wielkość efektu terapii zmienia się od 10 do 70%, inkrementalny koszt per year saved zmienia się od 152 941 USD do 7 330 USD natomiast zmiana kosztów leczenia o 300%, z 52 tys. USD do 150 tys. USD, przy stałej wielkości efektu (który wynosi 55% wg rejestru NIH) powoduje zmianę inkrementalnego współczynnika cost per year of life saved z 13 971 USD do 40 301 USD.

Poprzednie dwie publikacje wykazały, że mimo dodatkowego kosztu, terapia zastępcza w leczeniu niedoboru alfa-1 antytrypsyny ma współczynnik kosztów efektywności zbliżony do wielu wówczas stosowanych terapii.

Celem publikacji *Gildea 2003* było ponowne zbadanie kosztów efektywności terapii zastępczej z wykorzystaniem najnowszych danych pochodzących z NHLBI Registry for Individuals with Severe Deficiency of AAT. Terapia zastępcza została porównana z leczeniem stosowanym dotychczas u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. W publikacji porównano trzy strategie leczenia niedoboru alfa -1 antytrypsyny: (1) NO_TREAT – brak terapii zastępczej, (2) TREAT_LIFE – terapia zastępcza u chorych mających do niej wskazania (3) TREAT_LT35 – terapia zastępcza u chorych, u których natężona pojemność wydechowa pierwszosekundowa – FEV1 jest wyższa niż 35%. W publikacji opisano model Markowa, który składał się z 5 stanów zdrowotnych: 1) FEV1 w przedziale 50- 79%, 2) FEV1 w przedziale 35-49%, 3) FEV1 niższe niż 35%, 4) przeszczep płuc oraz 5) śmierć. W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa pozostania w obecnym stanie lub przejścia do kolejnych stanów. Koszt pierwszej ze strategii, czyli brak terapii zastępczej wyniósł 92 091 USD, natomiast wskaźnik QALY dla tej strategii wyniósł 4,62. Dla strategii zakładającej leczenie chorych z FEV1 powyżej 35% wartości te wyniosły odpowiednio 511 930 USD, oraz 6,64 QALY, natomiast dla ostatniej strategii stosowania terapii u wszystkich chorych, 895 243 USD oraz 7,19 QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (inkrementalny współczynnik kosztów efektywności) kształtował się na poziomie 312 511 USD dla strategii stosowania terapii u wszystkich chorych, oraz 207 841 USD dla stosowania terapii u chorych ze współczynnikiem FEV1 wyższym niż 35%.

14.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych należy stwierdzić, że leku Prolastin® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [42]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją substancja może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Prolastin® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

14.4. Ceny leków

Tabela 55.
Ceny leków (w schematach chemioterapii) uwzględnione w analizie (PLN)¹¹

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Salbutamolium	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 poj.po 200 daw.	9,94	10,44	14,03
Formoterolum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.	96,11	100,92	114,47
Glycopyrronii bromidum	Seebri Breezhaler, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 44 µg	30x1 kapsułka (dawka pojedyncza) + 1 inhalator	115,83	121,62	136,20

¹¹ W analizie podstawowej brano pod uwagę ceny jedynie tych leków, które stanowią podstawy limitu w rozpatrywanych grupach limitowych. Ceny leków najtańszych i najdroższych w grupach uwzględniono w analizie wrażliwości

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	120 daw. (1 poj.po 120 daw.)	125,28	131,54	146,62
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	52,49	55,11	65,12
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	45,90	48,20	57,52
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	66,37	69,69	81,16
Ipratropii bromidum	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	1 poj. po 10 ml (200 daw.)	15,40	16,17	20,90
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	63,72	66,91	78,10
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	81,00	85,05	97,80
Fluticasoni propionas + Salmeterolum	Salmex, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	94,07	98,77	112,21
Theophyllum	Theospirex retard 300 mg, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	8,42	8,84	12,00
Ipratropii bromidum	Atrodil, aerozol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	15,40	16,17	20,90

14.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 56.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 14.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	TAK, rozdział 8.1
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	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.	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.4.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 11.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 14.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9., rozdział 10.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

15. Spis tabel

Tabela 1. Zmiana całkowitej gęstości płuc [g/l] mierzona wskaźnikiem PD15 skorygowanym fizjologicznie i statystycznie w stanie całkowitej pojemności płuc (TLC), stanie czynnościowej pojemności zalegającej (FRC) oraz łącznie w stanach TLC i FRC względem wartości początkowych na podstawie wyników tomografii komputerowej płuc	20
Tabela 2. Zmiana całkowitej gęstości płuc [g/l] mierzona wskaźnikiem PD15 skorygowanym fizjologicznie i statystycznie w stanie TLC z zastosowaniem analizy punktu końcowego (ang. end-point analysis), względem wartości początkowych na podstawie wyników tomografii komputerowej.....	22
Tabela 3. Częstość występowania zgonów.....	24
Tabela 4. Częstość występowania działań niepożądanych ogółem	25
Tabela 5. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.....	27
Tabela 6. Ceny wnioskowanej technologii uwzględnione w analizie – opakowanie 1 000 mg (PLN)	31
Tabela 7. Koszt terapii A1-PI (PLN).....	32
Tabela 8. Koszt badań diagnostycznych przy kwalifikowaniu chorego do programu lekowego	33
Tabela 9. Koszt podania leku Prolastin®	34
Tabela 10. Koszty związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia	36
Tabela 11. Zużycie zasobów związanych z aktualną praktyką kliniczną	37
Tabela 12. Koszt hospitalizacji w ramach BSC	38
Tabela 13. Średni roczny koszt hospitalizacji w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorego	38

Tabela 14. Koszt wizyty w poradni/ambulatorium związanej z terapią BSC	38
Tabela 15. Średni roczny koszt wizyty w poradni/ambulatorium w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorego.....	39
Tabela 16. Koszt terapii tlenowej w warunkach domowych.....	39
Tabela 17. Średni roczny koszt wizyty w poradni/ambulatorium w ramach BSC w zależności od stanu zdrowia chorego.....	40
Tabela 18. Koszt pobytu chorego w hospicjum	40
Tabela 19. Udział schematów terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.....	41
Tabela 20. Substancje czynne w schematach terapeutycznych w zależności od stanu zdrowia chorego.	42
Tabela 21. Koszt jednodniowy i roczny stosowania danych schematów terapeutycznych w BSC w perspektywie wspólnej i płatnika publicznego.....	43
Tabela 22. Podsumowanie kosztów dla technologii wnioskowanej	44
Tabela 23. Podsumowanie kosztów dla komparatora	44
Tabela 24. Rozkład początkowy chorych w podziale na stan zdrowia w badaniu <i>Boros 2012</i>	48
Tabela 25. Parametry dotyczące skuteczności leczenia w badaniu RAPID oraz dane wykorzystane do symulacji stochastycznej	49
Tabela 26. Parametry dotyczące skuteczności leczenia w badania EXACTLE oraz dane wykorzystane do symulacji stochastycznej	50
Tabela 27. Macierz prawdopodobieństw przejść w modelu dla leczenia standardowego*	51
Tabela 28. Macierz prawdopodobieństw przejść w modelu dla leczenia enzymatycznego*	52
Tabela 29. Początkowy rozkład chorych w zależności od stanu dla terapii enzymatycznej.....	53
Tabela 30. Wartości EQ-5D przypisane poszczególnym stanom modelu.....	54

Tabela 31. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia*	55
Tabela 32. Wyniki zdrowotne oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego	58
Tabela 33. Wyniki zdrowotne oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu w perspektywie wspólnej	58
Tabela 34. Inkrementalne wyniki zdrowotne, oszacowania kosztowe oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w perspektywie płatnika publicznego	59
Tabela 35. Inkrementalne wyniki zdrowotne, oszacowania kosztowe oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym w perspektywie wspólnej	59
Tabela 36. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną [REDACTED]	62
Tabela 37. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią opcjonalną [REDACTED]	62
Tabela 38. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	65
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania A1-PI vs leczenie standardowe w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]	69
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania A1-PI vs leczenie standardowe w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego, [REDACTED]	71
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania A1-PI vs leczenie standardowe w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna, [REDACTED]	73

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania A1-PI vs leczenie standardowe w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa wspólna, ██████████	75
Tabela 43. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego	78
Tabela 44. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej	78
Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	79
Tabela 46. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	88
Tabela 47. Jakość życia mierzona kwestionariuszem SF-36 raportowana w badaniu <i>Redondo 2016</i>	91
Tabela 48. Wynik jakości życia mierzony za pomocą kwestionariusza EQ-5D raportowany w badaniu <i>Manca 2014</i>	93
Tabela 49. Charakterystyka pacjentów oraz jakość życia raportowana w badaniu <i>Luisetti 2015</i>	93
Tabela 50. Jakość życia chorych z niedoborem AAT oraz chorobami płuc raportowana w badaniu <i>Luisetti 2015</i>	94
Tabela 51. Jakość życia mierzona kwestionariuszem SGRQ raportowana w badaniu <i>Gauvain 2015</i>	94
Tabela 52. Jakość życia różnych grup chorych raportowana w badaniu <i>Gauvain 2015</i>	95
Tabela 53. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Medline i Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	96

Tabela 54. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEA Registry wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	97
Tabela 55. Ceny leków (w schematach chemioterapii) uwzględnione w analizie (PLN)	102
Tabela 56. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	103

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Model zastosowany w analizie	46
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	89
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	98

17. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych, Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016
 2. Alkins S.A., O'Malley P., *Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis*, Chest. 2000 Mar;117(3):875-80
 3. Anyanwu A.C., McGuire A., Rogers C.A., Murday A.J., *An economic evaluation of lung transplantation*, J Thorac Cardiovasc Surg. 2002 Mar;123(3):411-8
 4. Boros P., Lubiński W., *Health state and the quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Poland: a study using the EuroQoL-5D questionnaire*, Pol Arch Med Wewn. 2012;122(3):73-81
 5. Campos M.A., Alazemi S., Zhang G. i in., *Effects of Disease Management Program in Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency*, COPD, 2009;6(1):31-40
 6. Chapman K. R., Burdon J. G. W., Piitulainen E. i in., *Intravenous Augmentation Treatment and Lung Density in Severe α 1-Antitrypsin Deficiency (RAPID): a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*, Lancet 2015, 386: 360-368
 7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolastin[®]
 8. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>
 9. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 10. Danek T., *Zasady finansowania, pobierania i przeszczepiania narządów*, Poltransplant, Szkolenie dla personelu banków tkanek i komórek oraz osób uczestniczących w pobieraniu i przeszczepianiu narządów, Katowice, 6-8 października 2011 r., <http://www.poltransplant.pl/Download/Katowice2011/31.pdf> (data dostępu: 30.08.2016 r.)
 11. Dirksen A., Piitulainen E., Parr D. G. i in., *Exploring the role of CT Densitometry: a Randomised Study of Augmentation Therapy in α 1-Antitrypsin Deficiency*, European Respiratory Journal 2009, 33: 1345-1353
-

-
12. Estymator, *Wynik badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków*, Badanie przeprowadzone przez firmę Estymator we wrześniu 2006 roku na reprezentatywnej, 800 osobowej próbie mieszkańców Polski w wieku od 18 do 80, http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
 13. Gani R., Griffin J., Kelly S., Rutten-van Mölken M., *Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD*, Prim Care Respir J. 2010 Mar;19(1):68-74
 14. Gauvain C., Mornex J.F., Pison C. i in., *Health-related quality of life in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: the French experience*, COPD. 2015 May;12 Suppl 1:46-51
 15. Gildea T.R., Shermock K.M., Singer M.E., Stoller J.K., *Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha1-antitrypsin deficiency*, Am J Respir Crit Care Med. 2003 May 15;167(10):1387-92
 16. Golicki D, Niewada M., *General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland*, Pol Arch Med Wewn. 2015;125(1-2):18-26
 17. Green C.E., Parr D.G., Edgar R.G., *Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients*, Respir Med. 2016 Mar;112:81-7
 18. Greulich T., Nell C., Herr C. i in., *Results from a large targeted screening program for alpha-1-antitrypsin deficiency: 2003 – 2015*, Orphanet Journal of Rare Diseases (2016) 11:75
 19. Groen H. et al, *Cost-Effectiveness of Lung Transplantation in Relation to Type of End-Stage Pulmonary Disease*. American Journal of Transplantation 2004, 4, pp.1155–1162
 20. Hay J.W., Robin E.D., *Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease*, Am J Public Health. 1991 Apr;81(4):427-33
 21. Informator o umowach NFZ na rok 2016
-

-
22. Konferencja poświęcona chorobom rzadkim, <http://www.mp.pl/kurier/138189>, <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Landa-do-konca-roku-powstanie-Narodowy-Plan-Chorob-Rzadkich,159515,6.html>
 23. ██████████ i in., *Prolastin[®] (ludzki inhibitor alfa-1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa-1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych o umiarkowanym nasileniu oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
 24. Liebermann J., *Augmentation Therapy Reduces Frequency of Lung Infections in Antitrypsin Deficiency: A New Hypothesis With Supporting Data*, CHEST 2000; 118:1480-1485
 25. Luisetti M., Ferrarotti I., Corda L. i in., *Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: general data and quality of life evaluation*, COPD. 2015 May;12 Suppl 1:52-7
 26. Manca S., Rodriguez E., Huerta A. i in., *Usefulness of the CAT, Lcopd, EQ-5D and COPDSS scales in understanding the impact of lung disease in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency*, COPD. 2014 Sep;11(5):480-8
 27. Materiały informacyjne firmy Grifols
 28. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 29. NICE 2013; Guide to the methods of technology appraisal 2013; <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/foreword>
 30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2016 r.
 31. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014
-

-
32. Parr D. G., Stoel B. C., Stolk J., and Stockley R. A., *Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in α 1-antitrypsin deficiency*, Thorax 2006, 61 (6): 485-490
 33. Portier K., Tolson J.K., Roberts S.M., *Body Weight Distributions for Risk Assessment*, Risk Analysis, Vol.27, No.1, 2007
 34. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 35. Redondo M., Campoa E., Ruano L., Sucena M., *Health-Related Quality of Life in Patients With α 1 Antitrypsin Deficiency: A Cross Sectional Study*, Arch Bronconeumol. 2016 Jul 25. pii: S0300-2896(16)30190-9. doi: 10.1016 (ahead of print)
 36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. *w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
 37. Stockley R. A., Parr D. G., Piitulainen E. i in., *Therapeutic Efficacy of Alpha-1 Antitrypsin Augmentation Therapy on the Loss of Lung Tissue: an Integrated Analysis of 2 Randomised Clinical Trials Using Computed Tomography Densitometry*, Respiratory Research 2010, 11: 136
 38. Stoller J.K., Tomashefski J. Jr, Crystal R.G. i in., *Mortality in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry*, Chest. 2005 Apr;127(4):1196-204
 39. Stowarzyszenie Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej, *Sprawozdanie z działalności Stowarzyszenia Opieki Hospicyjnej Ziemi Częstochowskiej za rok 2014*, Częstochowa 2015, <http://hospicjum-czestochowa.pl/wp-content/uploads/2014/06/Sprawozdanie-merytoryczna-za-rok-2014.pdf> (dostęp: 09.09.2016 r.)
 40. Strona internetowa stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia
 41. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group, *Survival and FEV1 Decline in Individuals with Severe Deficiency of Alpha-1-Antitrypsin*, AM J RESPIR CRIT CARE MED 1998;158:49-59.
-

-
42. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 43. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 44. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 45. Zarządzenie nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 46. Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna, z późniejszymi zmianami
 47. Zarządzenie Nr 79/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza, z późniejszymi zmianami
 48. Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 49. Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-