



---

**OCENA ZASADNOŚCI EKONOMICZNEJ Z PERSPEKTYWY  
PŁATNIKA PUBLICZNEGO I PERSPEKTYWY WSPÓLNEJ  
STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN®  
(NITYZYNON, ZAWIESINA DOUSTNA) PODAWANEGO  
RÓWNOCZEŚNIE Z DIETĄ OGRANICZAJĄCĄ SPOŻYCIE  
TYROZyny I FENYLOALANINY W LECZENIU PACJENTÓW Z  
POTWIERDZONĄ DIAGNOZĄ DZIEDZICZNEJ TYROZYNEMII  
TYPU I W WARUNKACH POLSKICH**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, październik 2017 (aktualizacja marzec 2018)

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

<b>Analizę ekonomiczną opracowało</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: <a href="mailto:centrumhta@centrumhta.com">centrumhta@centrumhta.com</a> telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez</b> (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Wiejska 17/5 04-480 Warszawa		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

---

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	5
STRESZCZENIE .....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	10
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA .....	11
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE .....	15
2.4. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ .....	16
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYM W ANALIZIE EKONOMICZNEJ .....	18
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	19
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA .....	19
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	20
3.3. HORYZONT CZASOWY .....	20
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	21
3.5. MODELOWANIE .....	23
3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH .....	31
3.7. OCENA KOSZTÓW .....	45
3.8. DYSKONTOWANIE .....	58
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	58
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	60
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	67
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ .....	67
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	69
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	135
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	135
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	135
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH .....	136
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	140
7. Dyskusja .....	140
8. WNIOSKI KOŃCOWE .....	141
9. Bibliografia .....	143
10. Spis tabel .....	150
11. Spis rysunków i wykresów .....	151
12. ANEKS .....	152
12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE .....	152
12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY .....	165
12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	167

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



## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
HT-1	ang. <i>Hereditary Tyrosinemia type I</i> ; dziedziczna tyrozinemia typu I
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto
LCI	ang. <i>Lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
LY	ang. <i>Life years</i> ; Lata życia
NTBC	Orfadin® (nityzynon; w niniejszej analizie jako leczenie nityzynonem w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-adjusted life years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
SE	ang. <i>Standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
UCI	ang. <i>Upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich. Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią refundowaną - stosowaniem nityzynonu w kapsułkach, finansowanego w ramach ww. programu lekowego (komparator, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej).
- ❖ W wyniku przeglądu medycznych baz danych [41] nie udało się odszukać randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych oraz brak wpływu spożywanego posiłku na biodostępność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej [41]. Wykazano również brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy podaniem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (na czczo lub wraz z posiłkiem) a zastosowaniem nityzynonu w formie kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa [41].
- ❖ Wyniki analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Orfadin® razem z dietą w ramach programu lekowego generuje takie same koszty dla płatnika publicznego oraz płatnika jak stosowanie nityzynonu w kapsułkach w ramach programu lekowego B.76.
- ❖ Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że w horyzoncie 6,77 lat (średni horyzont obserwacji badań klinicznych [44], [57], [62]) stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny i tyrozyny wiąże się z takim samym kosztem całkowitym i takim samym stosunkiem kosztu z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do stosowania nityzynonu w kapsułkach, finansowanego w ramach programu lekowego.
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wniosków z analizy podstawowej (brak zmian wniosków z analizy podstawowej w obliczu zmian wartości parametrów niepewnych).

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



## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnik publiczny i świadczeniobiorca) finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin®, zawiesina doustna w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w ramach ww. programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej 1140.0, Nityzynon.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowią pacjenci z dziedziczną tyrozydemią typu I, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)” [39] **(P)**;
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna (nityzynon) w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji **(I)**;
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie nityzynonu w postaci kapsulek, finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.76 (komparator, który będzie częściowo zastępowany w praktyce klinicznej) **(C)**;
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, hospitalizacje związane z pogorszeniem stanu zdrowia analizowanych pacjentów (w tym hospitalizacji związane z wystąpieniem kryzysu neurologicznego) oraz działania niepożądane zastosowanego leczenia (trombocytopenia, granulocytopenia, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR; ang. *cost-utility ratio*) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] **(O)**.

Obecnie, w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0, Nityzynon, finansowany jest produkt Orfadin® w postaci kapsulek [39]. Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o finansowanie ze środków publicznych w ramach ww. programu lekowego oraz w ramach istniejącej grupy limitowej 1140.0 (spełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [26]) produktu Orfadin® w postaci zawiesiny u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem tyrozydemii typu 1 (HT-1).

Sugerowana przez Podmiot odpowiedzialny cena zbytu netto wynosi [REDACTED] preparat w dawce 4 mg nityzynonu/ml, opakowanie 90 ml.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Przy ocenie kosztów i danych wejściowych modelowania wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – opinie ekspertów (wyniki badania kwestionariuszowego) oraz informacje dostarczone przez Zamawiającego.

Przy ocenie kosztów jednostkowych uwzględniono informacje z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [39] i informacje z aktualnych zarządzeń Prezesa NFZ [46], [48], [49], [50], [51], [54], [71], [117].

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

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

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

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie z wykorzystaniem procesu Markowa opracowanego *de novo*; model bazuje na analogicznych założeniach do modelu wykorzystanego w analizie dla produktu Orfadin® w postaci kapsułek, który został pozytywnie oceniony przez AOTMiT [121]; dane wejściowe modelowania zidentyfikowano na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych dla wnioskowanej technologii [41], przeglądu systematycznego źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów w stanie klinicznym najbardziej zbliżonym do stanu klinicznego wskazanego we wniosku o objęcie refundacją ocenianego produktu, opublikowanych informacji na temat wyników zdrowotnych transplantacji wątroby w Polsce, a także nieopublikowanych informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych w zakresie zużycia zasobów medycznych w przebiegu dziedzicznej tyrozynemii typu I w Polsce. W wyniku przeglądu medycznych baz danych [41] nie udało się odszukać randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I (HT-1). Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych oraz brak wpływu spożywanego posiłku na biodostępność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej [41]. Wykazano również brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy podaniem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (na czczo lub wraz z posiłkiem) a zastosowaniem nityzynonu w formie

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



kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa [41].

W ramach oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii zestawiono koszty i konsekwencje porównywanych interwencji. Mając na uwadze brak różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie nityzynonu w postaci zawiesiny oraz w postaci kapsułek [41] jako kryterium zasadności ekonomicznej finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych przyjęto zrównanie bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności pomiędzy porównywanymi interwencjami.

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

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

## WYNIKI I WNIOSKI

Na podstawie wyników analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny w programie lekowym B.76 razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w horyzoncie czasowym równym 6,77 lat, wiąże się z:

- takim samym kosztem z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w odniesieniu do stosowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci kapsułek w ramach programu lekowego,
- takim samym stosunkiem kosztu z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do stosowania nityzynonu w kapsułkach, finansowanego w ramach programu lekowego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność ww. wniosków – nie zaobserwowano zmiany wniosków w ramach każdego z 98 scenariuszy jednokierunkowej i 141 scenariuszy wielokierunkowej lub testującej alternatywne źródła danych, analizy wrażliwości.

W ramach analizy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozydemii typu I w ramach proponowanego programu lekowego wiąże się z takimi samymi kosztami jak stosowania nityzynonu w kapsułkach, finansowanego w ramach programu lekowego, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Ustalono, że finansowanie produktu Orfadin® w postaci zawiesiny w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)” i wpisanie do istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon, będzie zasadne z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych w odniesieniu do komparatora (nityzynon w kapsułkach, finansowany w ramach ww. programu lekowego).

Produkt leczniczy Orfadin® ma status leku sierociego z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania w populacji pediatrycznej z chorobą ultrazadką, jaką jest dziedziczna tyrozydemia typu I. Udostępnienie leku w postaci zawiesiny umożliwi łatwiejszą aplikację u najmłodszych pacjentów.



## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Orfadin<sup>®</sup>, zawiesina doustna 4 mg/ml (nityzynon), opakowanie 90 ml, w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)” w warunkach polskich.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny w ramach ww. programu lekowego, zastępując tym samym częściowo istniejącą praktykę kliniczną polegającą na stosowaniu nityzynonu wyłącznie w kapsułkach w ramach programu lekowego B.76.

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowią pacjenci z dziedziczną tyrozyნიemią typu I, spełniający kryteria włączenia do programu lekowego „Leczenie tyrozyნიemii typu 1 (HT-1)” [39] **(P)**;
- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Orfadin<sup>®</sup> zawiesina doustna (nityzynon) w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji **(I)**;
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.76 (komparator, który będzie częściowo zastępowany w praktyce klinicznej) **(C)**;
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, hospitalizacje związane z pogorszeniem stanu zdrowia analizowanych pacjentów (w tym hospitalizacji związane z wystąpieniem kryzysu neurologicznego) oraz działania niepożądane zastosowanego leczenia (trombocytopenia, granulocytopenia, zapalenie spojówek, zapalenie rogówki, światłowstręt, ból oka);

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano przede wszystkim pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności (CUR; ang. *cost-utility ratio*) oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 4 i ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34] (O).

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

## 2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o., wnioskuje o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna, w dawce 4 mg/ml, opakowanie 90 ml.

Proponowany sposób refundacji obejmuje wpisanie ocenianej interwencji do istniejącej grupy limitowej 1140.0, Nityzynon w części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (B. Leki dostępne w ramach programu lekowego) oraz refundację w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” [39].

Za wpisaniem ocenianego produktu leczniczego do istniejącej grupy limitowej przemawia przede wszystkim fakt, że nityzynon w innej postaci farmaceutycznej - kapsułek, jest już finansowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w ramach grupy limitowej 1140.0 [39] (spełnione kryterium z art. 15, ust 2. ustawy [26]). Dodatkowo, nie wykazano, aby postać farmaceutyczna ocenianej interwencji (zawiesina doustna) w istotny sposób miała wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny w odniesieniu do kapsułek (niespełnione kryterium z art. 15, ust. 3 pkt 1 ustawy [26]).

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

## **2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA**

### **2.2.1. CHARAKTER OCENIANEJ INTERWENCJI**

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

Obecnie produkt leczniczy Orfadin® w postaci kapsułek refundowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.76, w grupie limitowej 1140.0. Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. wnioskuje o wpisanie produktu leczniczego Orfadin® zawiesina doustna do istniejącej grupy limitowej 1140.0 i finansowanie w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”.

Na tej podstawie w opracowaniu uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego B.76 przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu refundacji (finansowanie w istniejącej grupie limitowej 1140.0) oraz stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek, finansowanego również w ramach programu lekowego B.76, w grupie limitowej 1140.0 (komparator, który będzie częściowo zastępowany w praktyce klinicznej w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia w zakresie ustalenia ceny i refundacji wnioskowanej technologii).

W opracowaniu założono różnice pomiędzy ww. schematami dotyczące wyłącznie kosztu stosowania nityzynonu (por. rozdział 3.7.).

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

### **2.2.2. DAWKOWANIE OCENIANEJ INTERWENCJI**

Dawkowanie nityzynonu określono na podstawie istniejącej praktyki klinicznej, zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego, przy uwzględnieniu zarejestrowanego schematu dawkowania [108] oraz przy uwzględnieniu zapisów programu lekowego dla nityzynonu (program B.76) dotyczących dawkowania [39].

Zarejestrowany schemat dawkowania obejmuje:

- „Dawkę nityzynonu należy dostosować indywidualnie dla danego pacjenta.”
- „Zalecana początkowa dawka leku dla dzieci i dorosłych wynosi 1 mg/kg masy ciała/dobę podzielona na 2 dawki podawane doustnie.”

- „Podczas prowadzenia regularnej obserwacji należy kontrolować poziom bursztyniloacetonu w moczu, poziom alfa-fetoproteiny i monitorować wartości testów wątrobowych. Jeśli po upływie jednego miesiąca od rozpoczęcia leczenia nityzynonem bursztyniloaceton jest nadal obecny w moczu, należy zwiększyć dawkę nityzynonu do 1,5 mg/kg masy ciała/dobę w 2 podzielonych dawkach. Po dokonaniu oceny wszystkich parametrów biochemicznych może okazać się konieczne zwiększenie dawki do 2 mg/kg masy ciała/dobę. Jest to maksymalna dawka w przypadku wszystkich pacjentów” [108].

Zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania nityzynonu prowadzone są zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego (arkusze: „Badanie kwestionariuszowe” i „Dawka,waga” w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania) w trakcie życia pacjenta wysokość dawki nityzynonu w przeliczeniu na 1 kg masy ciała może znacznie ulec zmianie i często aktualna dawka podawana przez eksperta nie odzwierciedla dawkowania na podstawie którego możliwa byłaby wiarygodna ocena zużycia nityzynonu w dłuższym okresie obserwacji.

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od eksperta klinicznego na przełomie 2012 i 2013 roku nityzynon stosowany był w dawce 1 mg/kg m.c./d wśród 23% pacjentów, w dawce z zakresu od 0,75 do 0,99 mg/kg m.c./d (średnio 0,85 mg/kg m.c./d) wśród 54% pacjentów oraz w dawce poniżej 0,75 mg/kg m.c./d (średnio 0,6 mg/kg m.c./d) wśród pozostałych 23% pacjentów; średnio na poziomie 0,8270 mg/kg m.c./d (średnia ważona udziałem dawka wśród wszystkich 13 pacjentów poddawanych terapii nityzynonem w Polsce w momencie udzielania odpowiedzi przez respondenta; zakres: 0,6 – 1,0).

Informacje uzyskane od Zamawiającego i eksperta klinicznego w 2015 roku świadczą, że średnia dawka na 1 kg masy ciała wśród 12 niepełnoletnich pacjentów wynosiła 0,8131 w 2011 roku, 0,9891 w 2012. Informacje uzyskane od eksperta klinicznego świadczą natomiast, że w marcu 2015 roku średnia dawka wśród 13 z 14 pacjentów leczonych nityzynonem wyniosła 1,1887 mg na kg masy ciała, a w 2017 r. średnia dawka wśród 14 z 15 pacjentów leczonych wyniosła 1,0638 mg na kg masy ciała (por. arkusze „Badanie kwestionariuszowe” i „Dawka,waga” w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania).

Mając na uwadze, iż dawka jednostkowe nityzynonu może zależeć od wagi ciała pacjenta (waga ciała wyznacza sumaryczną dawkę dobową) w ramach analizy podstawowej uwzględniono średnią ważoną

masą ciała dawkę jednostkową określoną na podstawie wszystkich dostępnych pomiarów (12 dawek z 2011 roku, 12 dawek z 2012 roku, 12 dawek z 2015 roku oraz 13 dawek z 2017 roku; por. arkusz „Dawka,waga” w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania). Ustalono tym samym, że średnia dawka w badanej populacji wyniesie 0,9914 mg na kg masy ciała (por. parametr 22. z arkusza „Parametry” modelu decyzyjnego oraz Tabela 16.).

Określona wartość zgodna jest z Charakterystyką produktu leczniczego Orfadin® oraz zapisami programu lekowego B.76 (zalecana dawka około 1 mg/kg m.c./d) [39], [108] i odpowiada dawce uwzględnionej w jedynej dostępnej analogicznej analizie ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach szwedzkich [56] (0,933 mg/kg/d na podstawie średniej z badania wielośrodowego [61]).

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dawki na poziomie 0,8131 mg/kg m.c./d (średnia dawka wśród 12 pacjentów niepełnoletnich w 2011 roku) i 1,0638 mg/kg m.c./d (średnia dawka wśród 13 pacjentów w 2017 roku).

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

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

Prof. Jolanta Sykut-Cegielska poinformowała, że środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego zużywane przez pacjentów z analizowanej populacji to mieszanki mlekozastępcze, które są niezbędne do karmienia pacjentów z dziedziczną tyrozinemią typu I oraz preparaty aminokwasów (nie zawierających tyrozyny ani fenyloalaniny). Dodatkowo poinformowała, że obydwa rodzaje środków są konieczne do zbilansowania diety właściwej w dziedzicznej tyrozinemii typu I. Z tego powodu preparaty te są sprowadzane w trybie indywidualnego importu docelowego.

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



Wykaz środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji możliwych do sprowadzenia w trybie importu docelowego przedstawiono poniżej.

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

Środek	Grupa docelowa
Milupa tyr 1-mix	0-1 r. życia
Milupa tyr 1	0- 1 r. życia
Milupa tyr 2-prima	powyżej 1 r. życia
Milupa tyr 2-secunda	powyżej 9 r. życia
Milupa tyr 3-advanta	powyżej 15 r. życia
<b>TYR Anamix Infant</b>	<b>do 3 r. życia</b>
<b>PT-AM2</b>	<b>4-12 r. życia</b>
<b>PT-AM3</b>	<b>powyżej 12 r. życia</b>
Tyroflex	1 -10 r. życia
XPHEN, TYR Maxamaid	1-8 r. życia
XPHEN, TYR Maxamum	powyżej 8. r. życia
<b>TYR Lophlex LQ Juicy Berries</b>	<b>Od 4 r.życia</b>
TYROS 1	niemowlęta, małe dzieci
TYROS 2	dzieci, dorośli
TYR Gel	Od 6 m-ca do 10 r.ż
TYR Express	Od 3 r. życia
TYR Cooler	Od 3 r. życia
Comida TYRo A formuła	0-1 r.życia
Comida TYRo A	0-1 r.życia
Comida TYRo B formuła	1-14 r.życia
<b>Comida TYRo B</b>	<b>1-14 r. życia</b>

Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego ustalono, że zużycie ww. preparatów zależy od wieku i indywidualnego zapotrzebowania dziecka (przykładowo dziecko 4-letnie potrzebuje 4 puszki PT-AM2 na 3-miesięczny okres leczenia).

Przy braku wiarygodnych informacji umożliwiających modelowania zużycia analizowanych preparatów w zależności od wieku pacjenta w niniejszym opracowaniu uwzględniono stałe zużycie na poziomie średniego aktualnego zużycia analizowanych środków wśród 13 pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I w Polsce przyjmujących nityzynon w 2013 roku (wartość określona na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; por. rozdział 3.7.).

W ramach aktualizacji badania kwestionariuszowego nie uzyskano dokładnych danych dotyczących kosztu ww. środków wśród pacjentów z analizowanej populacji.

### **2.2.3. CZAS TERAPII Z WYKORZYSTANIEM NITYZYNONU**

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego oraz przy uwzględnieniu aktualnego stanu wiedzy na temat analizowanego problemu zdrowotnego [40] w opracowaniu założono stosowanie nityzynonu w analizowanym wskazaniu w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny do wystąpienia konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby, zgonu lub zakończenia horyzontu czasowego analizy, w zależności co wystąpi pierwsze.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w praktyce możliwe jest również stosowania bardzo niskich dawek nityzynonu (0,1 mg/kg m.c./d) po przeszczepie wątroby w przypadku utrzymywania się znaczącego wydalania bursztyniloacetonu z moczem i nawrotu uszkodzenia nerek (tubulopatia).

Niemniej jednak ww. aspekt ze względu na niskie występowanie został pominięty w ramach niniejszego opracowania.

## **2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE**

### **2.3.1. CHARAKTER OPCJONALNYCH INTERWENCJI**

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

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

Niemniej jednak w chwili obecnej pacjenci z analizowanej populacji stosują nityzynon w postaci kapsułek, finansowany w ramach programu lekowego B.76 „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)”, w grupie limitowej 1140.0. W przypadku wpisania ocenianej interwencji do istniejącej grupy limitowej 1140.0 oraz finansowania w ramach programu lekowego B.76 część pacjentów aktualnie stosujących produkt leczniczy Orfadin® w postaci kapsułek zmieni leczenie na preparat w postaci zawiesiny. Powyższa zmiana dotyczyć będzie przede wszystkim dzieci i młodzieży, które mają trudności z połykaniem kapsułek. Należy jednak zaznaczyć, że podjęcie rozważanej w opracowaniu decyzji nie zwiększy populacji pacjentów stosujących nityzynon. Obecnie pacjenci niebędący w stanie połknąć kapsułki mają możliwość jej otwarcia i wsypania zawartości w postaci proszku do płynu (podanie możliwe nawet w przypadku bardzo małych niemowląt). Tym samym w ramach niniejszego opracowania za najodpowiedniejszy komparator dla wnioskowanej technologii stosowanej w programie lekowym uznano opcjonalną technologię refundowaną, która będzie zastępowana w praktyce klinicznej – stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek, finansowanego w programie lekowym.

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



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

#### **2.4. CHARAKTERYSTYKA I WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ**

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

Na podstawie przeprowadzonego badania kwestionariuszowego ustalono, iż w Polsce żyje 15 pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typu I poddawanych terapii nityzynonem [107], z czego 4 kwalifikowałyby się do leczenia nityzynonem w postaci zawiesiny doustnej.

Badanie kwestionariuszowe pozwoliło uzyskać dokładną strukturę płciową 13 pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozynemię typu I obecnie leczonych w Polsce (brak danych dla 2 osób). Kobiety stanowią 61,5% (8/13; 95% CI: 34,9% – 84,8%) rozważanej populacji.

Ustalono także, że średni wiek rozpoznania dziedzicznej tyrozynemii typu I w Polsce wynosi 0,95 lat (zakres od 0 do 1 lat), a inicjalizacja leczenia nityzynonem jest przesunięta w odniesieniu do momentu diagnozy o średnio 4,5 dni (0,0123 roku; zakres: 0,0013 – 0,0274).

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

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

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

Mając na uwadze, iż zużycie nityzynonu stanowi istotny aspekt rozważanego problemu decyzyjnego oraz przy uwzględnieniu, że waga ciała pacjenta w okresie stosowania nityzynonu może wzrosnąć

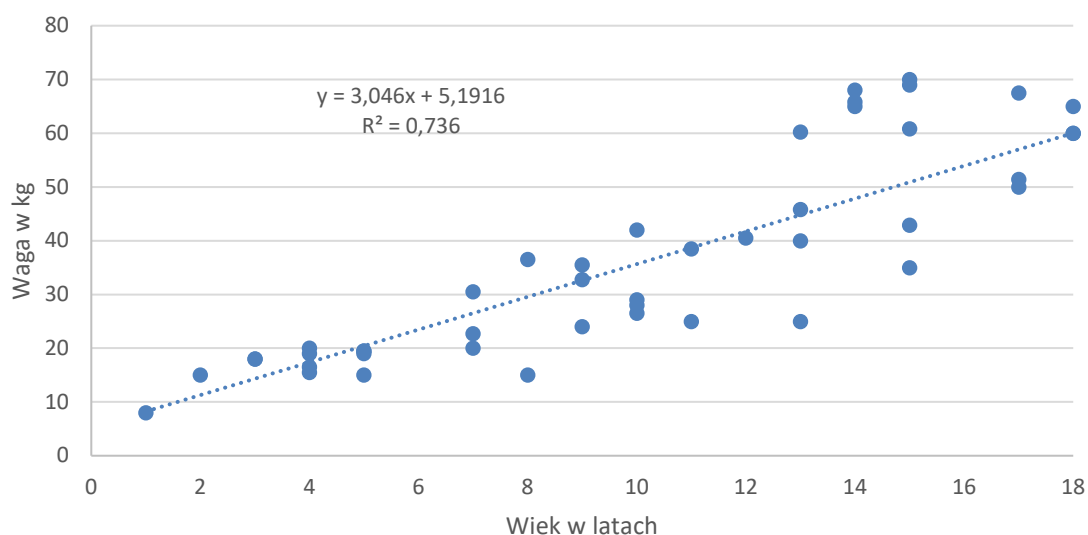


nawet kilkunastokrotnie, w ramach niniejszej analizy uwzględniono zależność masy ciała od wieku pacjenta.

Nie są dostępne informacje na temat wskazanej zależności w warunkach polskich. Z tego powodu, na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego oraz uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego od ekspertów klinicznych, przeprowadzono modelowanie pozwalające ocenić zależność wagi ciała pacjenta z dziedziczną tyrozyndemią typu I od jego wieku. W opracowaniu uwzględniono tylko wyniki dotyczące pacjentów przed ukończeniem 18. roku życia; wykorzystano 42 punkty pomiarowe dotyczące 14 pacjentów z analizowanej populacji.

Przeprowadzono analizę regresji uwzględniającą jako zmienne objaśniające: wiek, wiek podniesiony do kwadratu, płeć (kobieta=1, mężczyzna = 0) i interakcję tych czynników (efekty stałe) oraz przetestowano wpływ na dopasowanie uwzględniania faktu korelacji poszczególnych punktów pomiarowych u danego pacjenta (zastosowano model efektów mieszanych z efektem losowym dotyczącym danego pacjenta).

Wszystkie obliczenia i procedury analityczne zostały przedstawione w arkuszu „Dawka,waga” modelu dołączonego do niniejszego opracowania. Na podstawie oceny dopasowania poszczególnych modeli oraz przy uwzględnieniu zestawienia wyników najlepiej dopasowanych modeli z informacjami na temat wagi noworodków oraz średniej wagi ciała dzieci z polskiej populacji ogólnej w wieku do 15. roku życia [110], w ramach analizy uwzględniono najprostszy model regresji pomijający efekt losowy i inne niż wiek zmienne objaśniające (wykres poniżej).



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

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

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

Na uwagę zasługuje także, że estymacje przeprowadzone na etapie Analizy wpływu na budżet [107] wskazują, że średnia waga ciała wśród dorosłych pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I wynosi około 67 kg. Tym samym założenie dotyczące osiągnięcia przez analizowanych pacjentów wagi odpowiadającej średniej wadze osobnika z populacji generalnej Polski wydaje się założeniem konserwatywnym, które ze względu na uwzględnione dyskontowanie nie powinno istotnie wpływać na wnioski z analizy.

Parametry niepewne dotyczące charakterystyki populacji docelowej znajdują się w zakładce „Parametry” modelu decyzyjnego i w Tabeli 16. (parametry od 23. do 28.).

Szczegóły dotyczące estymacji wielkości analizowanej populacji w latach 2017 – 2020 przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [108].

## **2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH UWZGLĘDNIONYCH W ANALIZIE EKONOMICZNEJ**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych [41] nie udało się odszukać randomizowanych lub nierandomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu podawanego w formie kapsułek twardych w połączeniu z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny u pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typu I (HT-1).

Zidentyfikowano natomiast jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania zastosowania nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych przeprowadzone w populacji zdrowych ochotników. Badanie zostało opisane w raporcie z badania dostarczonym przez Zamawiającego [118], na stronie rejestrów badań klinicznych [119] oraz w postaci doniesienia konferencyjnego [120].

Badanie miało na celu ocenę biorównoważności nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej z nityzynonem stosowanym w postaci kapsułek twardych, jak również ocenę wpływu przyjmowanego pożywienia na biodostępność zawiesiny doustnej nityzynonu. Przeprowadzona analiza wykazała biorównoważność nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej względem nityzynonu w postaci kapsułek twardych oraz brak wpływu spożywanego posiłku na biodostępność nityzynonu podawanego w postaci zawiesiny doustnej [41].

Wykazano również brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy podaniem nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej (na czczo lub wraz z posiłkiem) a zastosowaniem nityzynonu w formie kapsułek twardych w populacji zdrowych ochotników w odniesieniu do wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu profilu bezpieczeństwa [41].

Mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w ramach analizy uwzględniono taką samą skuteczność wszystkich porównywanych interwencji.

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

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

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

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

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

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



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

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

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

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

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

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej. Analiza dotyczy produktu w postaci zawiesiny doustnej, który jest przeznaczony do podawania u młodszych dzieci. W związku z powyższym koszty pośrednie nie dotyczą pacjentów z analizowanej populacji. Mogą natomiast dotyczyć opiekunów pacjentów (absencja pracownicza, koszt dodatkowej opieki), jednak są one niemierzalne w warunkach polskich i z tego powodu nie zostały uwzględnione. Ponadto nie zidentyfikowano żadnych dowodów naukowych stwierdzających wpływ nityzynonu na produktywność pacjentów z analizowanej populacji.

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych odnaleziono dowody wskazujące na biorównoważność nityzynonu w postaci kapsułek twardej oraz nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej [41].

W celu określenia efektów zdrowotnych zastosowania ocenianej interwencji oraz komparatora, horyzont niniejszej analizy określono na poziomie średniego okresu obserwacji badań klinicznych, których wyniki uwzględniono w ramach niniejszej analizy ekonomicznej [44], [57], [62] do oceny efektów zdrowotnych w obu analizowanych grupach. Kalkulację długości przyjętego horyzontu czasowego przedstawiono w tabeli poniżej.

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

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

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

Wdrożone rozwiązanie ogranicza możliwość wystąpienia błędów systematycznych związanych z ekstrapolacją wyników badań klinicznych i jest adekwatne do rozważanego problemu decyzyjnego obejmującego ocenę technologii lekowej istotnie przedłużającej życie wśród pacjentów z chorobą ultrazadką (w odniesieniu do placebo), których koszt opieki jest bardzo wysoki nawet przy pominięciu kosztu stosowania nityzynonu.

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

W modelu decyzyjnym zmianę horyzontu czasowego analizy ekonomicznej można dokonać poprzez zmianę parametru 1. w arkuszu „Parametry”, a także w arkuszu „Założenia” (lista rozwijana ze zdefiniowanymi długościami horyzontu czasowego przy punktorze 9.).

### 3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego w odniesieniu do stosowania nityzynonu w kapsułkach w ramach programu

lekowego. Ze względu na potencjalne różnice wyłącznie w zakresie kosztów w ramach ww. porównania i brak badań porównujących efekty stosowania tej samej substancji czynnej dostępnej w dwóch różnych postaciach farmaceutycznych (kapsułki i zawiesina doustna), zestawiono również ilorazy kosztów-użyteczności porównywanych technologii (ze względu na taki sam efekt kliniczny wyniki analizy minimalizacji kosztów i wyniki analizy minimalizacji ilorazów kosztów-użyteczności dla ww. porównania będą zbieżne).

Przeprowadzenie wspomnianego typu analizy ekonomicznej zgodne jest z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [34].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [34]),
- ilorazu kosztów-efektywności oraz ilorazu kosztów-użyteczności stosowania porównywanych interwencji we wnioskowanym wskazaniu (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 1 i pkt 2 rozporządzenia [34]),
- ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 rozporządzenia [34],
- ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztów-użyteczności wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztów-użyteczności określonego dla opcjonalnej technologii (zgodnie z § 5 ust 6 pkt 3 rozporządzenia [34]).

Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 4 rozporządzenia [34] (progowych cen zbytu), a także przy obliczeniach prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest tańsza w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej, uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *Incremental Net Monetary Benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru (jest to *de facto* inna aranżacja inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności uwzględniająca wycenę jednostki efektu klinicznego na poziomie obowiązującego progu kosztowej-użyteczności):  $INMB = \Delta E \times \lambda - \Delta C$ , gdzie: INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,  $\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),  $\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,  $\lambda$  - próg opłacalności (130 002 PLN).

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy.

W ramach estymacji cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust 4 i §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] uwzględniono parametr określający wysokość zmian sugerowanej przez Podmiot odpowiedzialny ceny zbytu netto (wartość ujemna oznacza wzrost; dodatnia – redukcję proponowanej ceny zbytu netto). Wartość progowych cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust 4 i §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34] określono jako wyniki następującego przekształcenia:  $CZN \times (1 - WZCZN)$ , gdzie  $CZN$  – to sugerowana cena zbytu netto,  $WZCZN$  – to estymowana progowa redukcja cen zapewniająca spełnienie zadeklarowanego kryterium progowego.

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

### 3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie mające na celu ocenę wiarygodnego zużycia nityzynonu w porównywanych grupach.

Założenia modelu są analogiczne jak w przypadku modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej dla produktu Orfadin® w postaci kapsułek. Powyższa analiza została pozytywnie oceniona przez analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [121]. W Analizie weryfikacyjnej analitycy uznali konstrukcję modelu za prawidłową. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu [121].

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

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

Powodem przeprowadzenia modelowania [1] była przede wszystkim adaptacja wyników badań klinicznych do warunków praktyki w Polsce polegająca na dopasowaniu kosztów istotnych z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych do efektów klinicznych.

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

Wspomnianą długość cyklu ustalono w oparciu o:

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

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

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

Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych stanów klinicznych),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- nieliniowość oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z dwóch kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (za punkt początkowy przyjęto rozpoczęcie leczenia z wykorzystaniem nityzynonu w grupie badanej i w grupie komparatora, który będzie częściowo zastępowany w praktyce klinicznej). W opracowaniu uwzględniono obserwację pacjentów



---

od momentu inicjalizacji leczenia nityzynomem w postaci zawiesiny w grupie badanej do wykluczenia z obserwacji (wystąpienia zgonu lub zakończenia okresu obserwacji w ramach analizy ekonomicznej).

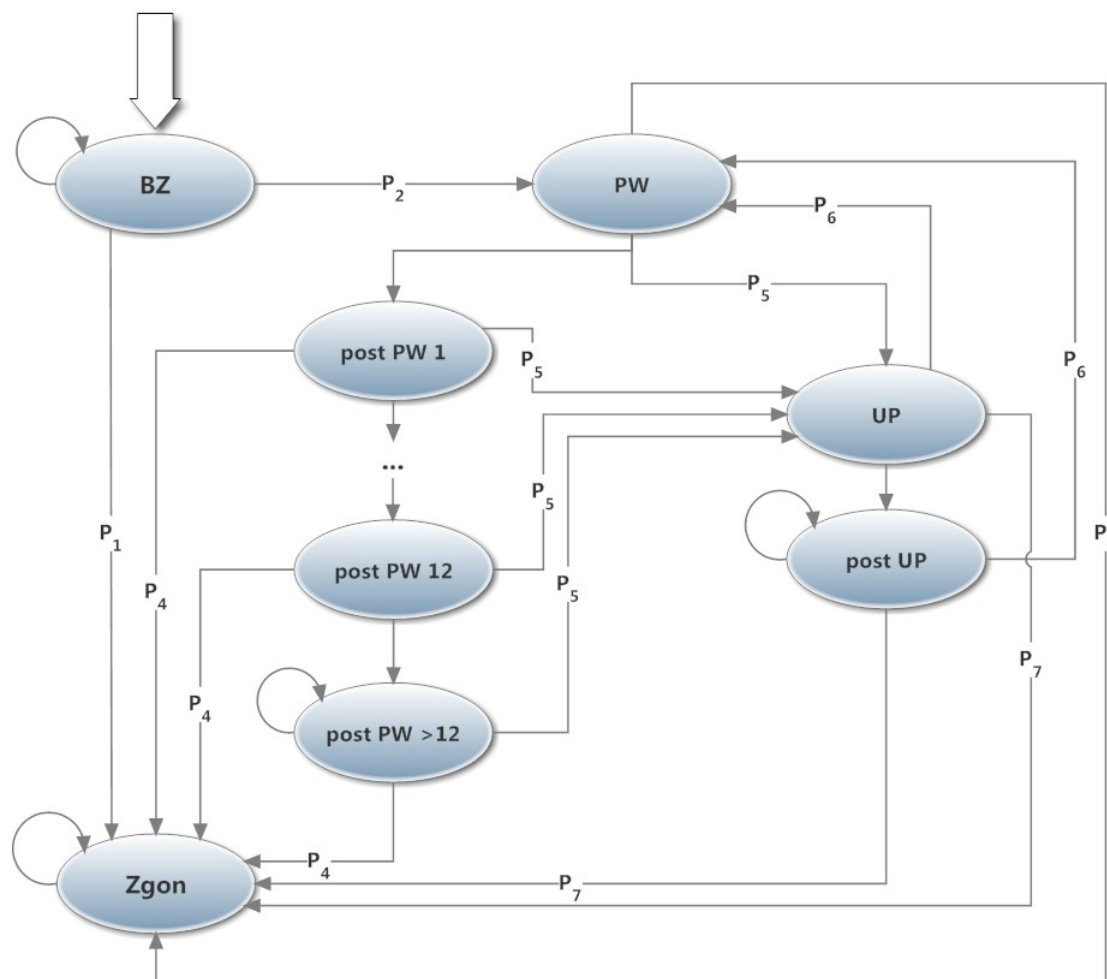
Ze względu na fakt, iż punkt początkowy może wpływać zarówno na śmiertelność analizowanych pacjentów z przyczyn niezwiązanych z przebiegiem dziedzicznej tyrozynemii typu I jak i śmiertelność związaną ze specyfiką analizowanego schorzenia (np. skutecznością kliniczną zastosowania nityzynomu w zakresie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

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

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

W poszczególnych kohortach w punkcie początkowym analizy zastosowano Orfadin® zawiesina doustna lub kapsułki (w ramach programu lekowego) razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (grupa NTBC).

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



Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu.

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

Stan „BZ” skupia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (HT-1) bez uwzględnionych zdarzeń (przeszczep wątroby, zgon), stan „PW” uwzględnia przeprowadzenie przeszczepu wątroby, stany od „post PW 1” do „post PW 12” to stany skupiający pacjentów w n-tym ( $n = 1, \dots, 12$ ) cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep, stan „post PW >12” skupia pacjentów w kolejnych cyklach (>12) po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep, stan „UP” skupia pacjentów, u których wystąpiła utrata przeszczepu niepowikłana zgonem, stan „post UP” skupia pacjentów z utratą przeszczepu w wywiadzie, a stan „Zgon” skupia pacjentów zmarłych ze wszystkich przyczyn.

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan „BZ” (pacjenci z HT-1 bez uwzględnionych zdarzeń). W kolejnych cyklach osoba może zmienić stan na stan kliniczny związany z przeszczepem wątroby („PW”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „Zgon”. Ze stanu związanego z przeszczepem wątroby pacjent może przejść do serii dwunastu stanów tunelowych związanych z przeżyciem kolejnego cyklu od przeszczepu wątroby („post PW 1, ..., 12”), przejść do stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) bądź stanu absorpcyjnego („Zgon”). Z ostatniego z serii stanów tunelowych („post PW 12”) pacjent może przejść do stanu skupiającego pacjentów w kolejnych cyklach po przeszczepie („post PW >12”), pozostać w stanie obecnym, przejść do stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) bądź do stanu absorpcyjnego („Zgon”). Ze stanu związanego z utratą przeszczepu („UP”) pacjent może przejść do kolejnego stanu określającego pacjentów z utratą przeszczepu w wywiadzie („post UP”), do stanu określającego przeszczep („PW”, w tym wypadku będzie to ponowny przeszczep, lecz na podstawie opinii eksperta klinicznego ustalono, że wiąże się on z taką samą jakością życia oraz kosztami jak pierwszy przeszczep), bądź do stanu absorpcyjnego („Zgon”).

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

Opis uwzględnionych w opracowaniu stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.**

Stan	Opis stanu
<b>BZ</b>	Stan skupiający pacjentów z HT-1 bez uwzględnionych zdarzeń (przeszczep wątroby, zgon); stan uwzględnia dodatkowo pacjentów, u których występują hospitalizacje związane z pogorszeniem stanu zdrowia (por. rozdział 3.6.2.) oraz pacjentów z działaniami niepożądanymi zastosowania nityzyny (por. rozdział 3.6.3.)
<b>PW</b>	Stan uwzględniający przeprowadzenie przeszczepu wątroby
<b>post PW 1</b>	Stan skupiający pacjentów w 1. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
<b>post PW 2</b>	Stan skupiający pacjentów w 2. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
<b>post PW 3</b>	Stan skupiający pacjentów w 3. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
<b>post PW 4</b>	Stan skupiający pacjentów w 4. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
<b>post PW 5</b>	Stan skupiający pacjentów w 5. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
<b>post PW 6</b>	Stan skupiający pacjentów w 6. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep

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



Stan	Opis stanu
post PW 7	Stan skupiający pacjentów w 7. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 8	Stan skupiający pacjentów w 8. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 9	Stan skupiający pacjentów w 9. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 10	Stan skupiający pacjentów w 10. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 11	Stan skupiający pacjentów w 11. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
post PW 12	Stan skupiający pacjentów w 12. cyklu następującym po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
post PW > 12	Stan skupiający pacjentów w kolejnych cyklach (>12) po cyklu, w którym przeprowadzono przeszczep
UP	Stan skupiający pacjentów, u których wystąpiła utrata przeszczepu niepowikłana zgonem
post UP	Stan skupiający pacjentów z utratą przeszczepu w wywiadzie.
Zgon	Stan skupiający pacjentów z zmarłych ze wszystkich przyczyn

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

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

Tabela 4. Opis prawdopodobieństw wraz za wskazaniem źródła.

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

	Opis	Źródło
$P_5$	Prawdopodobieństwo wystąpienia utraty przeszczepu niepowikłanej zgonem	Na podstawie aktualnych danych z POLTRANSPLANT [58] (por. arkusz "Przeszczep")
$P_6$	Prawdopodobieństwo ponownego przeprowadzenia przeszczepu wątroby	Na podstawie aktualnych danych z POLTRANSPLANT [58] (por. arkusz "Przeszczep")
$P_7$	Prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów po utracie przeszczepu ( $P_{7x}$ ) oraz prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn ( $P_x$ ); $P_7 = P_{7x} + P_x$	Na podstawie aktualnych danych z biuletynu POLTRANSPLANT [58] (por. arkusz "Przeszczep") oraz śmiertelności osób z populacji generalnej Polski [52]
$P_x$	Prawdopodobieństwa będące składową prawdopodobieństwa zgonu $P_1, P_3, P_4, P_7$ określające prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn	Na podstawie publikacji Głównego Urzędu Statystycznego opisującej trwanie życia Polaka w 2016 roku [52]

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

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

Wyniki zdrowotne przeszczepienia wątroby określono na podstawie Biuletynu POLTRANSPLANT [58], co odzwierciedla opinię Prof. nadzw. dr hab. n. med. Ireny Jankowskiej i dr Dariusza Rokickiego w zakresie braku różnic w rokowaniu po przeszczepie wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep wątroby z innych przyczyn.

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

Poniżej przedstawiono wartości parametrów określonych na podstawie informacji przedstawionych w Biuletynie POLTRANSPLANT [58]. Szczegóły przedstawiono w arkuszu „Przeszczep” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania. W zakładce „Parametry” przedstawiono wszystkie wymienione parametry (parametry 17. – 21.) wraz z zakresem.

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

Parametr	Wartość <sup>#</sup>	Źródło
<b>A. Miesięczne ryzyko zgonu w okresie powyżej 3 miesięcy od przeszczepu (<math>P_{4x}</math> na strukturze modelu)</b>	0,4064% (0,2725% - 0,5665%)	Na podstawie wyników dopasowania modelu wykładniczego do danych dotyczących przeżycia pacjentów z analizowanej populacji w okresie od 3. do 120. miesiąca od przeszczepu przedstawionych w [58] ( $R^2 = 0,8799$ )
<b>B. Miesięczne ryzyko utraty</b>	0,4904%	Na podstawie wyników dopasowania modelu wykładniczego

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



Parametr	Wartość <sup>#</sup>	Źródło
przeszczepu lub zgonu	(0,3308% - 0,6809%)	do danych dotyczących przeżycia pacjentów z analizowanej populacji w okresie od 3. do 120. miesiąca od przeszczepu przedstawionych w [58] ( $R^2 = 0,8828$ )
<b>C. Miesięczne ryzyko utraty przeszczepu niepowikłanej zgonem (<math>P_5</math> na strukturze modelu)</b>	$\max(0; B-A)$	Różnica parametrów A i B; ze względu na brak możliwości określenia korelacji parametrów A i B oraz możliwość wystąpienia zdarzenia $A > B$ przy niezależnym losowaniu wartość parametru została ograniczona w 0.
<b>D. Miesięczne ryzyko zgonu po utracie przeszczepu (<math>P_{7x}</math> na strukturze modelu)</b>	2,3451% (1,6928% - 3,0992%)	Na poziomie śmiertelności pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby, zgodnie z informacjami przedstawionymi w [58]
<b>E. Miesięczne ryzyko ponownego przeszczepu (<math>P_6</math> na strukturze modelu)</b>	3,9436% (3,7198% - 4,1736%)	Na podstawie długości oczekiwania na przeszczep wątroby, zgodnie z informacjami przedstawionymi w [58]
<b>F. CFR (ang. <i>case fatality rate</i>) przeszczepu wątroby (po adiustacji do 1-miesięcznego CFR określa <math>P_{3x}</math> na strukturze modelu)*</b>	11,59% (10,47% - 12,76%)	Na podstawie danych dotyczących 3 miesięcznego przeżycia po przeszczepie przy braku uwzględnienia pierwszych 3 miesięcy od przeszczepu wątroby przy ocenie parametru A - regresja uwzględniała okres od 3. do 120. miesiąca od przeszczepu; Wartość CFR dla 1. miesiąca od zabiegu określono z wykorzystaniem wartości parametru A.

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

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

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

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

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

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

### **3.6. OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH**

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

W opracowaniu uwzględniono następujące efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji:

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

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

#### **3.6.1. PRZEŻYCIE PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI WYNIKAJĄCE Z ZASTOSOWANIA NITYZYNONU**

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

Przeprowadzono dwa typy oceny rozpatrywanego punktu końcowego badań klinicznych:

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

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

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

W ramach przeprowadzonych analiz przeżycia uwzględniono dwie podstawowe zmienne objaśniające: NTBC (zastosowanie nityzynonu [NTBC=1] lub brak jego zastosowania [NTBC=0]) oraz czas rozpoczęcia terapii nityzynonem (przed 2. rokiem życia [1] lub po 2. roku życia [0] pacjenta, zgodnie z sugestią Pani prof. nadzw. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej).

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

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

- wyników badania [57] (dane z Kanady) – wariant podstawowy,
- wyników badania [61] (dane z różnych krajów z okresu od 1993 do 2000 roku; dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull'a do estymatorów Kaplan-Meier'a przedstawionych w raporcie [61]) - wariant semipesymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,
- wyników badania [62] (dane z Francji; dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull'a do indywidualnych danych pacjentów) - wariant optymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,



- wyników badania [44] (dane z Chile dopasowanie modelu przeżycia z rozkładem Weibull'a do indywidualnych danych pacjentów) - wariant pesymistyczny dla efektów zastosowania nityzynonu,
- agregacji wyników badań: [44], [57], [62] - wariant oceny przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu w grupie pacjentów leczonych nityzynonem uwzględniający predyktor określający czas rozpoczęcia terapii nityzynonem (przed 2. rokiem życia lub po 2. roku życia).

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

- wariant A uwzględniający model proporcjonalnych hazardów Cox'a, który posłużył do oceny wpływu zastosowania nityzynonu na rozpatrywany punkt końcowy badania klinicznego (ze względu na brak oceny prawdopodobieństwa bazowego w ramach modelu Cox'a wyniki wariantu A nie mogą zostać bezpośrednio zaimplementowane do modelu i na tej podstawie zostały pominięte w niniejszej analizie, niemniej jednak wariant został przeprowadzony mając na celu sprawdzenie czy założenia dotyczące bazowej funkcji hazardu, poza brakiem możliwości adiustacji analizy w oparciu o dopasowanie charakterystyk pacjentów, wpływają na wnioskowanie z przeprowadzonej analizy przeżycia),
- wariant B uwzględniający dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia ze stosowaniem nityzynonu jako jedynym czynnikiem predykcyjnym przeżycia,
- wariant C uwzględniający dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia osobno dla grupy nityzynonu i placebo.

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

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

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

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



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

W ramach analizy podstawowej uwzględniającej wyniki badania [57] przy ocenie przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu najlepiej dostosowanym modelem okazał się model „C II” uwzględniający funkcję przeżycia opartą na rozkładzie log-normalnym.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

W celu określenia prawdopodobieństwa poszczególnych zdarzeń (konieczności przeprowadzenia przeszczepu i zgonu przed przeszczepem wątroby) wartość prawdopodobieństwa wystąpienia ww. złożonego punktu końcowego modyfikowano z uwzględnieniem stałego w horyzoncie czasowym odsetka wystąpienia każdego z analizowanych zdarzeń.

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

- zgon: 0% (0% - 0%),
- przeszczep wątroby: 71,4% (64,8% - 87,0%),
- przeszczep wątroby powikłany zgonem: 28,6% (13,0% - 35,2%).

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

Wartości parametrów przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu przedstawiono w arkuszu „Parametry” modelu dołączonego do niniejszego opracowania (parametry 4. – 8.).

### **3.6.2. CZĘSTOŚĆ HOSPITALIZACJI PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI WYNIKAJĄCA Z ZASTOSOWANIA NITYZYNONU**

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dodatkowe, nieplanowe hospitalizacje pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I. W ramach analizy wrażliwości realizowano scenariusz alternatywny polegający na nieuwzględnieniu różnic w częstotliwości występowania pogorszenia stanu zdrowia wśród pacjentów z analizowanej populacji, testując tym sposobem wpływ uwzględnionego aspektu na wnioskowanie (modyfikację wspomnianych założeń umożliwia lista rozwijana znajdująca się przy punktorze 7. arkusza „Założenia” modelu decyzyjnego).

Częstotliwość występowania kryzysu neurologicznego i hospitalizacji związanych z pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów z dziedziczną tyrozydemią typu I określono na podstawie wyników badania [57] i zaprezentowano w postaci miesięcznych współczynników zapadalności (ang. *rate*) dla grupy

nityzynonu (parametry 9., 10. z Tabela 16. oraz z arkusza „Parametry” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego):

- wystąpienie kryzysu neurologicznego: 0,0000 (95% CI: 0,0000 do 0,0006),
- wystąpienie innych hospitalizacji: 0,0000 (95% CI: 0,0000 do 0,0006).

### **3.6.3. RYZYKO WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ZASTOSOWANIA TERAPII NTBC**

Na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego [108] zidentyfikowano wszystkie istotne działania niepożądane zastosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu. Zakres występowania wskazanych działań niepożądanych wśród pacjentów z analizowanej populacji określono w ramach badania kwestionariuszowego, w którym ekspert wskazał informacje na temat wszystkich pacjentów leczonych na dziedziczną tyrozynię typu I w Polsce w 2013 roku (w roku 2017 w stosunku do roku 2013 doszedł 1 pacjent leczony na dziedziczną tyrozynię typu I w Polsce, w związku z powyższym wartości przedstawione poniżej nie powinny ulec istotnym zmianom). Określone ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych wyniosło:

- trombocytopenia: 7,7% (95% CI: 0,2% - 26,5%),
- granulocytopenia: 7,7% (0,2% - 26,5%),
- zapalenie spojówek: 23,1% (5,5% - 48,4%),
- zapalenie rogówki: 15,4% (2,1% - 38,5%),
- światłowstręt: 15,4% (2,1% - 38,5%),
- ból oka: 7,7% (0,2% - 26,5%; parametry 11. – 16. z Tabela 16. oraz z arkusza „Parametry” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego).

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

Przeprowadzone badanie kwestionariuszowe pozwoliło uzyskać dane dotyczące wszystkich leczonych nityzynonem w Polsce pacjentów cierpiących na tyrozynię typu I (dane z 2013 roku), z wyjątkiem 1 pacjenta, który doszedł do analizowanej populacji pomiędzy rokiem 2013 a 2017. W związku z tym użyte w niniejszej analizie dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu odzwierciedlają istniejącą praktykę kliniczną.

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



#### **3.6.4. WPŁYW ROZPATRYWANYCH STANÓW KLINICZNYCH NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI**

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

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

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

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (lub populacji zbliżonej do ocenianej w przypadku braku badań dotyczących jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I (HT-1); szczególnie wyników porównania jakości życia z populacją ogólną oceniając metodą EQ-5D ze względu na dostępność wyników EQ-5D dla populacji generalnej Polski [53]),
- pierwotne źródło informacji na temat wpływu wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z przeszczepem wątroby na jakość życia pacjentów z HT-1, populacji zbliżonej do ocenianej w przypadku braku badań dotyczących jakości życia pacjentów z HT-1 lub ogólnie pacjentów po przeszczepie wątroby (szczególnie wyników porównania jakości życia z populacją ogólną oceniając metodą EQ-5D),

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej i/albo syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych,
- waga użyteczności mierzona na skali 0 (śmierć) – 1 (pełne zdrowie) lub w przypadku braku źródeł informacji bezpośrednio przedstawiających te wartości – rozważano możliwość włączenia wyników metod SF-36 i SF-12 pozwalających określić wagi użyteczności z wykorzystaniem dostępnych metod mapowania.

#### Kryteria wykluczenia:

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

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

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

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

**Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 19.10.2017; aktualizacja 02.11.2017).**

	Kwerendy	Wynik		
		MEDLINE (PubMed)	Embase (bez Medline)	Cochrane Library
# 1	<u>Rozpoznanie (stan kliniczny wskazany we wniosku oraz stany związane z niepowodzeniem leczenia)</u> <i>(hereditary AND (tyrosinemia OR tyrosinaemia OR hypertyrosinemia) AND type 1) OR neurological crisis OR ((hepatic OR liver) AND transplantation)</i>	96 130	149 816	3 671
# 2	<u>Interwencja</u> <i>nitisinone OR orfadin OR orphan brand of nitisinone OR ntbc cpd OR ntbc OR sc 0735 OR sc0375</i>	280	70	8
# 3	<u>Punkty końcowe</u> <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	395 702	510 810	66 320

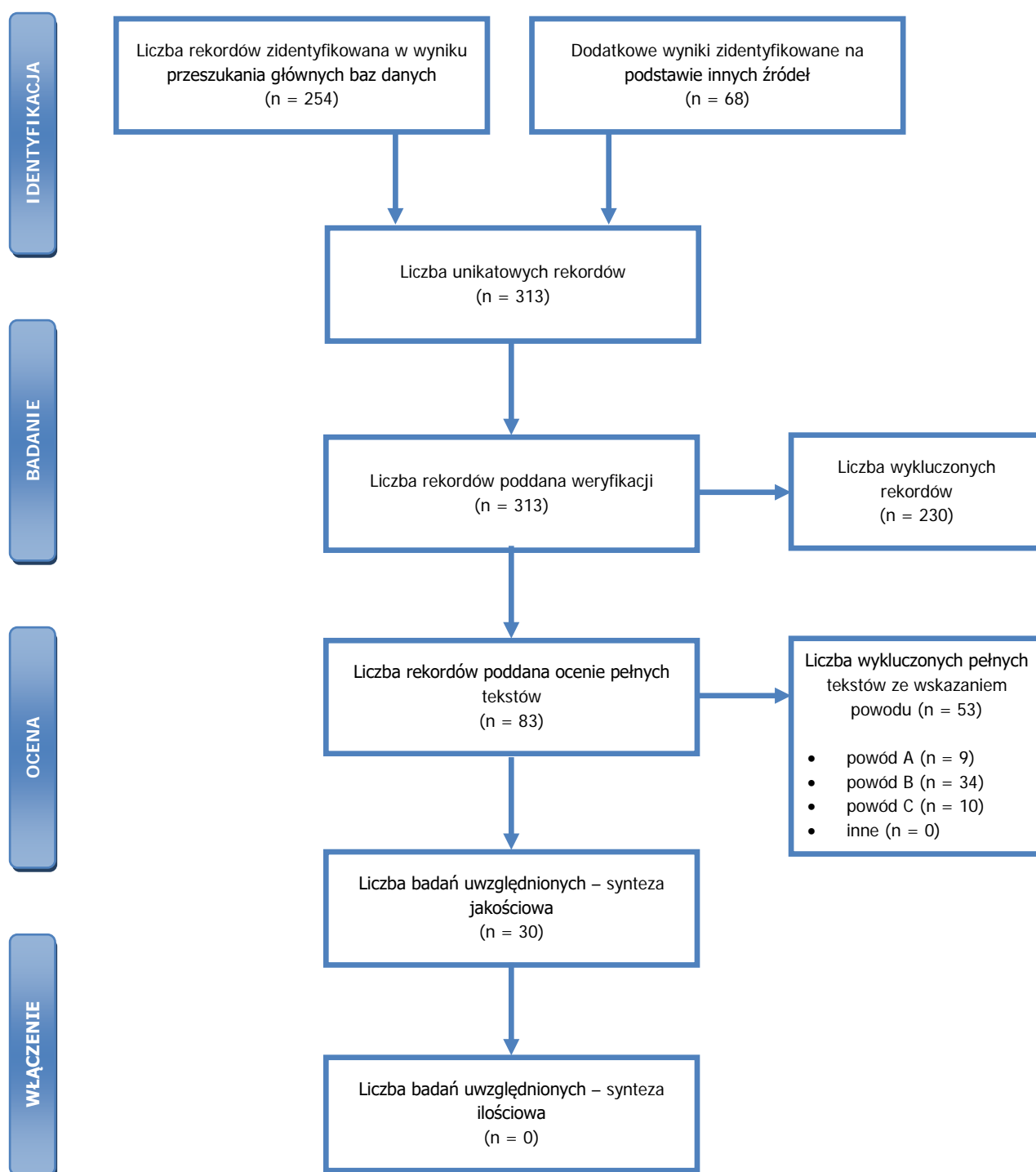
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii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



#4	(#1 OR #2) AND #3	2 459	5 119	186
#5	<b>Metoda pomiaru</b> <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or eq 5d OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR u-titer OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>		5 867	25 262
#6	#4 AND #5	232	22	16 w tym: 0+0+0 <sup>^</sup>
<b>Suma rekordów</b>		232 + 22 + 0 = 254		
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		254 – 10 = 244		
<b>Wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu – dodatkowe źródła informacji</b>		15		
<b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk In Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry dla składowych wyrażen z zapytania #1:</b>		53 – wszystkie zidentyfikowane		
<b>Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012) dla polskich odpowiedników składowych wyrażen z zapytania #1 i #2 połączonych z hasłem pomocniczym „jakość życia”*</b>		0		
<b>Dodatkowe, nieopublikowane źródła informacji</b>		1 (raport z analizy ekonomicznej przeprowadzonej w warunkach szwedzkich – materiał otrzymany od Zamawiającego [56])		
<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		244 + 15 + 53 + 1 = 313		
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		313		
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		313 – 230 = 83		
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>	53		
	<b>• wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu, (powód A):</b>	9		
	<b>• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):</b>	34 (w tym większość z powodu zastosowania metody SF-36 lub SF-12 bez konwersji do wag użyteczności)		
	<b>• z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):</b>	10 (publikacje, nie zawierają poszukiwanych informacji)		
	<b>• inne:</b>	-		
<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		30 (30)		

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





Rysunek 2. Diagram selekcji **identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów** (zmodyfikowany diagram PRISMA).

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

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 32 publikacje spełniających rozszerzone kryteria włączenia (jakość życia pacjenta po przeszczepie wątroby) z czego 11 to badania pierwotne, 2 to meta-analizy (1 z meta-regresją i konwersją wyników), a pozostałe to opracowania ekonomiczne (wtórne źródła zawierające syntezę ilościową źródeł pierwotnych, w tym opinii ekspertów oraz źródła informacji przedstawiające informacje dotyczące nieopublikowanych danych i/albo danych do których nie uzyskano dostępu).

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

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

W przypadku, gdy włączona publikacja zawiera kilka wariantów możliwych do zastosowania w ramach przeprowadzonego modelowania (np. z powodu zastosowania różnych metod konwersji wyników opisujących jakość życia na użyteczności lub różnych metod oceny jakości życia) przedstawiono osobno każdy wariant – przeanalizowano w sumie 43 warianty oceny jakości życia pacjenta po przeszczepie wątroby z 30 włączonych opracowań.

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

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

uwzględniono odrębne źródła informacji na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I po przeszczepie wątroby i przed jego wystąpieniem (uwzględniono potencjalną poprawę jakości życia w wyniku przeprowadzenia przeszczepu wątroby wśród tych pacjentów).

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

Mając na uwadze brak informacji przy ocenie jakości życia wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I w opracowaniu uwzględniono dane wykorzystane w modelu szwedzkim [56] dotyczące jakości życia pacjentów poddanych terapii nityzynonem określone w ramach nieopublikowanego badania przeprowadzonego w Quebec (badanie wśród rodziców dziecka z analizowanej populacji, bez wskazania metody).

Przedstawione powyżej informacje są jedynymi dostępnymi dla parametrów uwzględnionych w opracowaniu szwedzkim [56]. Na tej podstawie trudno ocenić ich wiarygodność. Niemniej są to jedyne informacje w zakresie oceny jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I w okresie zastosowania ocenianej interwencji.

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

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

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

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

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



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

Ze względu na brak innych danych na temat jakości życia po utracie przeszczepu (w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano źródeł odnoszących się do tego aspektu) uwzględniono taką samą użyteczność tych pacjentów jak pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I na samej diecie ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (por. parametr 40. z Tabela 16. oraz z arkusza „Parametry” dołączonego do opracowania modelu decyzyjnego).

Uwzględnione w opracowaniu wagi użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Wagi użyteczności uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej.**

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

W ramach zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla innych problemów decyzyjnych uwzględniono bardzo zbliżone wagi jakości życia w pierwszym i kolejnym roku od przeszczepu (analizy zidentyfikowane w ramach przeglądu bazy CEAR):

- badanie Muduma, Odeyemi, Pollock, et al., 2016 – wartość odpowiednio 0,69 i 0,76,
- Virabhak, Igarashi, Johnson, et al., 2016 – wartość odpowiednio 0,6 i 0,75,
- Tapper, Afdhal, Buti, et al., 2017 – wartość odpowiednio 0,69 i 0,79,
- Salazar, Kahn, Lai, et al., 2017 - – wartość odpowiednio 0,69 i 0,73.

Mając na uwadze brak uwzględnienia starzenia się populacji we wszystkich zidentyfikowanych źródłach, w ramach analizy uwzględniono dodatkowo informacje na temat jakości życia osób z polskiej

populacji generalnej (uwzględniono wyniki badania EQ-5D dla warunków polskich przedstawione w [53]).

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

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

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

<sup>#</sup>przypisano również osobom poniżej 18. roku życia.

Wszystkie omówione w niniejszym rozdziale parametry związane z jakością życia pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w arkuszu „Parametry” dołączonego do niniejszego opracowania modelu decyzyjnego oraz w Tabela 16. (parametry 29. – 40.).

### 3.7. OCENA KOSZTÓW

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) w ramach programu lekowego razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu dziedzicznej tyrozynemii typu I w odniesieniu do stosowania produktu Orfadin® (nityzynon, kapsułki twarde) w ramach programu lekowego razem z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (komparator, który będzie częściowo zastępowany w praktyce klinicznej).

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



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

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

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

Dane kosztowe zebrano w okresie od marca do kwietnia 2015 roku oraz zaktualizowano w październiku 2017 r. (z datą odcięcia 19 października 2017 roku).

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

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

Przy ocenie kosztów z perspektywy płatnika publicznego posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ [46], [48]-[51], [54], [71], [117] (październik 2017 roku).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z

późn. zm.) [26] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2018 roku [39].

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

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

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

### **3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

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

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

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w analizowanym wskazaniu,
- finansowanie świadczeń szpitalnych pobytowych oraz świadczeń diagnostycznych,

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



- finansowanie świadczeń wysokospecjalistycznych (koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu wątroby i jego konsekwencjami).

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

Od października 2017 r. zmienił się sposób wyceny świadczeń – koszt 1 pkt zarówno w przypadku świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) jak i świadczeń szpitalnych wynosi 1 PLN.

Koszt świadczeń medycznych uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Koszt świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.,**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego	Źródło
5.51.01.0010028	K28F. Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż.	4 279,00 PLN	[49]
5.51.01.0010028	K28F. Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż.	2 325,00 PLN	[49]
5.51.01.0010028	K28F. Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż.	4 651,00 PLN	[49]
5.51.01.0010028	K28F. Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż.	216,00 PLN	[49]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[48]
5.08.07.0000007	kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultraradkich	338,00 PLN	[48]
5.08.08.0000009	Diagnostyka w programie leczenia raka wątrobowokomórkowego	2 072,35 PLN	[48]
5.54.01.0000001	wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 r.ż. ze zwłok	239 196,00 PLN	[54]
5.54.01.0000002	wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 r.ż. od żywego dawcy	273 645,00 PLN	[54]
5.54.01.0000003	wariant 3 - przeszczepienie wątroby > 17 r.ż. ze zwłok	204 476,00 PLN	[54]
5.54.01.0000004	wariant 4 - przeszczepienie wątroby > 17 r.ż. od żywego dawcy	227 785,00 PLN	[54]
5.52.01.0001463	Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	24 769,00 PLN	[50]
5.52.01.0001460	Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	20 010,00 PLN	[50]
5.52.01.0001461	Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	23 903,00 PLN	[50]
5.52.01.0001391	Pogorszenie czynności przeszczepionego narządu - diagnostyka, leczenie od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu	3 137,00 PLN	[50]
5.52.01.0001462	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	11 789,00 PLN	[50]
5.52.01.0001493	Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub	4 056,00 PLN	[50]



	szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni		
5.52.01.0001494	Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	2 325,00 PLN	[50]
5.52.01.0001023	Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	6 381,00 PLN	[50]
5.52.01.0001006	Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	3 245,00 PLN	[50]
5.52.01.0001155	Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby	3 894,00 PLN	[50]
5.51.01.0001030	A30 Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni, planowa	5 473,00 PLN	[49]
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00 PLN	[46]
5.30.00.0000001	W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	37,00 PLN	[46]
5.08.08.0000084	Diagnostyka w programie leczenia tyrozynemii typu 1 (HT-1) ICD-10 E70.2	4 542,72 PLN	[117]

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

Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków innych niż z Orfadin®.

Schemat	Ustalona jednostka	Koszt jednostkowy ze wskazanej perspektywy		Źródło
		Płatnik publiczny	Świadczenioborca	
Krople do oczu zawierające kwas hialuronowy	1 opakowanie kropli do oczu	0,0000 PLN	23,7163 PLN	Na podstawie [38]*
Takrolimus	1 mg	4,2475 PLN	0,1057 PLN	Na podstawie [39], [75]**
Mykofenolan mofetilu	1 mg	0,0050 PLN	0,0018 PLN	Na podstawie [39], [75]**

\* średni koszt dostępnych produktów; \*\* średni ważony rynkiem sprzedaży koszt leków.

W obliczeniach kosztów jednostkowych przedstawionych powyżej uwzględniono informacje dotyczące sprzedaży poszczególnych produktów w okresie od stycznia do listopada 2017 roku [75].

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.7.2. KOSZT REALIZACJI PROPONOWANEGO PROGRAMU LEKOWEGO ZWIĄZANY ZE STOSOWANIEM PRODUKTU LECZNICZEGO ORFADIN®

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

#### 3.7.2.1. KOSZT TERAPII NITYZYNONEM (ORFADIN®)

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna, NTBC) w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1.). Uwzględniono także finansowania nityzynonu w postaci kapsułek w ramach programu lekowego (sytuacja aktualna).

Koszt poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® w postaci kapsułek (komparator dla ocenianej interwencji) przedstawiono w tabeli poniżej [39]. Zgodnie z informacją uzyskaną od Zamawiającego, od listopada 2017 r. koszt produktu Orfadin® ulegnie obniżeniu. W analizie uwzględniono cenę produktu po obniżce.

Tabela 11. Koszt poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® w postaci kapsułek (program lekowy) [39]; koszt obowiązujący od listopada 2017 r.

Kategoria	Orfadin® 2 mg, 60 kaps.	Orfadin® 5 mg, 60 kaps.	Orfadin® 10 mg, 60 kaps.	Orfadin® 20 mg, 60 kaps.
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

\* również limit refundacji

Koszt 1 mg nityzynonu w postaci kapsułek, finansowanego w ramach programu lekowego wynosi z perspektywy płatnika publicznego ██████████ bez względu na prezentację (por. arkusz „Orfadin” modelu dołączonego do opracowania; koszt obowiązujący od listopada 2017 r.).

Koszt produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej określono na podstawie informacji od Zamawiającego o cenie zbytu netto ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu ceny Orfadin® w postaci zawiesiny (program lekowy).

Kategoria	Orfadin® 4 mg/ml, zawiesina doustna
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

\* również limit refundacji

Koszt 1 mg nityzynonu w postaci zawiesiny w programie lekowym „Leczenie tyrozyinemii typu 1 (HT-1)” będzie wynosić z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED] por. arkusz „Orfadin” modelu dołączonego do opracowania).

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

Koszt 1 mg nityzynonu z uwzględnieniem RSS został obliczony na podstawie rzeczywistych wydatków poniesionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia na finansowanie ww. substancji oraz rzeczywistego zużycia nityzynonu, skalkulowanych w ramach analizy wpływu na budżet (opcja z RSS) [107].

[REDACTED]  
[REDACTED] (szczegóły obliczeń por. moduł obliczeniowy, zakładka „Wyniki BIA”).

### 3.7.2.2. KOSZT OPIEKI NAD PACJENTEM Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – ŚWIADCZENIA PLANOWE I NIEPLANOWE

Zgodnie z informacjami uzyskanymi w ramach badania kwestionariuszowego, przed wprowadzeniem programu lekowego dla nityzynonu (sytuacja sprzed listopada 2015 r.) świadczenia związane z

przypisaniem pacjentowi leku i oceną stanu zdrowia pacjenta przyjmującego nityzynon odbywały się w warunkach szpitalnych i były wykazywane, jako świadczenia z grupy K28F (wrodzone wady metaboliczne; 5.51.01.0010028).

W zakres ww. świadczenia wchodziły wszystkie badania przeprowadzane u pacjenta z analizowanej populacji, nie tylko badania związane ze stosowaniem nityzynonu.

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego, wśród pacjentów stosujących nityzynon analizowane świadczenia medyczne realizowane były z częstotliwością:

- raz na miesiąc wśród pacjentów w wieku poniżej 1. roku życia oraz
- raz na 3 – 4 miesiące wśród starszych pacjentów (średnio 0,2857 w miesiącu, zakres od 0,25 do 0,33 w miesiącu).

Określono, że standardowy czas trwania hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji wynosił 3 dni (zakres: 1 – 5 dni, zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego omówionymi w rozdziale 12.1.).

W ramach niniejszego opracowania, po konsultacji z ekspertem klinicznym, w przypadku realizacji programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” założono redukcję o 20% częstotliwości rozliczania pobytów pacjenta w szpitalu w ramach grupy K28F w wyniku wyodrębnienia świadczeń związanych z realizacją programu lekowego (odrębne świadczenia pobytowe, ryczałt za diagnostykę). Mając na uwadze, iż w praktyce rozliczenia świadczeń diagnostycznych w programie odbywają się bez świadczeń pobytowych, założono że ww. redukcja rozliczenia świadczenia K28F będzie związana z rozliczaniem świadczenia o kodzie 5.08.07.0000004 (przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu).

W praktyce ww. świadczenia mogą nie być rozliczane, gdyż pacjent będzie mógł otrzymywać lek w ramach wizyt w szpitalu związanych z diagnostyką. Niemniej jednak założono taką samą częstotliwość rozliczeń świadczeń pobytowych w okresie przed wprowadzeniem programu lekowego dla nityzynonu (sprzed listopada 2015 r.) i w przypadku realizacji programu lekowego.

Świadczenia diagnostyczne towarzyszące programowi lekowemu są rozliczane w ramach ryczałtu za diagnostykę, który w przypadku analizowanego programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” wynosi 4 542,72 PLN [117].

Do przedstawionego kosztu, zgodnie z opisem programu lekowego [39], doliczono również koszt świadczeń „kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultraradkich” (kod: 5.08.07.0000007) o koszcie 338 PLN [48].

Zestawienie informacji na temat świadczeń towarzyszących stosowaniu nityzyny w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozydemii typu 1 (HT-1)” przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Podsumowanie informacji na temat świadczeń towarzyszących stosowaniu nityzyny.**

	Program lekowy
<b>Rozliczanie świadczeń pobytowych</b>	80% K28F + 20% 5.08.07.0000004
<b>Roczny ryczałt za diagnostykę</b>	4 542,72 PLN
<b>Inne świadczenia</b>	5.08.07.0000007 przy kwalifikacji
<b>Częstotliwość rozliczania świadczeń pobytowych – analiza podstawowa</b>	1/mies. u ≤1 r.ż. 0,2857/mies. u >1 r.ż.
<b>Długość pobytu pacjenta w szpitalu w ramach K28F</b>	3 dni (1 – 5 dni)

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

Eksperti kliniczni wskazali, że inne od kryzysu neurologicznego zdarzenia wymagające hospitalizacji pacjenta z analizowanej populacji rozliczane byłyby prawdopodobnie w ramach grupy K28F (wrodzone wady metaboliczne; 5.51.01.0010028).

Mając na uwadze brak możliwości określenia kosztu leczenia kryzysu neurologicznego przez ekspertów klinicznych (brak zdarzeń w ciągu 25-letniej obserwacji w IPCZD), w przypadku hospitalizacji związanej z wystąpieniem kryzysu neurologicznego wśród pacjentów z analizowanej populacji na podstawie zagregowanej charakterystyki pacjentów w tym stanie klinicznym przedstawionej w opracowaniu [70] dopasowano grupę JGP.

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

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

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

- świadczenia dla rozpoznania głównego P94.1 dotyczą tylko noworodków przed 26 tygodniem życia (JGP N22 – N25, w tym świadczenia o istotnie wyższej wycenie punktowej od uwzględnionego w niniejszym opracowaniu [49]) i nie mogą być rozliczane wśród pacjentów starszych, u których często występowało to rozpoznanie zgodnie z wynikami [57], [70],
- grupa A30 umożliwia jednocześnie pokrycie kosztu diagnostyki pacjenta z kryzysem neurologicznym oraz pokrycie kosztu terapii i opieki nad takim pacjentem z rozpoznaniem głównym G62.8 lub G62.9.

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

Parametry wejściowe modelowania dotyczące omówionych w niniejszym rozdziale zagadnień oznaczono, jako parametry o numerach 44. – 51. w Tabeli 16. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

### **3.7.2.3. KOSZT DIETY OGRANICZAJĄCEJ SPOŻYCIE TYROZYNY I FENYLOALANINY**

Na podstawie badania kwestionariuszowego, podczas którego udało się uzyskać informacje dotyczące wszystkich pacjentów cierpiących na tyrozynemię typu I w Polsce, ustalono że głównym składnikiem diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny są mieszanki mlekozastępcze, które są niezbędne do karmienia pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typu I, oraz preparaty aminokwasów (nie zawierających tyrozyny i fenyloalaniny). Ekspert kliniczny wskazał, że cena jednostkowa puszki preparatu obecnie wynosi w przybliżeniu 700 PLN, pacjent zużywa różną ilość preparatu zależnie od wieku i zapotrzebowania (por. rozdział 2.2.). Ustalono, że przyjmowane przez pacjenta z analizowanej populacji środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego finansowane są ze środków publicznych w ramach procedury importu docelowego.

Mając na uwadze wysoką zmienność zużycia analizowanych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego poproszono eksperta klinicznego o średni miesięczny koszt ich stosowania wśród wszystkich 13 pacjentów poddawanych terapii nityzynonem w Polsce w momencie przeprowadzania

badania kwestionariuszowego. Ustalono, że z perspektywy płatnika publicznego średni miesięczny koszt wyniesie 1 552,87 PLN oraz z perspektywy świadczeniobiorcy 7,13 PLN, przy czym ekspert zaznaczyła, że u części pacjentów odpłatność świadczeniobiorcy jest pokrywana ze środków własnych świadczeniodawcy (aspekt pominięty w niniejszym opracowaniu ze względu na brak dokładnych danych).

Parametry wejściowe modelowania dotyczące omówionych w niniejszym rozdziale zagadnień oznaczono, jako parametry o numerach 52. i 53. w Tabeli 16. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

### **3.7.3. KOSZT PRZEPROWADZENIA PRZESZCZEPU WĄTROBY I KOSZT OPIEKI NAD PACJENTEM PO PRZEPROWADZONYM PRZESZCZEPIE WĄTROBY**

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

Ustalono, że całkowity koszt przygotowania pacjenta do przeszczepu, przeprowadzenia przeszczepu oraz opieki nad pacjentem w okresie 30 dni od rozliczany jest obecnie w ramach świadczeń 5.54.01.0000001 - 5.54.01.0000004 [54].

Do kosztu przeszczepu wątroby dodano dodatkowo koszt świadczenia „Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby” (5.52.01.0001155).

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

Ustalono, że łączny koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i opieki około zabiegowej w Polsce wynosi 244 935,48 PLN wśród pacjenta poniżej 18 roku życia oraz 209 618,70 PLN wśród dorosłego pacjenta.

W ramach badania kwestionariuszowego (por. rozdział 12.1.) określono, że około 98% pacjentów po przeszczepie wątroby przyjmuje schemat dwulekowy przewlekle: takrolimus w dawce 0,1 mg/kg masy

ciała dwa razy dziennie oraz mykofenolan mofetilu w dawce 20-30 mg/kg masy ciała dwa razy dziennie. Schematy leczenia wdrażane u pozostałych 2% pacjentów dotyczą podania ww. substancji czynnych pojedynczo lub (zazwyczaj) w połączeniu z rapamycyną.

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono takrolimus podawany w skojarzeniu z mykofenolanem mofetilu (schemat podawany dotyczący 98% pacjentów). Wspomniana kategoria kosztu została przypisana pacjentom od 2. miesiąca po przeprowadzeniu przeszczepu wątroby. Uwzględniono zależność dawki dobowej leków w zależności od wagi ciała pacjenta po przeszczepie wątroby.

Zgodnie z wynikami badania kwestionariuszowego ustalono, że wizyty w poradni transplantacyjnej odbywane są raz na miesiąc do około 3 miesięcy po przeszczepie, następnie nie rzadziej niż raz na 3 miesiące (w przypadku braku powikłań).

W ramach wizyt przeprowadzane są:

- badania krwi: morfologia, glukoza, AIAT, AspAT, GGTP, poziom takrolimusu, kreatynina mocznik, jonogram (NA, K, Ca, Mg, Cl),
- badania moczu – badania ogólne,
- kontrola EBV (ocena liczby kopii co 2 miesiące w pierwszym roku po przeszczepieniu),
- kontrola CMV (badanie serologiczne IgG, IgM 1 x na 3 miesiące w pierwszym roku po przeszczepie, następnie rzadziej) oraz
- USG jamy brzusznej (raz na 6 miesięcy w pierwszym roku, następnie raz na rok).

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono: w pierwszym roku: 6 wizyt w poradni (0,5/miesiąc); w kolejnych latach: 1/3 wizyty na miesiąc. Opierając się na charakterystyce przeprowadzanych badań, a także realizując konserwatywne podejście do oceny wysokości kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, w opracowaniu założono, że wszystkie wizyty ambulatoryjne rozliczane będą w ramach świadczenia W11 (5.30.00.0000011).

Na uwagę zasługuje, że w ramach badania kwestionariuszowego nie uzyskano szczegółowej informacji na temat kosztu leczenia utraty przeszczepu (ekspert wskazał wyłącznie generalne rozpoznania i najczęstsze powody wystąpienia utraty przeszczepu). Na podstawie informacji uzyskanych od eksperta klinicznego przeprowadzono przeszukanie bazy JGP (rok 2016 – katalog 1b) [74] w celu odnalezienia liczby hospitalizacji rozliczanych w ramach poszczególnych świadczeń ze wskazaniem następujących



rozpoznać wg klasyfikacji ICD-10: T86.4 „Niepowodzenie i odrzut przeszczepu wątroby” lub Z94.4 „Transplantacja wątroby”.

Wyniki przeszukania bazy danych JGP przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki przeszukania bazy danych JGP [74].

Kod produktu	Rozpoznanie odnalezione	Odsetek hospitalizacji dla rozpoznania T86.4 lub Z94.4	Liczba hospitalizacji w 2016 roku	Liczba hospitalizacji w 2013 roku - T86.4 lub Z94.4	Odsetek rozliczenia T86.4 lub Z94.4	Koszt hospitalizacji dla NFZ [50]	Mediana dni pobytu
5.52.01.0001463	-	0,00%	518	0	0,0%	24 769,00 PLN	-
5.52.01.0001460	T86.4	2,15%	559	12	80,0%	20 010,00 PLN	14
5.52.01.0001461	T86.4	2,42%	124	3	20,0%	23 903,00 PLN	20
5.52.01.0001391	-	0,00%	660	0	0,0%	3 137,00 PLN	-
5.52.01.0001462	-	0,00%	2 361	0	0,0%	11 789,00 PLN	-
5.52.01.0001493	-	0,00%	589	0	0,0%	4 056,00 PLN	-
5.52.01.0001494	-	0,00%	2 845	0	0,0%	2 325,00 PLN	-
5.52.01.0001023	-	0,00%	2 532	0	0,0%	6 381,00 PLN	-
5.52.01.0001006	-	0,00%	890	0	0,0%	3 245,00 PLN	-
<b>Wartość dla rozpoznania T86.4</b>						20 787,81 PLN	15

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu bazy JGP ustalono, że koszt świadczeń medycznych związanych z leczeniem szpitalnym zdarzeń będących bezpośrednim powodem utraty przeszczepu wśród pacjentów z dziedziczną tyrozyneią typu I po przeszczepie wątroby będzie wynosił 20 787,81 PLN z perspektywy płatnika publicznego (średni ważony koszt świadczenia 5.52.01.0001460 oraz 5.52.01.0001461; jedynych świadczeń związanych z rozpoznaniem T86.4 w 2016 roku wśród świadczeń dotyczących zdarzeń wskazanych przez eksperta jako potencjalne powody „utraty przeszczepu” zgodnie z definicją POLTRANSPLANT).

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

Parametry wejściowe modelowania dotyczące omówionych w niniejszym rozdziale zagadnień oznaczono, jako parametry o numerach 66. – 77. w Tabeli 16. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

#### **3.7.4. KOSZT LECZENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ZASTOSOWANIA NITYZYNONU**

Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego ustalono, że wszystkie działania niepożądane zastosowania nityzynonu manifestujące się w praktyce klinicznej nie generują dodatkowego kosztu dla płatnika publicznego. Ustalono, że wyłącznie zapalenie spojówek, zapalenie rogówki i światłowstręt generują dodatkowy koszt dla świadczeniobiorcy (koszt zapłaty za opakowania kropli do oczu zawierających kwas hialuronowy; 1 opakowanie na zdarzenie).

Parametry wejściowe modelowania określające koszt leczenia działań niepożądanych zastosowania nityzynonu oznaczono, jako parametry o numerach 54. – 65. w Tabeli 16. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

#### **3.8. DYSKONTOWANIE**

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

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

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

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

#### **3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

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

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

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

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

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

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

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10.

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

Tabela 15. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 5%; kosztów 5%:	Scenariusze wysokości stóp dyskontowych zgodne z Wytocznymi AOTMiT [1]; por. rozdział 3.8
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 0%:	
Roczne stopy dyskontowe dla: efektów = 0%; kosztów 5%:	
<b>Wszystkie możliwe wariacje założeń i wykorzystywanych źródeł klinicznych oceny przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby wśród pacjentów z analizowanej populacji</b>	Szczegóły w rozdziale 3.6.1. oraz arkusza „DSA” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszej analizy (przeanalizowano 120 wariantów oceny przeżycia)
<b>Dolną i górną granicę predykcji przeżycia wolnego od konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby wśród pacjentów z analizowanej populacji</b>	Szczegóły w rozdziale 3.6.1. oraz arkusza „DSA” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszej analizy
<b>Nieplanowe hospitalizacje związane z HT-1 oraz kryzysem neurologicznym – uwzględnij.</b>	Testowano założenia dotyczące różnicy w stanie zdrowia pacjentów poddawanych terapii z wykorzystaniem nityzynonu:

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



Scenariusz analizy wrażliwości	Opis
<b>Nieplanowe hospitalizacje związane z HT-1 oraz kryzysem neurologicznym – nie uwzględniaj.</b>	pogorszenie stanu zdrowia wymagające leczenia szpitalnego oraz kryzys neurologiczny (por. rozdziały: 3.6.2.)
<b>CFR przeszczepu wątroby - warunki polskie [58]</b>	Wybór źródła do określenia CFR dla przeszczepu wątroby (por. rozdział 3.5.). Scenariusz alternatywny uwzględnia różnice w CFR pomiędzy nityzynonem i placebo
<b>CFR przeszczepu wątroby - różnice pomiędzy NTBC i PBO (poprawa wyników zdrowotnych przeszczepu przez NTBC) [57]</b>	
<b>Horyzont czasowy analizy - 100 lat (dożywotni)</b>	
<b>Horyzont czasowy analizy - średni okres obserwacji badania [57]</b>	
<b>Horyzont czasowy analizy - mediana przeżycia całkowitego w grupie NTBC</b>	
<b>Horyzont czasowy analizy - mediana przeżycia całkowitego w grupie PBO</b>	
<b>Horyzont czasowy analizy - mediana przeżycia wolnego od przeszczepu w grupie NTBC</b>	
<b>Horyzont czasowy analizy - mediana przeżycia wolnego od przeszczepu w grupie PBO</b>	Ze względu na fakt, iż horyzont analizy jest parametrem wysoce niepewnym poddano go szczegółowej analizie wrażliwości sprawdzając wszystkie uzasadnione warianty (por. rozdział 3.3.).
<b>Nie uwzględniaj kosztu diety ubogiej w tyrozinę i fenyloalaninę</b>	Ocena wpływu kosztu diety ograniczającej spożycie tyrozyny i fenyloalaniny na wnioskowanie (por. rozdział 3.7.2.3.)
<b>Scenariusz optymistyczny zużycia NTBC (modyfikowane parametry: 22., 23. i 24.)</b>	Minimalne oraz maksymalne dawkowanie nityzynonu w ramach scenariusza analizy wielokierunkowej (skrajnych wartości).
<b>Scenariusz pesymistyczny zużycia NTBC (modyfikowane parametry: 22., 23. i 24.)</b>	
<b>Jakość życia pacjenta leczonego NTBC</b>	Taka sama jakość życia pacjentów z HT-1 poddawanych leczeniu z wykorzystaniem NTBC jak wśród pacjentów z PBO.
<b>Jakość życia pacjenta po przeszczepie wątroby</b>	Wartość minimalna oraz maksymalna z odnalezionych źródeł informacji testowana w ramach analizy wrażliwości (por. rozdział 3.6.4.).

NTBC - nityzynon; PBO - placebo.

### 3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

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

W ramach analizy ekonomicznej uwzględniono dodatkowo prawdopodobieństwo zgonu Polaka w 2016 roku określone z uwzględnieniem tablicy trwania życia [52].

Tabela 16. Parametry modelowania.

Nr	Parametr	Średnia	95% LCI lub min.	95% UCI lub maks.	Opis z referencjami	
<b>Podstawowe parametry modelowania</b>						
-	Liczba dni w roku	365,25	-	-	Z uwzględnieniem lat przestępnych	
1	Techniczny horyzont czasowy modelowania, w latach	6,77	1,00	120,00	-	
2	Roczna stopa dyskontowa	Efekty	3,5%	0,0%	5,0%	Na podstawie [1], [34]
3		Koszty	5,0%	0,0%	10,0%	
<b>Przeżycie wolne od przeszczepu wątroby, przeszczepu wątroby lub zgonu</b>						
4	Parametry funkcji przeżycia w grupie pacjentów po zastosowaniu NTBC	Parametr 1.	3,9062	2,6546	5,1578	Na podstawie analizy przeżycia przeprowadzonej dla wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41].
5		Parametr 2.	1,4308	0,4432	2,4184	
6	Udział poszczególnych zdarzeń klinicznych w grupie NTBC	Zgon	0,0%	0,0%	0,0%	Na podstawie wyników [57]
7		Przeszczep	71,4%	87,0%	64,8%	
8		Przeszczep powikłany zgonem	28,6%	13,0%	35,2%	
<b>Częstotliwość występowania kryzysów neurologicznych i hospitalizacji nieplanowych związanych z przebiegiem HT-1</b>						
9	Miesięczny <i>Polsson rate</i> wystąpienia kryzysu neurologicznego	NTBC	0,0000	0,0000	0,0006	Na podstawie analizy wyników badania [57] przedstawionej w przeglądzie systematycznym [47].
10	Miesięczny <i>Polsson rate</i> wystąpienia innych hospitalizacji	NTBC	0,0000	0,0000	0,0006	Uwzględniono relacje pomiędzy rozkładem chi-kwadrat a rozkładem Poisson'a.
<b>Profil bezpieczeństwa stosowania NTBC wśród pacjentów z analizowanej populacji</b>						
11	Ryzyko wystąpienia wskazanych działań niepożądanych wśród pacjentów z analizowanej populacji	Trombocytopenia	7,7%	0,2%	26,5%	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich 13 pacjentów z HT-1 w Polsce w momencie przeprowadzania badania
12		Granulocytopenia	7,7%	0,2%	26,5%	
13		Zapalenie spojówek	23,1%	5,5%	48,4%	
14		Zapalenie rogówki	15,4%	2,1%	38,5%	
15		Światłowstręt	15,4%	2,1%	38,5%	
16		Ból oka	7,7%	0,2%	26,5%	
<b>Wyniki zdrowotne przeprowadzenia przeszczepu</b>						

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



17	<b>Miesięczne prawdopodobieństwo wystąpienia następujących zdarzeń</b>	zgonu po przeszczepie	0,4064%	0,2725%	0,5665%	Na podstawie informacji z Biuletynu Poltransplant [58].	
18		utrąty przeszczepu lub zgonu	0,4904%	0,3308%	0,6809%		
19		zgonu po utracie przeszczepu	2,3451%	1,6928%	3,0992%		
20		ponownego przeszczepu po utracie	3,9436%	3,7198%	4,1736%		
21	<b>CFR przeszczepu wątroby</b>	11,59%	10,47%	12,76%			
<b>Charakterystyka pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i dawkowanie nityzynonu</b>							
22	<b>Średnia dawka nityzynonu [mg/kg m.c./d]</b>		0,9914	0,8131	1,0638	Na podstawie danych pacjentów z Polski - uwzględniono średnią dawkę ważoną masą ciała	
23	<b>Regresja liniowa wagi ciała od wieku:</b>	<b>Wyraz wolny</b>	2,80	0,00	9,14	-	
24		<b>Wiek</b>	3,34	3,60	3,07		
25	<b>Średnia waga ciała dorosłego pacjenta w Polsce</b>		72,51	-	-	Na podstawie [111]	
26	<b>Średni wiek pacjenta przy rozpoznaniu HT-1 [r.ż.]</b>		0,95	0,00	1,00	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego pozwalającego uzyskać informacje na temat wszystkich pacjentów z HT-1 obecnie żyjących w Polsce: informacje z 2017 roku dotyczące 14 pacjentów; struktura płci na podstawie informacji o 13 pacjentach	
27	<b>Średni okres od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia NTBC [lata]</b>		0,0123	0,0013	0,0274		
28	<b>Struktura płci - kobiety:</b>		61,5%	34,9%	84,8%		
<b>Parametry dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji</b>							
29	<b>Zależna od wieku jakość życia osób z populacji generalnej Polski, w wieku z zakresu:</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	0,968	0,962	0,974	Na podstawie wyników badania EQ-5D-3L dla populacji generalnej w Polsce [53]
30		<b>25</b>	<b>34</b>	0,962	0,956	0,968	
31		<b>35</b>	<b>44</b>	0,943	0,937	0,949	
32		<b>45</b>	<b>54</b>	0,903	0,891	0,915	
33		<b>55</b>	<b>64</b>	0,861	0,849	0,873	
34		<b>65</b>	<b>74</b>	0,815	0,797	0,833	
35		<b>75</b>	<b>+</b>	0,730	0,703	0,757	
36	<b>Waga jakości życia wśród pacjentów z HT-1: dieta</b>		0,360	0,307	0,415	Przeprowadzony przegląd systematyczny wykazał brak	

37	<b>Waga jakości życia wśród pacjentów z HT-1: Orfadin® + dieta (grupa NTBC)</b>		0,960	0,862	0,999	opublikowanych informacji na temat jakości życia pacjentów z HT-1; W opracowaniu uwzględniono dane wykorzystane w modelu szwedzkim [56]: jakość życia pacjentów poddanych terapii NTBC określoną w ramach nieopublikowanego badania przeprowadzonego w Quebec (badanie wśród rodziców dziecka z HT-1) oraz jakość życia pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym raportowanym w [73] uwzględniona w badaniu [56] jako jakość życia pacjenta z HT-1 stosującego wyłącznie dietę.
38	<b>Waga jakości życia wśród pacjentów po przeszczepie wątroby</b>	<b>1. rok</b>	0,615	0,574	0,656	Uwzględnienie różnej jakości życia wśród pacjentów w pierwszym roku od przeszczepu wątroby oraz pacjentów w kolejnych latach od przeszczepu wątroby uzasadniono wynikami badań wskazujących istotne różnice w jakości życia wśród tych pacjentów (por. m.in. [80]). W opracowaniu uwzględniono źródła informacji najlepiej odzwierciedlające moment przeprowadzenia przeszczepu wśród pacjentów z HT-1 oraz zależność jakości życia od czasu jaki upłynął od przeszczepu.
39		<b>kolejne lata</b>	0,750	0,710	0,788	
40	<b>Waga jakości życia wśród pacjentów po utracie przeszczepu</b>		0,360	0,307	0,415	Ze względu na brak innych danych (w ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano źródeł) uwzględniono taką samą użyteczność jak wśród pacjentów na samej diecie
<b>Informacje dotyczące kosztu stosowania wnioskowanej technologii oraz komparatora</b>						
-	<b>Kształt rynku</b>	Orfadin® 20 mg, 60 kaps.	0,0%	-	-	Na podstawie danych sprzedażowych za okres I-IX.2017 z Komunikatów NFZ
-	<b>Cena zbytu netto</b>	Orfadin® 20 mg, 60 kaps.	23 150,00 PLN	-	-	Na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego – ceny obowiązujące od listopada 2017 r
41	<b>Kształt rynku sprzedaży nityzynon w tabletkach - wariant uwzględniony</b>	Orfadin® 2 mg, 60 kaps.	0,0%	0,0%	0,0%	Na podstawie danych sprzedażowych za okres I-IX.2017 z Komunikatów NFZ
42		Orfadin® 5 mg, 60 kaps.	8,8%	8,5%	9,2%	
43		Orfadin® 10 mg, 60 kaps.	91,2%	91,5%	90,8%	
-	<b>Ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® w tabletkach</b>	Orfadin® 2 mg, 60 kaps.	2 315,00 PLN	-	-	Na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego – ceny obowiązujące od listopada 2017 r.
-		Orfadin® 5 mg, 60 kaps.	5 787,50 PLN	-	-	
-		Orfadin® 10 mg, 60 kaps.	11 575,00 PLN	-	-	
-	<b>Sugerowana cena zbytu netto produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny</b>	Orfadin® 4 mg/ml, 90 ml	██████████	-	-	Na podstawie informacji uzyskanych od Zamawiającego

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



Koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji - hospitalizacje, diagnostyka i specjalna dieta						
44	Częstotliwość miesięczna odbywania planowanych pobyków w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji w wieku poniżej 1 roku życia (K28F. Wrodzone wady metaboliczne)	Grupa NTBC	1,0000	-	-	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce w momencie przeprowadzania badania
45	Częstotliwość miesięczna odbywania planowanych pobyków w szpitalu przez pacjentów z analizowanej populacji w wieku powyżej 1 roku życia (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	Grupa NTBC	0,2857	0,2500	0,3333	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce w momencie przeprowadzania badania
46	Odsetek zastępowanych pobyków K28 przez świadczenia programu lekowego (porady ambulatoryjne)		20%			Na podstawie opinii eksperta klinicznego
47	Koszt kwalifikacji do programu lekowego		338,00 PLN	-	-	Na podstawie opisu programu lekowego [39] i [48] (koszt świadczenia 5.08.07.0000007)
48	Liczba dni planowanego pobytu rozliczanego w ramach świadczenia 5.51.01.0010028 (K28. Wrodzone wady metaboliczne)	Grupa NTBC	3,0000	1,0000	5,0000	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce w momencie przeprowadzania badania
49	Koszt hospitalizacji nie planowanej z perspektywy płatnika publicznego	Kryzys neurologiczny	5 473,00 PLN	-	-	Na podstawie opinii eksperta klinicznego (brak doświadczenia - brak epizodów w 25 letniej działalności IPCZD) oraz dopasowania grupy JGP do charakterystyki pacjentów z kryzysem neurologicznym przedstawionej w [70] (badanie uwzględnione w [57] przy zdefiniowaniu kryzysu neurologicznego; uwzględniono A30).  Założono, że inne hospitalizacje nieplanowe związane z HT-1 będą rozliczane grupą taką samą jak wskazane przez eksperta hospitalizacje planowe.
50		Inne zdarzenia związane z HT-1	4 651,00 PLN	-	-	
51	Koszt rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie lekowym		4 542,72 PLN	-	-	Na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia [117]
52	Miesięczny koszt stosowania	Płatnik publiczny	1 552,87 PLN	-	-	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania



53	<b>środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego -</b>	<b>Świadczeniobiorca</b>	7,13 PLN	-	-	kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce w momencie przeprowadzania badania; brak danych dotyczących zaleźnego od wieku zużycia preparatów
<b>Koszt leczenia działań niepożądanych stosowania NTBC</b>						
54	<b>Koszt leczenia epizodu z perspektywy płatnika publicznego</b>	<b>Trombocytopenia</b>	0,00 PLN	-	-	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego ; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce w momencie przeprowadzania badania
55		<b>Granulocytopenia</b>	0,00 PLN	-	-	
56		<b>Zapalenie spojówek</b>	0,00 PLN	-	-	
57		<b>Zapalenie rogówki</b>	0,00 PLN	-	-	
58		<b>Światłowstręt</b>	0,00 PLN	-	-	
59		<b>Ból oka</b>	0,00 PLN	-	-	
60	<b>Koszt leczenia epizodu z perspektywy świadczeniobiorcy</b>	<b>Trombocytopenia</b>	0,00 PLN	-	-	Na podstawie informacji uzyskanych w ramach badania kwestionariuszowego; ekspert wskazał informacje dotyczące wszystkich pacjentów z HT-1 w Polsce w momencie przeprowadzania badania
61		<b>Granulocytopenia</b>	0,00 PLN	-	-	
62		<b>Zapalenie spojówek</b>	23,72 PLN	-	-	
63		<b>Zapalenie rogówki</b>	23,72 PLN	-	-	
64		<b>Światłowstręt</b>	23,72 PLN	-	-	
65		<b>Ból oka</b>	0,00 PLN	-	-	
<b>Koszt związany z przeprowadzeniem przeszczepu wątroby i jego konsekwencjami</b>						
66	<b>Koszt przeprowadzenie przeszczepu wątroby u pacjenta &lt; 18 r.ż.</b>		244 935,48 PLN	-	-	Na podstawie [54], [58] + 5.52.01.0001155
67	<b>Koszt przeprowadzenie przeszczepu wątroby u pacjenta dorosłego</b>		209 618,70 PLN	-	-	
68	<b>Koszt utraty przeszczepu niepowikłanego zgonem ( w miesiącu w którym wystąpiła utrata); bez leczenia immunosupresyjnego</b>	<b>Płatnik publiczny</b>	20 787,81 PLN	-	-	Na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz informacji przedstawionych w [37] ustalono standardową terapię pacjentów po przeszczepie wątroby; koszt utraty przeszczepu określono na podstawie przeglądu bazy JGP [72].
69		<b>Świadczeniobiorca</b>	0,00 PLN	-	-	
70	<b>Miesięczny koszt opieki wśród pacjentów po utracie przeszczepu (w kolejnych miesiącach od utraty); bez leczenia immunosupresyjnego</b>	<b>Płatnik publiczny</b>	16,50 PLN	11,00 PLN	33,00 PLN	
71		<b>Świadczeniobiorca</b>	0,00 PLN	-	-	
72	<b>Miesięczny koszt opieki nad</b>	<b>Płatnik publiczny</b>	16,50 PLN	11,00 PLN	33,00 PLN	

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



73	pacjentem po przeszczepie w pierwszym roku od przeszczepu; bez leczenia immunosupresyjnego	<b>Świadczeniobiorca</b>	0,00 PLN	-	-
74	Miesięczny koszt opieki nad pacjentem po przeszczepie w kolejnych latach od przeszczepu; bez leczenia immunosupresyjnego	<b>Płatnik publiczny</b>	11,00 PLN	11,00 PLN	11,00 PLN
75		<b>Świadczeniobiorca</b>	0,00 PLN	-	-
76	Miesięczny koszt leczenia immunosupresyjnego w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta	<b>Płatnik publiczny</b>	33,44 PLN	31,93 PLN	34,95 PLN
77		<b>Świadczeniobiorca</b>	3,36 PLN	2,81 PLN	3,90 PLN

## 4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

### 4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny w ramach programu lekowego względem stosowania produktu leczniczego Orfadin® w postaci kapsułek w ramach programu lekowego przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z nityzynonem w postaci kapsułek: zestawienie kosztów-konsekwencji w horyzoncie badań obserwacyjnych – 6,77 lat; wariant z RSS.

Punkt końcowy*		Orfadin® zawiesina - program lekowy	Orfadin® kapsułki - program lekowy
LY	w grupie:	5,98	5,98
	różnica:	-	0,00
QALY	w grupie:	5,51	5,51
	różnica:	-	0,00
Perspektywa płatnika publicznego	Koszt Orfadin®	██████████	██████████
	Koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego	107 845,30 PLN	107 845,30 PLN
	Koszt monitorowania HT-1 oraz hospitalizacji związanych z chorobą	93 289,64 PLN	93 289,64 PLN
	Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i konsekwencji z nim związanych	20 536,02 PLN	20 536,02 PLN
	Koszt leczenia działań niepożądanych	0,00 PLN	0,00 PLN
	Koszt całkowity	██████████	██████████
	Różnica w koszcie całkowitym:	-	0,00 PLN
Perspektywa wspólna	Koszt Orfadin®	██████████	██████████
	Koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego	108 340,57 PLN	108 340,57 PLN
	Koszt monitorowania HT-1 oraz hospitalizacji związanych z chorobą	93 289,64 PLN	93 289,64 PLN
	Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i konsekwencji z nim związanych	20 685,34 PLN	20 685,34 PLN
	Koszt leczenia działań niepożądanych	81,87 PLN	81,87 PLN
	Koszt całkowity	██████████	██████████
	Różnica w koszcie całkowitym:	-	0,00 PLN
CER	Perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████
	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	██████████	██████████
CUR	Perspektywa płatnika publicznego	██████████	██████████
	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne	██████████	██████████

\* LY – zdyskontowane lata życia, QALY – zdyskontowane lata życia skorygowane o jakość, CER – iloraz kosztów-efektywności (bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności), CUR – iloraz kosztów-użyteczności w grupie (bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności).

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



Tabela 18. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z nityzynonem w postaci kapsułek: zestawienie kosztów-konsekwencji w horyzoncie badań obserwacyjnych – 6,77 lat; wariant bez RSS.

Punkt końcowy*		Orfadin® zawiesina - program lekowy	Orfadin® kapsułki - program lekowy
LY	w grupie:	5,98	5,98
	różnica:	-	0,00
QALY	w grupie:	5,51	5,51
	różnica:	-	0,00
Perspektywa płatnika publicznego	Koszt Orfadin®		
	Koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego	107 845,30 PLN	107 845,30 PLN
	Koszt monitorowania HT-1 oraz hospitalizacji związanych z chorobą	93 289,64 PLN	93 289,64 PLN
	Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i konsekwencji z nim związanych	20 536,02 PLN	20 536,02 PLN
	Koszt leczenia działań niepożądanych	0,00 PLN	0,00 PLN
	Koszt całkowity		
	Różnica w koszcie całkowitym:	-	0,00 PLN
Perspektywa wspólna	Koszt Orfadin®	714 769,00 PLN	714 769,00 PLN
	Koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego	108 340,57 PLN	108 340,57 PLN
	Koszt monitorowania HT-1 oraz hospitalizacji związanych z chorobą	93 289,64 PLN	93 289,64 PLN
	Koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i konsekwencji z nim związanych	20 685,34 PLN	20 685,34 PLN
	Koszt leczenia działań niepożądanych	81,87 PLN	81,87 PLN
	Koszt całkowity		
	Różnica w koszcie całkowitym:	-	0,00 PLN
CER	Perspektywa płatnika publicznego		
	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		
CUR	Perspektywa płatnika publicznego		
	Perspektywa płatnika za świadczenia medyczne		

\* LY – zdyskontowane lata życia, QALY – zdyskontowane lata życia skorygowane o jakość, CER – iloraz kosztów-efektywności (bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności), CUR – iloraz kosztów-użyteczności w grupie (bezwzględny współczynnik kosztów-użyteczności).

Nie przeprowadzono analizy progowej dla ceny zbytu netto ponieważ analiza ekonomiczna wykazała taki sam koszt całkowity terapii nityzynonem w postaci zawiesiny oraz nityzynonem w postaci kapsułek. Progowa cena zbytu równa jest aktualnej cenie zbytu netto produktu Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej.

Na podstawie zaprezentowanych powyżej wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny doustnej w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” wiąże się z:

- takim samym kosztem z perspektywy płatnika publicznego w odniesieniu do stosowania nityzynonu w kapsułkach, finansowanego w ramach ww. programu lekowego, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS,
- takim samym kosztem z perspektywy wspólnej w odniesieniu do stosowania nityzynonu w kapsułkach, , zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS,
- takim samym stosunkiem kosztu z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do stosowania nityzynonu w kapsułkach, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS

w horyzoncie obserwacji badań klinicznych (6,77 lat).

Ustalono, że wpisanie produktu Orfadin® w postaci zawiesiny do grupy limitowej 1140.0, Nityzynon i finansowanie go w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” obok nityzynonu w postaci kapsułek pozostanie bez wpływu na całkowite koszty opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

#### **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

##### **4.2.1. JEDNOKIERUNKOWA I PROGOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

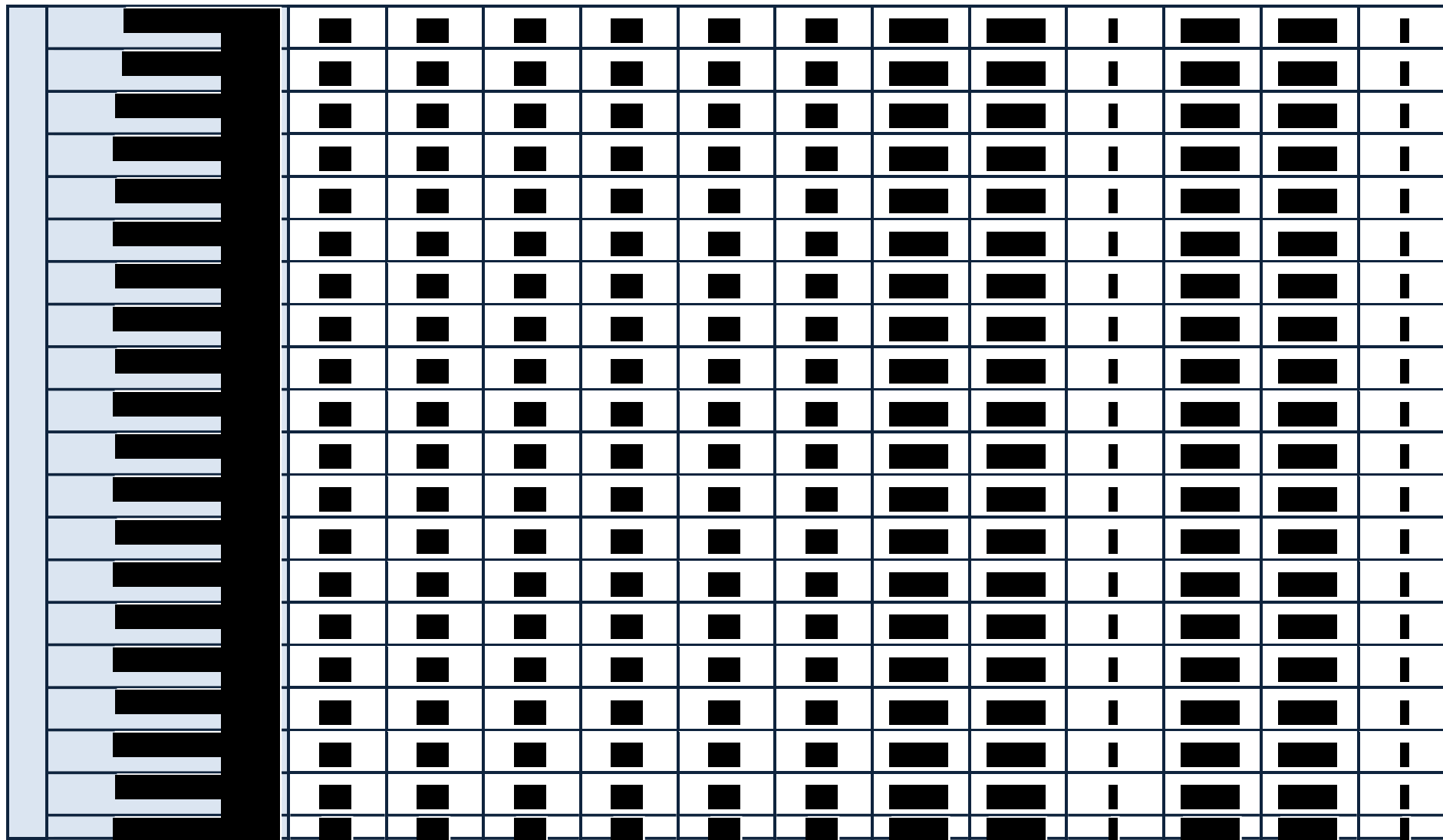
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy wspólnej, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw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

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



Tabela 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości; wariant z RSS; efekty zdrowotne, koszt całkowity.

Nr parametru	Efekty zdrowotne						Koszt całkowity [PLN]; vs kapsułki					
	LY			QALY			Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



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



granica:													
Parametr nr 19		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■





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





Tabela 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości; wariant z RSS; CER, CUR oraz progowa cena zbytu.

Nr parametru	CER, iloraz kosztów-efektywności [PLN]; vs kapsułki				CUR, iloraz kosztów-użyteczności [PLN]; vs kapsułki				Progowa redukcja ceny; vs. kapsułki		
	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	
	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki			

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




	dolna											

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



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



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



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



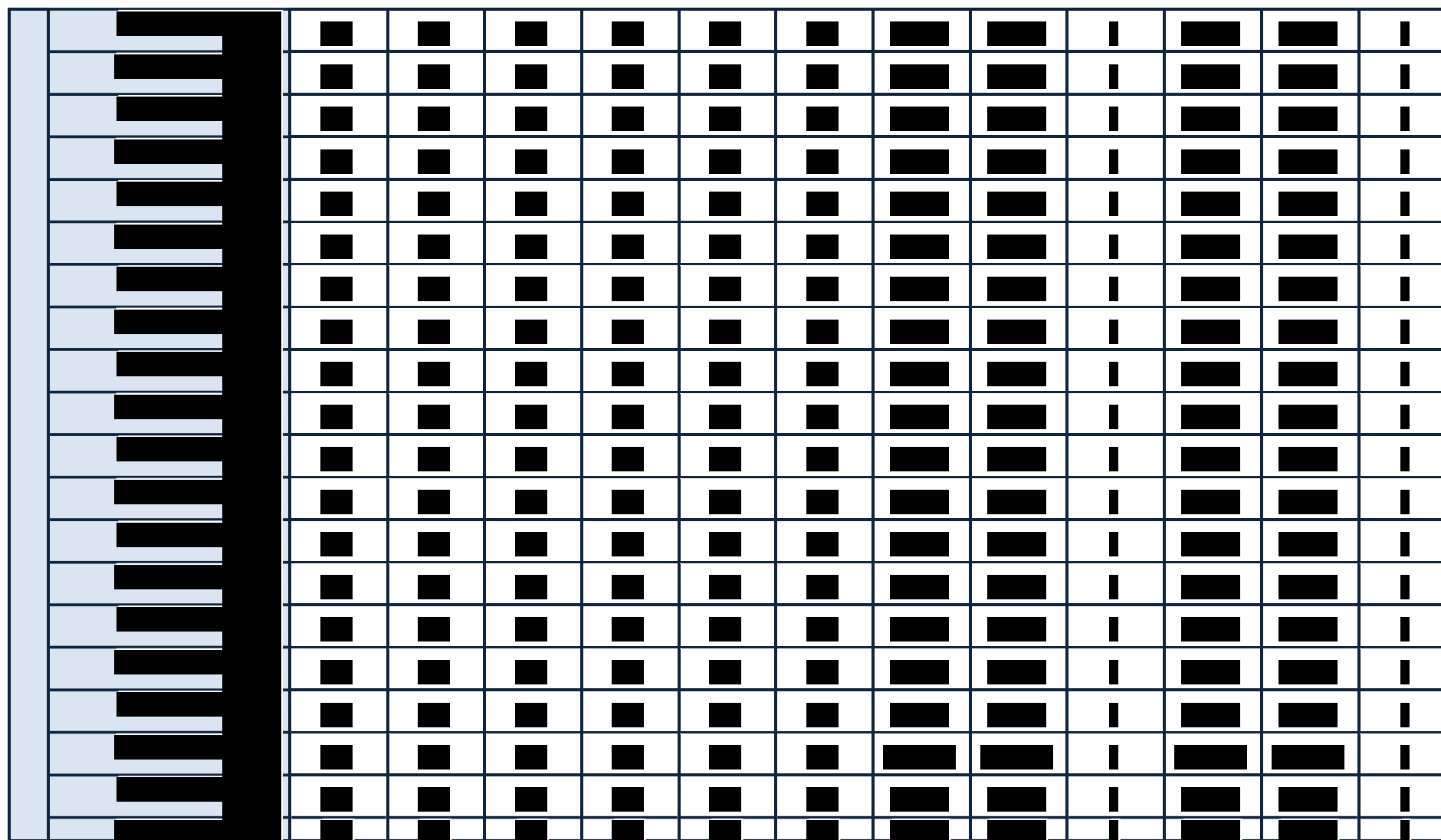

Tabela 21. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; efekty zdrowotne, koszt całkowity.

Nr parametru	Efekty zdrowotne						Koszt całkowity [PLN]; vs kapsułki					
	LY			QALY			Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica

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



	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



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



granica:													
Parametr nr													



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




Tabela 22. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; CER, CUR, progowa cena zbytu.

Nr parametru	CER, iloraz kosztów-efektywności [PLN]; vs kapsułki				CUR, iloraz kosztów-użyteczności [PLN]; vs kapsułki				Progowa redukcja ceny; vs. kapsułki	
	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki		
JEDNOKIERUNKOWA RUNKOWA										








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






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



W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (testującej wpływ zmiany każdego parametru niepewnego z Tabela 16.; przeprowadzono 98 scenariuszy analizy wrażliwości dla 49 parametrów niepewnych) zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie.

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej (różnica w kosztach całkowitych, wysokość bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności) w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania stosowania wnioskowanej technologii ze stosowaniem nityzynonu w kapsułkach, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

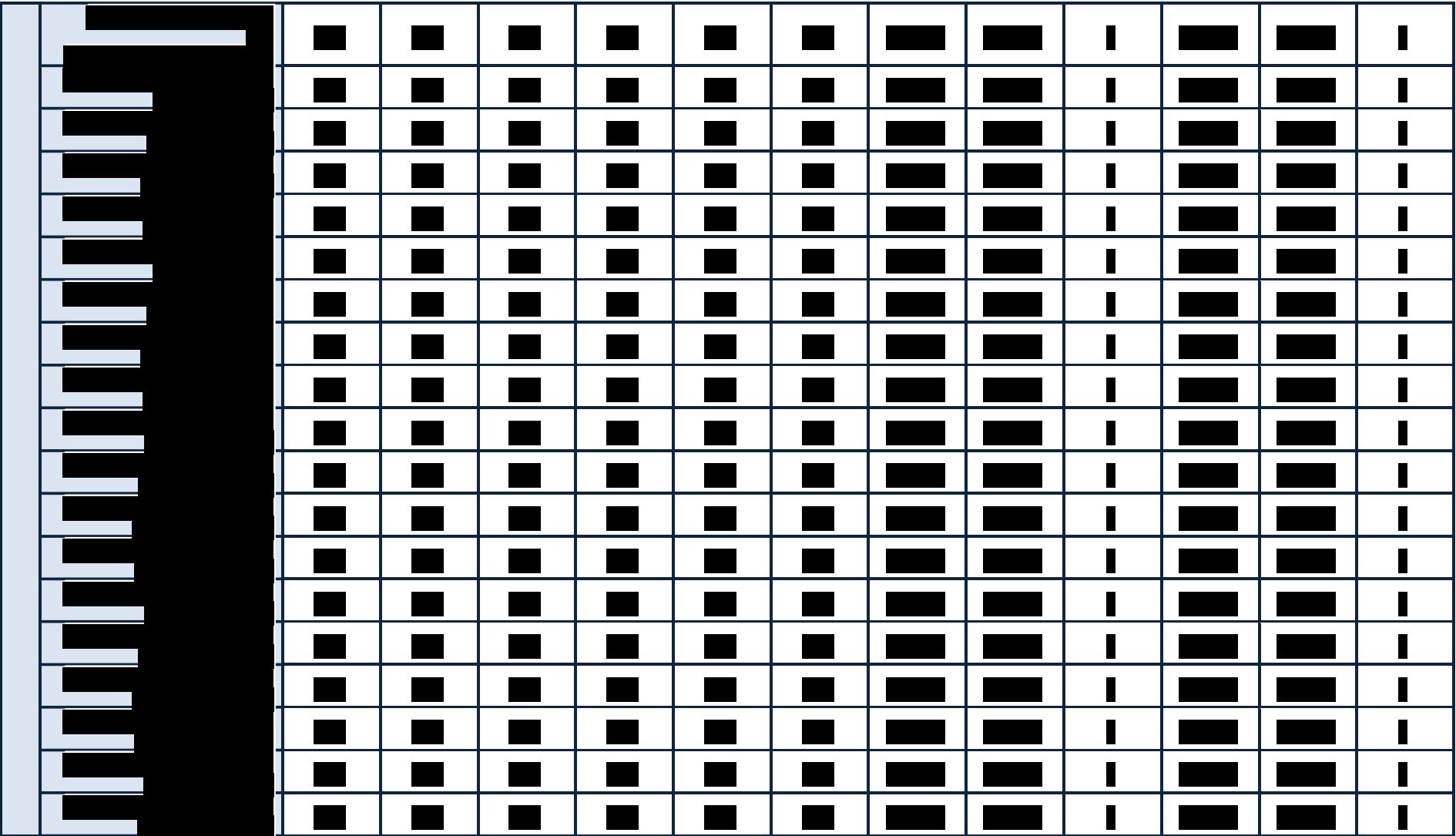
#### 4.2.2. WIELOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

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

Tabela 23. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości; wariant z RSS; efekty zdrowotne, koszt całkowity.

Nr parametru	Efekty zdrowotne						Koszt całkowity [PLN]; vs kapsułki					
	LY			QALY			Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica

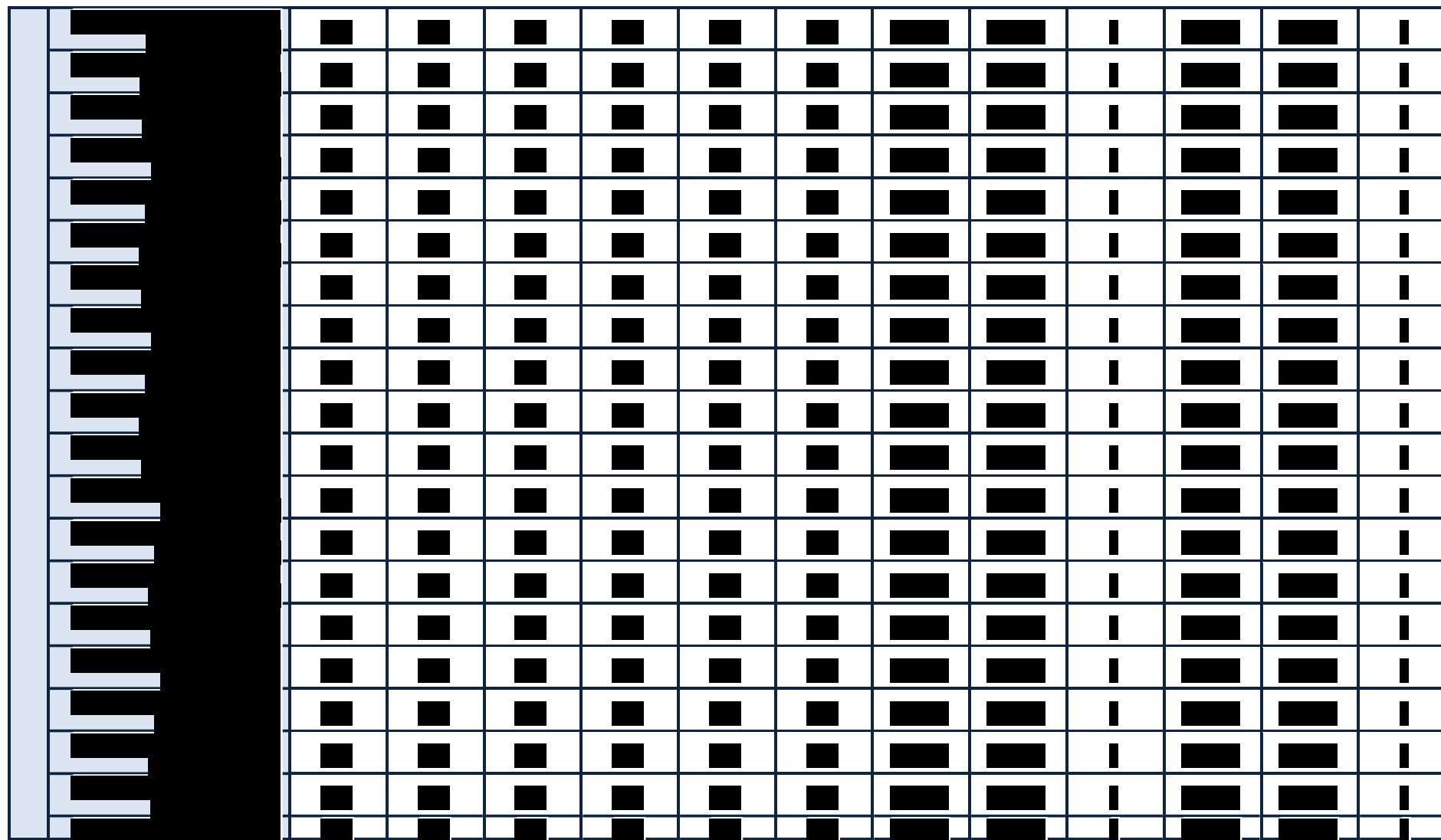
4.2. Wyniki analizy wrażliwości



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

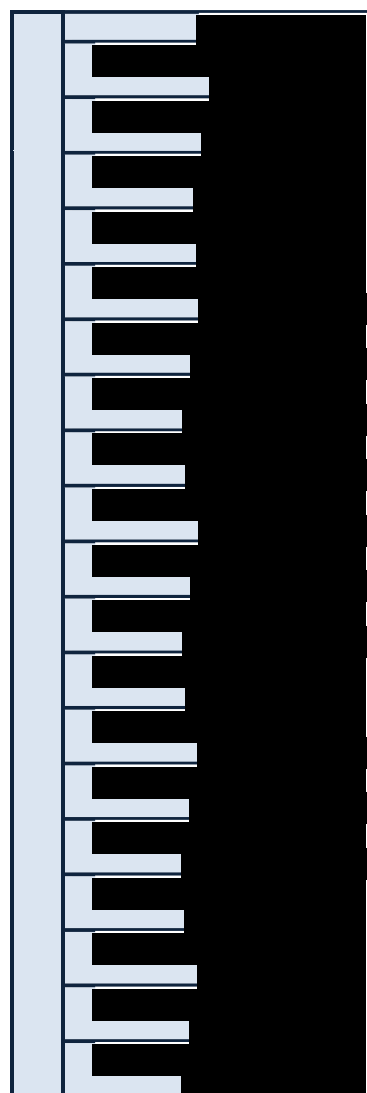


	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



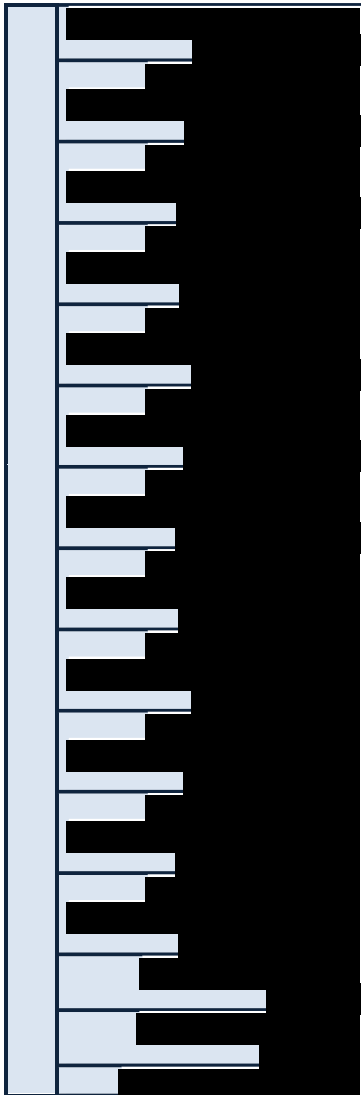




	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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



■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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



	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

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

Tabela 24. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości; wariant z RSS; CER, CUR, progowa cena zbytu

Nr parametru	CER, iloraz kosztów-efektywności [PLN]; vs kapsułki				CUR, iloraz kosztów-użyteczności [PLN]; vs kapsułki				Progowa redukcja ceny; vs. kapsułki	
	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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



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






4.2. Wyniki analizy wrażliwości




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

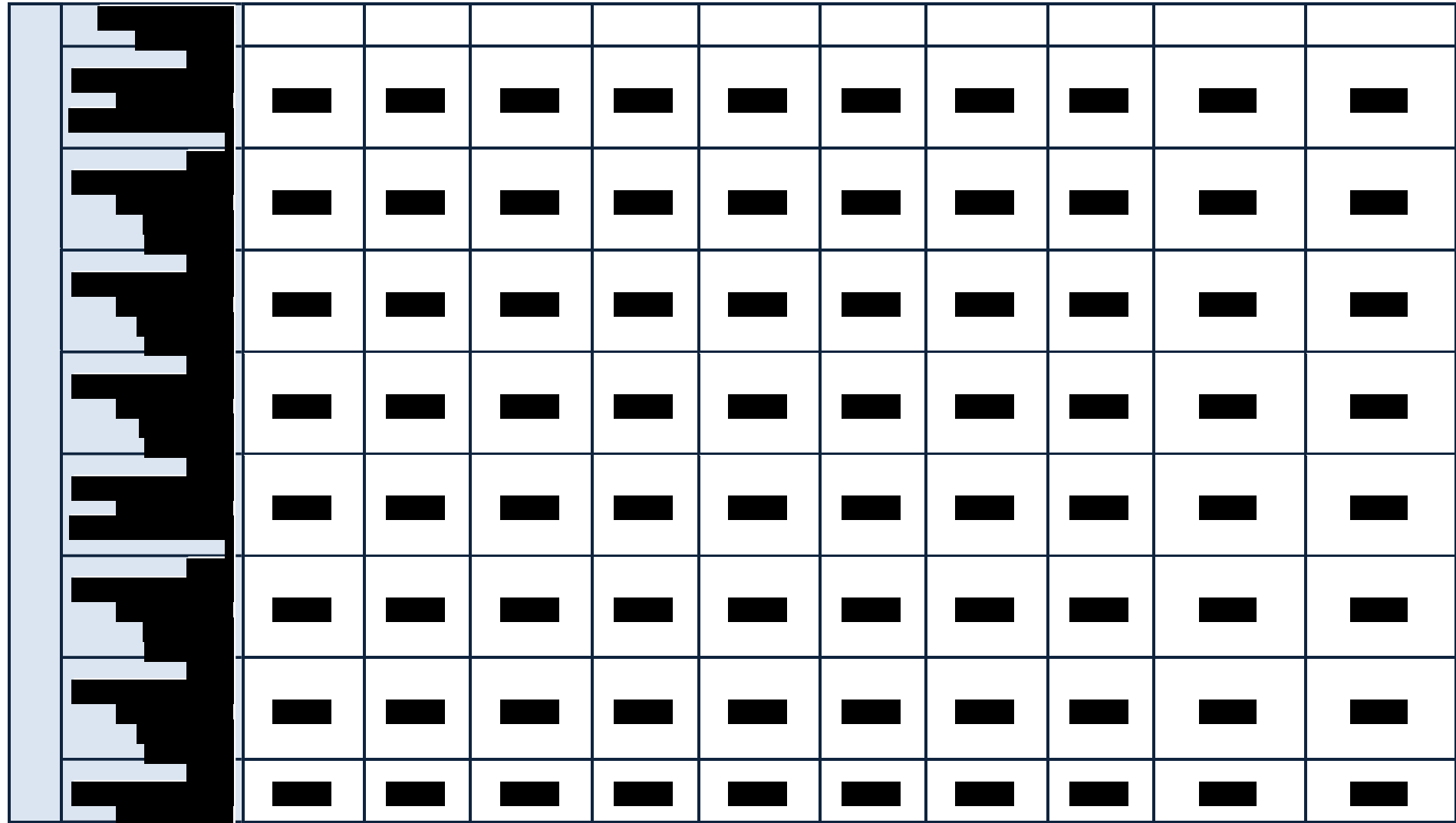







	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

---



---

	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

wariant B IV,


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






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

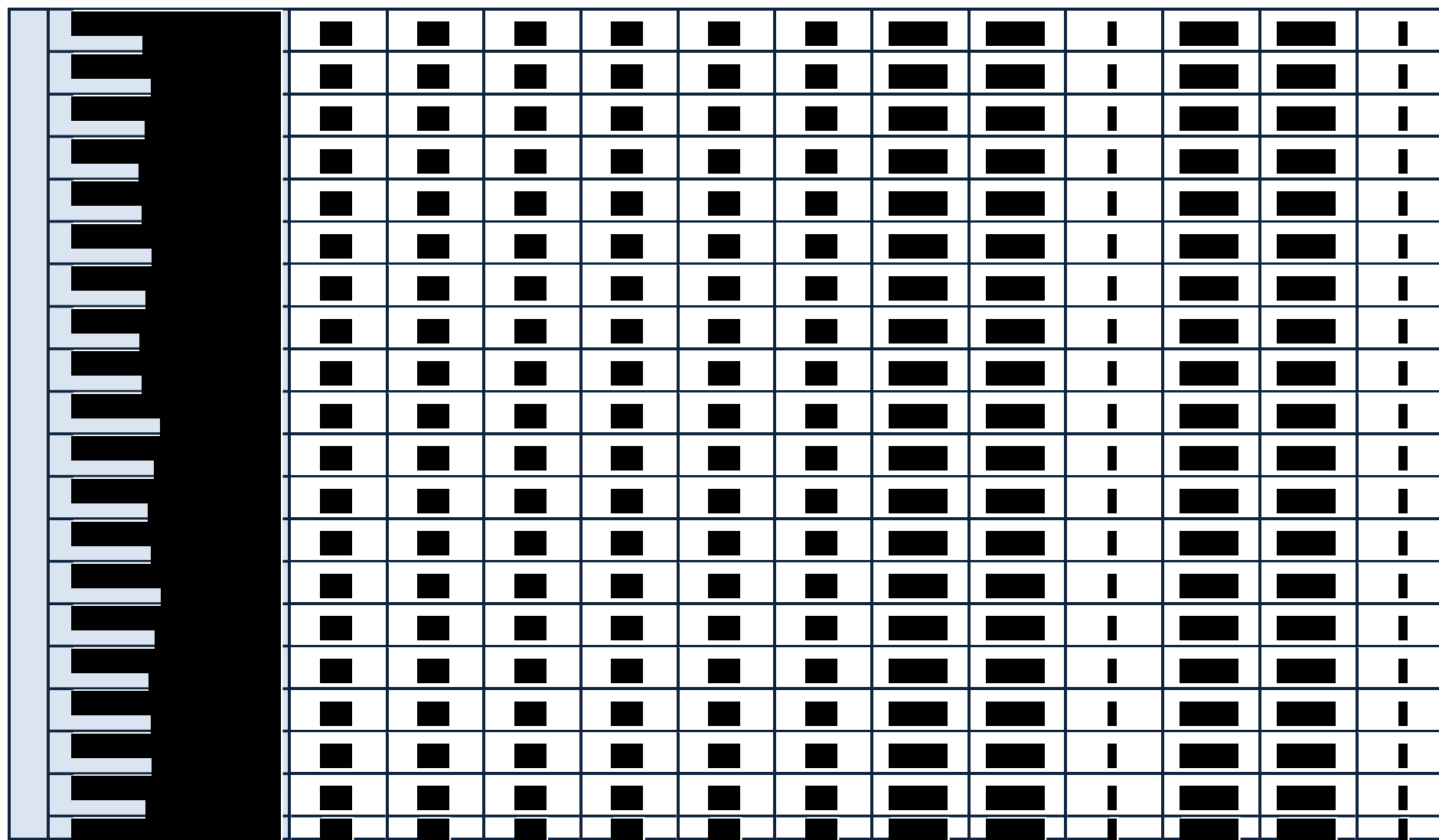
Tabela 25. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; efekty zdrowotne, koszt całkowity.

Nr parametru	Efekty zdrowotne						Koszt całkowity [PLN]; vs kapsułki					
	LY			QALY			Perspektywa płatnika publicznego			Perspektywa wspólna		
	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica	Zawiesina	Kapsułki	Różnica
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

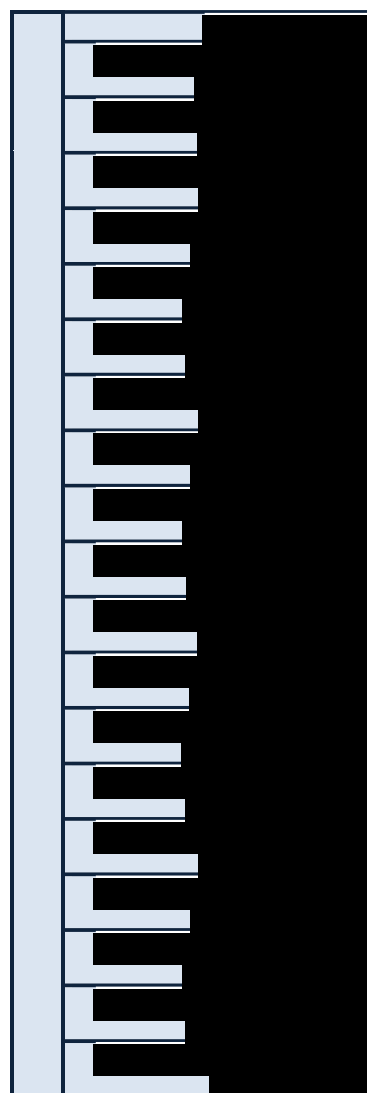
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii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



WIELOKIERUNKOWA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI I ANALIZA ALTERNATYWNYCH SCENARIUSZY	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



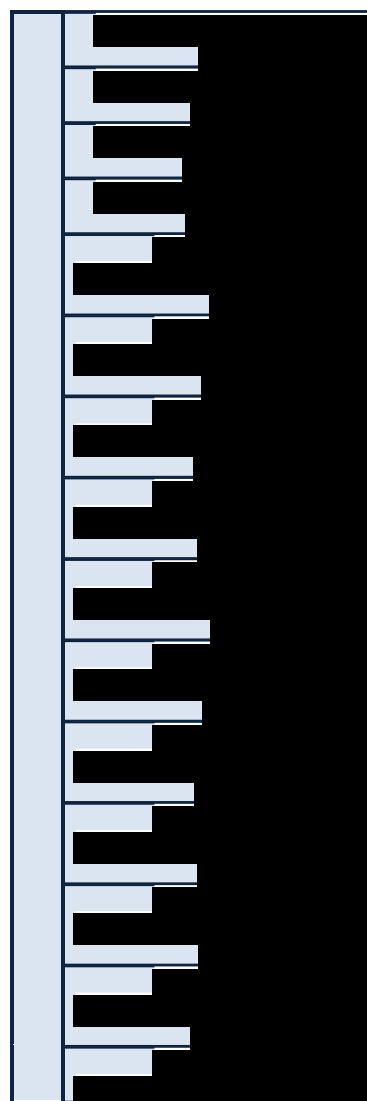














































































































































































































	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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



	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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



	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





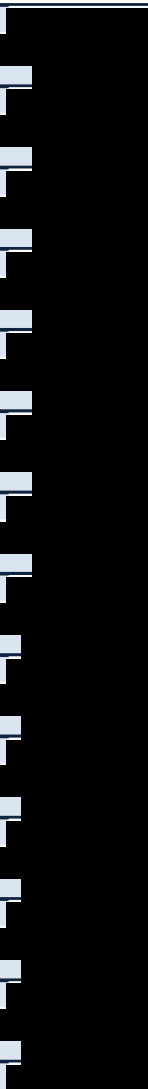












































































































































Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii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



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

Tabela 26. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; CER, CUR, progowa cena zbytu.

Nr parametru	CER, iloraz kosztów-efektywności [PLN]; vs kapsułki				CUR, iloraz kosztów-użyteczności [PLN]; vs kapsułki				Progowa redukcja ceny; vs. kapsułki	
	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna		Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki	Zawiesina	Kapsułki		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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



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



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



subanaliza 2b											









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








4.2. Wyniki analizy wrażliwości



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

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




W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości (przeprowadzono 141 scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości), w tym analizy wartości skrajnych wykazano wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej (różnica w kosztach całkowitych, wysokość bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności) w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania stosowania wnioskowanej technologii ze stosowaniem nityzynonu w kapsułkach, zarówno w przypadku uwzględnienia jak i braku RSS.

## **5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY**

Do ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej zaliczono przede wszystkim ograniczenia związane z wiarygodnością źródeł informacji na temat jakości życia pacjenta poddanego terapii nityzynonem.

W ramach przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono doniesień naukowych na temat jakości życia pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I po przeszczepie oraz po utracie przeszczepu wątroby spowodowanego dziedziczną tyrozynią typu I. W opracowaniu uwzględniono źródła informacji najlepiej odzwierciedlające moment przeprowadzenia przeszczepu wśród pacjentów z dziedziczną tyrozynią typu I oraz zależność jakości życia od czasu jaki upłynął od przeszczepu (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.6.4. i arkuszu "Przegląd QoL" w dołączonym do niniejszej analizy modelu decyzyjnym).

Na uwagę zasługuje, iż do grona ograniczeń niniejszego opracowania nie zaliczono niskiej liczby respondentów badania kwestionariuszowego (informacje uzyskano od jednego eksperta w zakresie charakterystyki i sposobu leczenia pacjentów z HT-1 w Polsce oraz jednego eksperta w zakresie oceny kosztu leczenia pacjentów po przeszczepie). W opracowaniu uwzględniono opinie ekspertów klinicznych mających bezpośredni kontakt ze wszystkimi pacjentami z analizowanej populacji w Polsce.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki

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



symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

## 6.2. OCENA KONWERGENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], *Web of Knowledge*, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) oraz portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia,
- *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA, itd., przede wszystkim analiz ekonomicznych o charakterystyce zgodnej z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej) zastosowania ocenianej interwencji (NTBC); uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne jak i publikacje pełnotekstowe i raporty z oceny technologii medycznych,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych, syntezę ilościową lub jakościową i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów



lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych,

- komentarze i odpowiedzi autorów analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd.).

Kryteria wykluczenia:

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

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

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

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

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

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

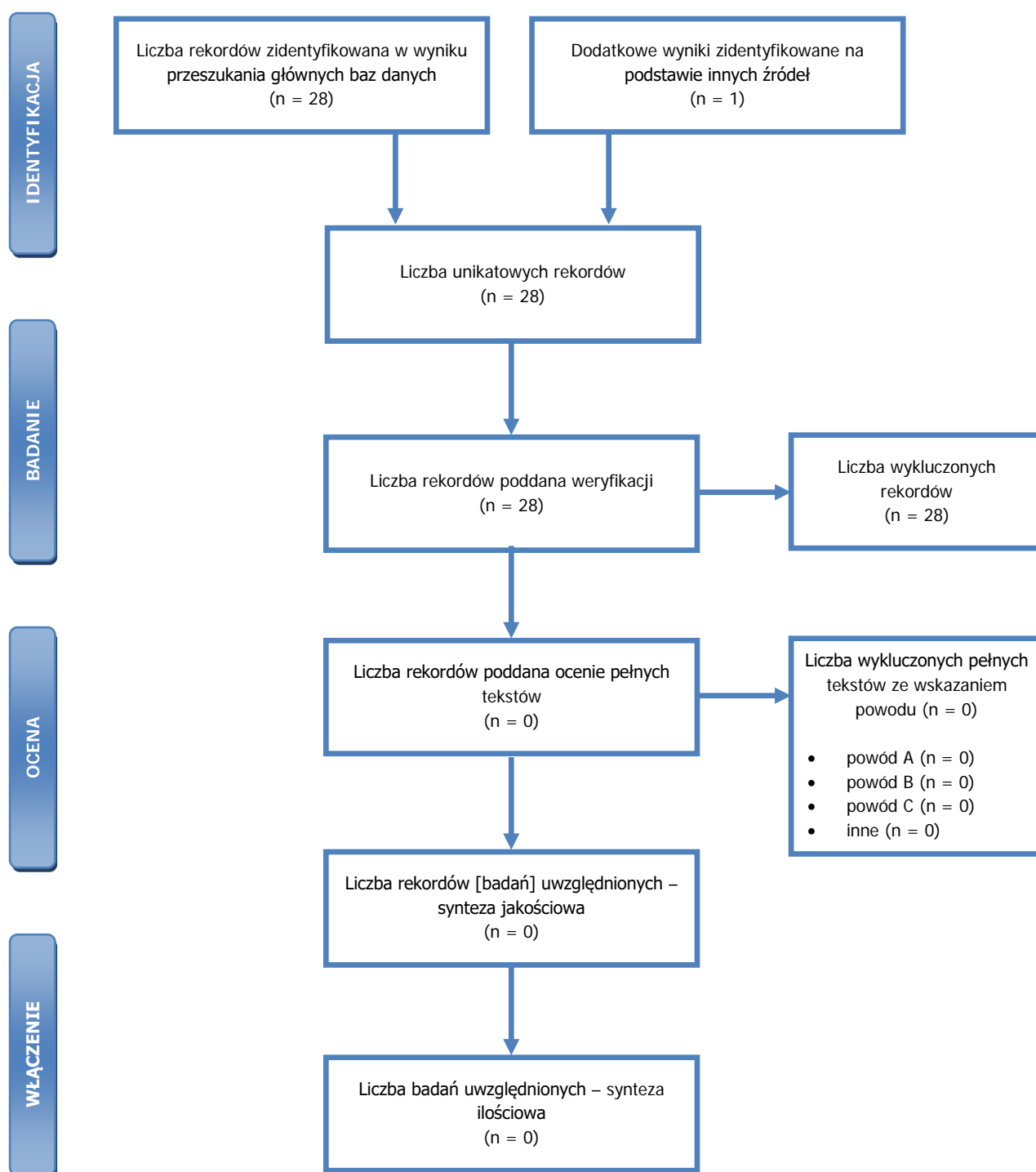
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) podawanego równocześnie z dietą ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny w leczeniu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii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



Tabela 27. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację opublikowanych analiz ekonomicznych (20.10.2017).

	Typ zapytania Zapytanie	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD (do 1 stycznia 2015)	MEDLINE (PubMed)	Embase (bez MEDLINE)
#1	Interwencja <i>nitisinone OR orfadin OR orphan brand of nitisinone OR ntbc cpd OR ntbc OR sc 0735 OR sc0375</i>	1	280	541
#2	Punkty końcowe / typ badania <i>(cost AND (effectiveness OR benefit OR efficacy OR utility OR comparison OR consequence OR of-illness OR minimization)) OR (economic AND (evaluation OR assessment OR analysis)) OR hta OR (health technology assessment)</i>	-	422 331	415 884
#3	#1 AND #2 (#1, w przypadku CRD)	1	5	22
#4	#3 z filtrami (EMBASE: #3 AND [embase]/ lim NOT [medline]/ lim)	1	5	0
<b>Suma rekordów</b>		1 + 5 + 22 = 28		
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		27		
<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>		1 (nieopublikowana analiza ekonomiczna dostarczona przez Podmiot odpowiedzialny)		
<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		27 + 1 = 28		
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		28		
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		0		
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>	0		
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>	0		
	• <b>z powodu odrębnego typu badania i/albo braku ocenianych punktów końcowych (powód B):</b>	0		
	• <b>z powodu odrębnej populacji (powód C):</b>	0		
	• <b>inne:</b>	0		
<b>Liczba rekordów (badań/opracowań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>		0		

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



Rysunek 3. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA).

Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych porównujących stosowanie nityzynonu w postaci zawiesiny z nityzynonem w postaci kapsułek.

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



### 6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

## 7. DYSKUSJA

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

W ramach niniejszej analizy oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) i perspektywy płatnika publicznego stosowania ocenianego produktu w ramach programu lekowego w odniesieniu do technologii opcjonalnej – stosowania nityzynonu w kapsułkach w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”. Oceniono adekwatność sugerowanej ceny zbytu netto produktu leczniczego Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej do uzyskiwanych efektów.

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

Założenia modelu wykorzystanego w niniejszej analizie są analogiczne jak w przypadku modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej dla produktu Orfadin® w postaci kapsułek. Powyższa analiza została pozytywnie oceniona przez analityków Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [121]. W Analizie weryfikacyjnej analitycy uznali konstrukcję modelu za prawidłową. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu [121].

Na uwagę zasługuje, że w ramach przeprowadzonego badania kwestionariuszowego uzyskano informacje na temat wszystkich pacjentów cierpiących na dziedziczną tyrozynemii typu I w Polsce. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 1., 3. i 5.

Przeprowadzona analiza podstawowa oraz analiza wrażliwości wykazały, że wnioskowana technologia podawana w programie lekowym „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)” jest tak samo kosztowna jak komparator – nityzynon w postaci kapsułek podawany w ramach ww. programu lekowego. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziałach 4.1. – 4.2.

Na uwagę zasługuje, że w chwili obecnej pacjenci pediatryczni przyjmują nityzynon w postaci kapsułek – zawartość kapsułki rozpuszczana jest w płynie i następnie podawana dzieciom. Podjęcie finansowania ze środków publicznych leku w postaci zawiesiny ułatwi podawanie leku w tej grupie pacjentów oraz wśród osób, które mają problemy z połknięciem kapsułki.

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Orfadin® w postaci zawiesiny doustnej została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 28. Analiza SWOT.

Parametr	Wartość
<b>Decyzja</b>	Finansowanie produktu Orfadin® (zawiesina doustna) ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”
<b>Mocne strony</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wpływa na zmniejszenie liczby przeszczepów wątroby wśród pacjentów z analizowanej populacji,</li> <li>wpływa na poprawę zdrowia chorych na tyrozynemii typu I,</li> <li>z wysokim prawdopodobieństwem przedłuża życie pacjentów, u których jest stosowana,</li> <li>cechuje ją oparta na dowodach naukowych skuteczność kliniczna przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa [41],</li> <li>spełnione kryteria świadczenia gwarantowanego,</li> <li>lek sierocy stosowany w chorobie ultrazadkowej,</li> <li>populację docelową dla wnioskowanej technologii stanowią przede wszystkim pacjenci pediatryczni,</li> <li>finansowanie ocenianej technologii wiąże się z takimi samymi kosztami jak w przypadku komparatora - stosowania nityzynonu w postaci kapsułek</li> </ul>
<b>Słabe strony</b>	nie zidentyfikowano
<b>Szanse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,</li> <li>brak konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach,</li> <li>finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych,</li> <li>zapewnienie równego dostępu do świadczeń,</li> <li>zwiększenie poziomu satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki medycznej ze względu na udostępnienie pacjentowi skutecznego i łatwego w podaniu produktu.</li> </ul>
<b>Zagrożenia</b>	nie zidentyfikowano

## 8. WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Orfadin® (zawiesina doustna) w analizowanym wskazaniu, przy uwzględnieniu sugerowanego sposobu refundacji (program lekowy „Leczenie tyrozynemii typu 1 (HT-1)”, istniejąca grupa limitowa 1140.0, Nityzynon) jest tak

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

---



samo kosztowne jak stosowanie nityzynonu w postaci kapsułek, finansowanego w ramach ww. programu lekowego, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej.

Zaobserwowano, że stosowanie produktu leczniczego Orfadin® (nityzynon, zawiesina doustna) na sugerowanych zasadach wiąże się z takim samym stosunkiem kosztu z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w odniesieniu do stosowania nityzynonu w postaci kapsułek.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej.

Należy podkreślić, iż w chwili obecnej pacjenci pediatryczni przyjmują nityzynon w postaci kapsułek – zawartość kapsułki rozpuszczana jest w płynie i następnie podawana dzieciom. Podjęcie finansowania ze środków publicznych leku w postaci zawiesiny ułatwi podawanie leku w tej grupie pacjentów oraz wśród osób, które mają problemy z połknięciem kapsułki.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. sierpień 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/> (dostęp: październik 2017 r.).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [14] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [15] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [16] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [17] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [18] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [19] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [20] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [21] Łanda K (red.): Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [22] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [23] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).

- [24] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2017 roku, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [25] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [26] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742, z 2013 r. poz. 766, 1290, z 2014 r. poz. 1136, 1138.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [28] Katalog produktów leczniczych PHARMINDEX, [pharmindex.pl](http://pharmindex.pl) (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [29] Mohammad S, Hormaza L, Neighbors K, Boone P, Tierney M, Azzam RK, Butt Z, Alonso EM. Health status in young adults two decades after pediatric liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012 Jun;12(6):1486-95. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04080.x. Epub 2012 May 8.
- [30] Younossi ZM, Singer ME, McHutchison JG, Shermock KM. Cost effectiveness of interferon alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1999 Nov;30(5):1318-24.
- [31] McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making.* 2008 Jul-Aug;28(4):582-92. doi: 10.1177/0272989X08315240. Epub 2008 Apr 18.
- [32] Lewis MB, Howdle PD. Cognitive dysfunction and health-related quality of life in long-term liver transplant survivors. *Liver Transpl.* 2003 Nov;9(11):1145-8.
- [33] Sinha M, Das A. Cost effectiveness analysis of different strategies of management of chronic hepatitis C infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Jan;19(1):23-30.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] 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. M.P.2016.1030.
- [36] Volinsky CT, Raftery AE. Bayesian information criterion for censored survival models. *Biometrics.* 2000 Mar;56(1):256-62.
- [37] Nowacka-Cieciura Ewa, Durlik Magdalena. Zasady leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu wątroby. *Med. Sci. Rev. Hepatol.* 2007: 7 s.9-17, bibliogr. 37 poz., sum.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2018.13).
- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa analiza problemu decyzyjnego dla produktu Orfadin® zawiesina doustna, październik 2017 r.
- [41] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa analiza kliniczna dla produktu Orfadin® zawiesina doustna, październik 2017 r.
- [42] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.



- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (ostatni dostęp: październik 2017).
- [44] Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernández E, de la Parra A. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC). *Rev Med Chil.* 2012 Feb;140(2):169-75. doi: 10.1590/S0034-98872012000200004. PMID: 22739945.
- [45] Schiff M, Broue P, Chabrol B, De Laet C, Habes D, Mention K, Sarles J, Spraul A, Valayannopoulos V, Ogier de Baulny H; French-Belgian study group for HT-1. Heterogeneity of follow-up procedures in French and Belgian patients with treated hereditary tyrosinemia type 1: results of a questionnaire and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep;35(5):823-9. doi: 10.1007/s10545-011-9429-y. Epub 2011 Dec 14. PMID: 22167277.
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r.
- [47] FDA. Orfadin. Medical Review (N21232). 2001-2002. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2002/21-232\\_ORFADIN\\_medr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_ORFADIN_medr.pdf)
- [48] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 74/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [49] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
- [50] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
- [51] Katalog do sumowania. Załącznik nr 3 do zarządzenia Nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
- [52] Trwanie życia w 2016 roku. Główny Urząd Statystyczny. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-,2,11.html>.
- [53] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 Feb 27;125(1-2):18-26.
- [54] Katalog świadczeń wyskospecjalistycznych. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 61/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne.
- [55] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. *British Medical Bulletin* 2011; 1–15.
- [56] IMS Health. HE model of treatment of HT-1 with nitisinone. Version 3.3. April 2010 (materiał dostarczony przez Zamawiającego).
- [57] Larochelle J, Alvarez F, Bussi eres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J, Faucher F, Fenyves D, Goodyer P, Grenier A, Holme E, Laframboise R, Lambert M, Lindstedt S, Maranda B, Melan on S, Merouani A, Mitchell J, Parizeault G, Pelletier L, Phan V, Rinaldo P, Scott CR, Scriver C, Mitchell GA. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Qu bec. *Mol Genet Metab.* 2012 Sep;107(1-2):49-54. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.05.022. Epub 2012 Jul 13.
- [58] Poltransplant. Biuletyn Informacyjny 2014. Nr 1(22), maj 2014 roku. [http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn\\_2014\\_web.pdf](http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2014/Biuletyn_2014_web.pdf)

- [59] Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, Suchy F, Kerker N. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant*. 2011 Jun;15(4):400-5. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x. Epub 2011 Apr 19.
- [60] Badanie 1999 010 01 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; *data on file*).
- [61] Badanie 2001 010 95 (protokół i wyniki badania udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum International AB; *data on file*).
- [62] Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, Sarles J, de Baulny HO, Touati G. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inher Metab Dis*. 2008 Feb;31(1):81-7. Epub 2008 Jan 25.
- [63] Couce ML, Dalmau J, del Toro M, Pintos-Morell G, Aldámiz-Echevarría L; Spanish Working Group on Tyrosinemia type 1. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int*. 2011 Dec;53(6):985-9. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03427.x.
- [64] Bartlett D.C., Lloyd C., Mirza D., et al. Nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and is associated with improved post-transplant renal tubular function. *Hepatology* 2010; SUPPL. 1: 1030A-1031A.
- [65] Koelink C.J.L., van Hasselt P., van der Ploeg A., et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: How does AFP predict liver cancer? *Molec Genet and Metab* 2006; 89: 310-315.
- [66] El-Karaksy H., Fahmy M., El-Raziky M., et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: Clinical study of 22 cases. *World J Pediatr* 2011; 7: 224-231.
- [67] Thimm E, Richter-Werkle R, Kamp G, et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inher Metab Dis* 2011; 35: 263-268.
- [68] Joshi SN, Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr*. 2004; 24: 259-65.
- [69] Gissen P., Preece M.A., Willshaw H.A., McKiernan P.J. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inher Metab Dis* 2003; 26: 13-16.
- [70] Mitchell GA, Larochelle J, Lambert M, et al., Neurologic crises in hereditary tyrosinemia, *N.Engl.J.Med*. 322 (1990) 432–437.
- [71] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 11 do zarządzenia nr 74/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 22 sierpnia 2017 r.
- [72] Średnioważone kursy walut obcych w złotych w 2017 roku wg danych Narodowego Banku Polskiego; [http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch\\_a.html](http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html) (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [73] Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
- [74] Statystyka JGP. Rok 2016, katalog 1b. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [75] Komunikaty DGL Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie kwot refundacji i liczby zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (ostatnia aktualizacja październik 2017 r.).
- [76] Picavet E, Annemans L, Cleemput I, Cassiman D, Simoens S. Market uptake of orphan drugs - a European analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2012 Dec;37(6):664-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.2012.01364.x. Epub 2012 Jun 26.
- [77] Executive Agency for Health and Consumers. Final CAVOD study report "Creation of a process for the exchange of knowledge between Member States and European authorities on the scientific assessment of the clinical added value for

- orphan medicines". Report No.: EAHC/2010/Health/05. October 2011. [http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/CAVOD\\_Final%20Report\\_vf\\_corrected\\_281011.pdf](http://ec.europa.eu/eahc/documents/news/CAVOD_Final%20Report_vf_corrected_281011.pdf).
- [78] Pohorecka M., Biernacka M., Jakubowska-Winecka A., Biernacki M., Kusznierska K., Kowalik A. and Sykut-Cegielska J. Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2012 18:3 (96-100).
- [79] Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja). [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_1638\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1638_PLK_HTML.htm) (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [80] Thiel C, Landgrebe K, Knubben E, Nadalin S, Ladurner R, Grasshoff C, Königsrainer A, Schenk M, Thiel K. Contributors to individual quality of life after liver transplantation. *Eur J Clin Invest*. 2013 Jan;43(1):11-9. doi: 10.1111/eci.12007. Epub 2012 Oct 18.
- [81] Morales JM, Varo E, Lázaro P. Immunosuppressant treatment adherence, barriers to adherence and quality of life in renal and liver transplant recipients in Spain. *Clin Transplant*. 2012 Mar-Apr;26(2):369-76. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01544.x. Epub 2011 Oct 30.
- [82] Kantola T, Mäklin S, Koivusalo AM, Räsänen P, Rissanen A, Roine R, Sintonen H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol*. 2010 May 14;16(18):2227-34.
- [83] Hutton DW, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of nationwide hepatitis B catch-up vaccination among children and adolescents in China. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):405-14. doi: 10.1002/hep.23310.
- [84] Åberg F, Mäklin S, Räsänen P, Roine RP, Sintonen H, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost of a quality-adjusted life year in liver transplantation: the influence of the indication and the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl*. 2011 Nov;17(11):1333-43. doi: 10.1002/lt.22388.
- [85] Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. *Liver Transpl*. 2009 Jan;15(1):64-72. doi: 10.1002/lt.21651.
- [86] Russell RT, Feurer ID, Wisawatapnimit P, Pinson CW. The validity of EQ-5D US preference weights in liver transplant candidates and recipients. *Liver Transpl*. 2009 Jan;15(1):88-95. doi: 10.1002/lt.21648.
- [87] Fonseca MC, Araújo GT, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2009 Jun;13(3):191-9.
- [88] Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):527-38. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00297.x. Epub 2007 Dec 17.
- [89] Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):839-46. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02138.x. Epub 2008 Mar 2.
- [90] Veenstra DL, Sullivan SD, Lai MY, Lee CM, Tsai CM, Patel KK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. *Value Health*. 2008 Mar-Apr;11(2):131-8. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00221.x.
- [91] Veenstra DL, Sullivan SD, Dusheiko GM, Jacobs M, Aledort JE, Lewis G, Patel KK. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;19(8):631-8.
- [92] Veenstra DL, Sullivan SD, Clarke L, Iloeje UH, Tafesse E, Di Bisceglie A, Kowdley KV, Gish RG. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(11):963-77.
- [93] Moeremans K, Warie H, Annemans L. Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. *Transfus Med*. 2006 Feb;16(1):17-30.
- [94] Kim SY, Billah K, Lieu TA, Weinstein MC. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination at HIV counseling and testing sites. *Am J Prev Med*. 2006 Jun;30(6):498-506.

- [95] Lin WA, Tarn YH, Tang SL. Cost-utility analysis of different peg-interferon alpha-2b plus ribavirin treatment strategies as initial therapy for naive Chinese patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Nov 15;24(10):1483-93.
- [96] Thein HH, Krahn M, Kaldor JM, Dore GJ. Estimation of utilities for chronic hepatitis C from SF-36 scores. *Am J Gastroenterol.* 2005 Mar;100(3):643-51.
- [97] Plunkett BA, Grobman WA. Routine hepatitis C virus screening in pregnancy: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Apr;192(4):1153-61.
- [98] Longworth L, Bryan S. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Econ.* 2003 Dec;12(12):1061-7.
- [99] Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):630-8.
- [100] Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, Manns MP, McHutchison JG, Wong JB; German Hepatitis C Model (GEHMO) Group; International Hepatitis Interventional Therapy (IHIT) Group. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut.* 2003 Mar;52(3):425-32.
- [101] Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M; Cost-Effectiveness of Liver Transplantation Team. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl.* 2002 Mar;8(3):263-70.
- [102] Arguedas MR, Heudebert GR, Fallon MB, Stinnett AA. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis C viral infection in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2002 Mar;97(3):721-8.
- [103] Sagmeister M, Wong JB, Mullhaupt B, Renner EL. A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001 May;13(5):483-8.
- [104] Northup PG, Abecassis MM, Englesbe MJ, Emond JC, Lee VD, Stukenborg GJ, Tong L, Berg CL; Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study Group. Addition of adult-to-adult living donation to liver transplant programs improves survival but at an increased cost. *Liver Transpl.* 2009 Feb;15(2):148-62. doi: 10.1002/lt.21671.
- [105] Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jan;3(1):75-84.
- [106] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. *Pharmacoeconomics.* 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [107] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Orfadin® zawiesina doustna, październik 2017 r.
- [108] Charakterystyka produktu leczniczego Orfadin®; [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000555/WC500049195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000555/WC500049195.pdf)
- [109] Pismo z Departamentu Gospodarki Lekami Ministerstwa Zdrowia o sygnaturze PLD.46434.1122.2015.AP z dnia 11 marca 2015 roku.
- [110] GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. Data publikacji 01.07.2017, z późn. zm. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html> (ostatnia aktualizacja: październik 2017 r.).
- [111] Waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. <http://docplayer.pl/33307644-Wyniki-badan-ankietowych-na-temat-waga-i-nadwaga-polakow-ankieta-z-udzialem-ankieterow-wywiady-bezposrednie.html>.

- 
- [112] Vondráčková A, Tesarová M, Magner M, Docekalová D, Chrastina P, Procházkova D, Zeman J, Honzik T. Klinické projevy a výsledky metabolických a molekulárně genetických analýz u jedenácti dětí s tyrosinémií typu I. *Cas Lek Cesk.* 2010;149(9):411-6.
- [113] Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol.* 2014 Mar-Apr;13(2):265-72.
- [114] van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, Berger R, Heymans HS. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology.* 1994 Nov;20(5):1187-91.
- [115] van Spronsen FJ, Smit GP, Wijburg FA, Thomasse Y, Visser G, Heymans HS. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. *J Inher Metab Dis.* 1995;18(2):111-4.
- [116] Konidis SV, Hrycko A, Nightingale S, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of paediatric liver transplantation. *Paediatr Child Health Vol 20 No 4 May 2015.*
- [117] Zarządzenia 74/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [118] A study to evaluate the bioequivalence of Orfadin suspension 4 mg/ml compared to Orfadin capsules 10 mg, and the effect of food on the bioavailability of the suspension. An open-label, randomized, cross-over, single-dose study in healthy volunteers. Final Report of the Study. (Materiały udostępnione przez firmę Swedish Orphan Biovitrum).
- [119] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682538?term=Nitisinone+OR+Orfadin+OR+NTBC&rank=6> (stan na: październik 2017 r.).
- [120] Rudebeck M, Svensson L, Sahlberg M i wsp. Drug development for paediatric patients with inborn errors of metabolism (IEM)-A development program for an oral suspension of nitisinone for hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1). *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2015; 38(1) SUPPL. 1: S350-S351.
- [121] Wniosek o objęcie refundacją leku Orfadin (nityzynon) we wskazaniu: Leczenie tyrozynemii typu I (HT-1). Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-34/2015, Warszawa, 18.09.2015.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wykaz środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji. .	14
Tabela 2. Kalkulacja średniego okresu obserwacji badań klinicznych, których wyniki uwzględniono w niniejszym opracowaniu.	21
Tabela 3. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu. ....	27
Tabela 4. Opis prawdopodobieństw wraz za wskazaniem źródła. ....	28
Tabela 5. Informacje na temat przeszczepu wątroby uwzględnione w opracowaniu. ....	29
Tabela 6. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 19.10.2017). ....	39
Tabela 7. Wagi użyteczności uwzględnione w ramach analizy ekonomicznej. ....	44
Tabela 8. Zależna od wieku jakość życia osób z populacji generalnej Polski [53]. ....	45
Tabela 9. Koszt świadczeń uwzględnionych w opracowaniu. ....	48
Tabela 10. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków innych niż z Orfadin®. ....	49
Tabela 11. Koszt poszczególnych prezentacji produktu leczniczego Orfadin® w postaci kapsułek (program lekowy) [39]; koszt obowiązujący od listopada 2017 r. ....	50
Tabela 12. Uwzględnione w opracowaniu ceny Orfadin® w postaci zawiesiny (program lekowy). ....	51
Tabela 13. Podsumowanie informacji na temat świadczeń towarzyszących stosowaniu nityzynonu. ....	53
Tabela 14. Wyniki przeszukania bazy danych JGP [74]. ....	57
Tabela 15. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości. ....	59
Tabela 16. Parametry modelowania. ....	61
Tabela 17. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z nityzynonem w postaci kapsułek: zestawienie kosztów-konsekwencji w horyzoncie badań obserwacyjnych – 6,77 lat; wariant z RSS. ....	67
Tabela 18. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania z nityzynonem w postaci kapsułek: zestawienie kosztów-konsekwencji w horyzoncie badań obserwacyjnych – 6,77 lat; wariant bez RSS. ....	68
Tabela 19. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości; wariant z RSS; efekty zdrowotne, koszt całkowity. ....	70
Tabela 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości; wariant z RSS; CER, CUR oraz progowa cena zbytu. ....	75
Tabela 21. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; efekty zdrowotne, koszt całkowity. ....	81
Tabela 22. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; CER, CUR, progowa cena zbytu. ....	86
Tabela 23. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości; wariant z RSS; efekty zdrowotne, koszt całkowity. ....	92
Tabela 24. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości; wariant z RSS; CER, CUR, progowa cena zbytu. ....	101
Tabela 25. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; efekty zdrowotne, koszt całkowity. ....	113
Tabela 26. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; CER, CUR, progowa cena zbytu. ....	122
Tabela 27. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację opublikowanych analiz ekonomicznych (20.10.2017). ....	138
Tabela 28. Analiza SWOT. ....	141
Tabela 29. Kwestionariusz wykorzystany do zbierania informacji na temat charakterystyki i leczenia pacjentów cierpiących na HT-1 w warunkach polskich. ....	153
Tabela 30. Kwestionariusz wykorzystany do zbierania informacji na temat przeszczepu wątroby. ....	160
Tabela 31. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu aktualizacyjnym. ....	161
Tabela 32. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. ....	167

---

## 11. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu. ....	26
Rysunek 2. Diagram selekcji identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	41
Rysunek 3. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	139
Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego. ....	166
Wykres 1. Zależność wagi od wieku pacjenta z dziedziczna tyrozyneią typu I w Polsce.....	17

## 12. ANEKS

### 12.1. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

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

Przeprowadzono badania kwestionariuszowe w zakresie:

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

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

Do respondentów badania podstawowego zakwalifikowano:

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

W 2015 roku przeprowadzono aktualizacyjne badanie kwestionariuszowe. Odpowiedzi na dodatkowe pytania zawarte w ankiecie aktualizacyjnej uzyskano od dr Dariusza Rokickiego z Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych IPCZD (al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa).

W tabelach poniżej przedstawiono ankiety uzupełnione przez ekspertów klinicznych.

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



Tabela 29. Kwestionariusz wykorzystany do zbierania informacji na temat charakterystyki i leczenia pacjentów cierpiących na HT-1 w warunkach polskich.

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.	
Niniejszy kwestionariusz ma na celu identyfikację zasobów zużywanych oraz kosztów ponoszonych z perspektywy <b>płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)</b> i <b>pacjenta</b> w trakcie opieki nad pacjentami z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 (HT-1).	
Analiza dotyczy dwóch schematów postępowania z pacjentem z analizowanej populacji:	
· <b>podawania nityzynonu (Orfadin®) równocześnie z dietą ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę</b> oraz	
· <b>samą dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (historyczna grupa kontrolna).</b>	
Analizowaną populację stanowią <b>pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 (HT-1).</b>	
<b>Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.</b>	
Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):	
<b>Część I. Zagadnienia dotyczące epidemiologii analizowanego problemu zdrowotnego oraz istniejącej praktyki leczenia analizowanych pacjentów</b>	
<b>Zagadnienie</b>	
<b>1.</b>	<b>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące <u>oceny wielkości populacji</u> pacjentów predysponowanych do stosowania nityzynonu w analizowanym wskazaniu, ich charakterystyki oraz aktualnej strategii postępowania.</b>
	<b>Pytanie</b>
<b>a.</b>	<p>Pytanie</p> <p>Ilu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 jest aktualnie w Polsce?</p> <p>Proszę o przedstawienie osobno liczby pacjentów bez przeszczepu wątroby w wywiadzie oraz liczbę pacjentów po przeszczepie wątroby.</p> <p>Czy po przeszczepie wątroby pacjenci z analizowanej populacji nadal stosują Orfadin?</p>
	<b>Odpowiedź respondenta</b>
<b>b.</b>	Ilu pacjentów z grupy zdefiniowanej w punkcie <b>a.</b> predysponowanych jest do leczenia z wykorzystaniem leku Orfadin?
<b>c.</b>	Jaki odsetek pacjentów z punktu <b>b.</b> aktualnie stosuje Orfadin finansowany w ramach <b>importu docelowego</b> ?
<b>d.</b>	Ilu pacjentów z dziedziczną tyrozynemią typ 1 <b>rocznie</b> jest <b>rozpoznawanych</b> w Polsce?
<b>e.</b>	<p>Proszę o podanie <b>średniego wieku</b> pacjentów z HT-1 w Polsce?</p> <p>Proszę o podanie również zakresu wieku pacjentów, od <b>najniższego</b> do <b>najwyższego</b>.</p>
<b>f.</b>	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji stanowią pacjenci z <b>ostrą</b> formą choroby (symptomy w trakcie pierwszych dwóch miesięcy życia)?

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



g.	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji stanowią pacjenci z <b>sub-ostrą</b> formą choroby (symptomy w okresie od 2. do 6. miesiąca życia)?	
h.	Jaki odsetek pacjentów z analizowanej populacji stanowią pacjenci z <b>chroniczną</b> formą choroby (symptomy w okresie powyżej 6. miesiąca życia)?	
	Odsetek pacjentów rozpoznanych w związku z obciążonym wywiadem rodzinnym	
i.	Jaka jest <b>średnia masa ciała</b> pacjenta z analizowanej populacji?	
	Proszę również o podanie zakresu: od <b>najniższej</b> do <b>najwyższej</b> .	
j.	Jaki jest średni okres od rozpoznania HT-1 wśród pacjentów z HT-1 w Polsce?	
	Proszę również o podanie zakresu: od <b>najkrótszego</b> do <b>najdłuższego</b> .	
2.	<b>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące proponowanego programu lekowego NFZ umożliwiającego zastosowanie nityzynonu wśród pacjentów z analizowanej populacji</b>	
	<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź respondenta</b>
a.	Jak często wydawany jest lek Orfadin pacjentom z analizowanej populacji?	
b.	Jakie opakowania Orfadin najczęściej wydawane są pacjentom z analizowanej populacji?	
	Proszę o podanie odsetka pacjentów u których stosowane są następujące warianty opakowań leku Orfadin:	
b1.	· Orfadin <b>2 mg/60</b> kapsułek	
b2.	· Orfadin <b>5 mg/60</b> kapsułek	
b3.	· Orfadin <b>10 mg/60</b> kapsułek	
c.	Czy pacjentom z analizowanej populacji wydawane są różne opakowania Orfadin (np. 2 mg i 5 mg) czy z reguły jeden wariant?	
d.	W jakiej dawce stosowany jest lek Orfadin? Proszę o podanie odsetka pacjentów przyjmujących nityzynon w następujących dawkach:	
d1.	· <b>1 mg/ kg</b> masy ciała / dobę	
d2.	· <b>1,5 mg/ kg</b> masy ciała / dobę	
d3.	· <b>2 mg/ kg</b> masy ciała / dobę	
d4.	· <b>innej</b> , proszę o podanie w jakiej:	
e.	Proszę o wymianę <b>świadczeń diagnostycznych</b> które powinny zostać uwzględnione w proponowanym programie lekowym uwzględniającym stosowanie nityzynonu wśród pacjentów z HT-1?	

f.	Proszę o podanie jaka <b>wartość ryczałtu za diagnostykę</b> powinna wystarczyć do diagnostyki pacjentów z HT-1 włączonych do programu lekowego uwzględniającego stosowanie nityzynonu.					
<b>Część II. Zagadnienia dotyczące kosztu leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Orfadin w analizowanym wskazaniu.</b>						
Zagadnienie	-					
3.	<b>Proszę o podanie elementów składających się na koszt leczenia wskazanych działań niepożądanych z perspektywy PACJENTA i/albo z perspektywy płatnika publicznego (NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA).</b>					
	<b>Proszę uwzględnić następujące aspekty:</b>					
	A. jak <b>często</b> pojawia się wskazane działanie niepożądane ( <b>u jakiego odsetka pacjentów stosujących Orfadin wskazane działanie niepożądane występuje</b> ) oraz jaki jest <b>odsetek pacjentów</b> ze wskazanym działaniem niepożądany, u których występuje <b>konieczność hospitalizacji (z wykluczeniem jednodniowych hospitalizacji do których odnosi się punkt C.)</b>					
	B. <b>koszt hospitalizacji</b> , jeśli występuje (proszę wskazać <b>kod świadczenia, średni okres hospitalizacji, dodatkowe świadczenia rozliczane z grupą itp.</b> ),					
	C. liczba dodatkowych <b>porad ambulatoryjnych/zabiegów ambulatoryjnych/wizyt w szpitalu</b> w celu monitorowania choroby przeprowadzanych ze względu na wystąpienie wskazanego działania niepożądanego (proszę od podanie <b>ilości świadczeń</b> oraz <b>okresu</b> ich przeprowadzania – co jaki okres i do kiedy),					
	D. charakter porad (proszę wskazać <b>rodzaj porady: POZ/specjalistyczna/kompleksowa i/albo kod zakresu świadczenia</b> ) – ewentualnie odsetki poszczególnych porad					
	E. rodzaj <b>farmakoterapii</b> przypisywanej w ramach leczenia wskazanego działania niepożądanego ( <b>preparat, dzienna dawka, średnia liczba dni przyjmowania preparatu</b> ) – również preparaty <b>OTC</b> oraz <b>wyroby medyczne</b> (bandaże, opaski uciskowe itp.).					
	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Wskazane przez respondenta elementy skradające się na koszt leczenia wskazanego działania nieżądanego</b>				
		<b>A.</b>	<b>B.</b>	<b>C.</b>	<b>D.</b>	<b>E.</b>
	Trombocytopenia					
	Leukopenia					
	Granulocytopenia					
	Leukocytoza					
	Zapalenie spojówek					
	Zmętnienie rogówki					
	Zapalenie rogówki					
	Światłowstręt					
	Ból oka					
	Zapalenie powiek					
	Zapalenie skóry złuszczone					
	Rumieniowata wysypka					

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



Świąd						
<b>Część III. Zagadnienia dotyczące kosztu opieki/monitorowania pacjenta poddanego leczeniu z wykorzystaniem analizowanych schematów z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i z perspektywy pacjenta</b>						
<b>Zagadnienie</b>						
4.	Proszę o podanie elementów kosztu monitorowania/opieki nad pacjentem stosującym jeden z analizowanych schematów leczenia					
	Proszę przedstawić zasoby medyczne istotne z perspektywy płatnika publicznego i/albo pacjenta ( <u>liczbe procedur szpitalnych, ich kod, ewentualnie rodzaj farmakoterapii, dzienną dawkę leków i okres ich stosowania, rodzaj i liczbę świadczeń diagnostycznych, rodzaj i liczbę ambulatoryjnych porad specjalistycznych itp.</u> ); Proszę pominąć koszty bezpośrednio związane z podawaniem analizowanej substancji czynnej (koszt Orfadin, koszt diagnostyki w programie, koszt kwalifikacji do programu, koszt wizyty związanej z wydaniem leku). Proszę również uwzględnić <u>środki specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne jeżeli dotyczy.</u>					
	Zużycie zasobów proszę przedstawić w przeliczeniu na <u>jeden miesiąc, podając wskazane schematy leczenia i/albo świadczenia medyczne łącznie z odsetkiem pacjentów u których są one wykazywane w jednej z porównywanych grup.</u>					
	W sytuacji braku dowodów naukowych potwierdzających różnice w częstości występowania wskazanych procedur medycznych proszę o podanie takich samych częstości w grupach badanej (Orfadin + dieta) i kontrolnej (dieta)					
	Pacjenci poddawani leczeniu <u>lekiem Orfadin</u> razem z dietą ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę			Pacjenci poddawani wyłącznie <u>diecie ubogiej</u> w tyrozinę i fenyloalaninę		
a.						
b.						
c.						
d.						
e.						
f.						
g.						
h.						
5.	Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące <u>dalszego postępowania</u> z pacjentem, u którego w trakcie stosowania diety ubogiej w tyrozinę i fenyloalaninę z lub bez leku Orfadin wystąpiła konieczność przeprowadzenia przeszczepu wątroby.					
	Proszę o podanie <u>wszystkich składowych</u> procedur medycznych pozwalających określić całkowity koszt leczenia analizowanych pacjentów z perspektywy płatnika publicznego i/albo z perspektywy pacjenta.					
Pytanie				Odpowiedź respondenta		
<b>Proszę o podanie odsetka pacjentów z HT-1 u których wskazanie do przeszczepu wątroby obejmuje:</b>						
a.	<b>Rak wątroby</b>					
b.	<b>Ostrą niewydolność wątroby</b>					

c.	<b>Inne, proszę o podanie jakie:</b>	
<b>Rak wątroby – proszę o podanie procedur medycznych w trakcie oczekiwania na przeszczep wątroby:</b>		
A1.	Czy wystąpienie raka wątroby stanowi przeciwwskazanie do dalszego podawania leku Orfadin?	
A2.	Proszę o podanie <b>najczęstszych schematów leczenia</b> stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji z rakiem wątroby (w okresie oczekiwania na przeszczep wątroby).	
	W opisie schematów proszę o przedstawienie:	
	<b>A. substancji czynnej</b> lub nazwy handlowej leku	
	<b>B. dziennego dawkowania</b> lub dawkowania w cyklu	
	<b>C. średniego okresu</b> przeprowadzania wskazanego schematu leczenia	
	<b>D. odsetka</b> pacjentów, u których wskazany schemat leczenia jest stosowany (suma odsetków wszystkich wskazanych schematów leczenia powinna się równać 100%).	
A3.	Czy po rozpoznaniu raka wątroby pacjent z analizowanej populacji poddawany jest innym niż wyżej wymienionym procedurom medycznym (radioterapii, hospitalizacji itp.)?	
	Jeżeli tak, proszę o podanie jakich łącznie ze wskazaniem składowych świadczeń medycznych rozliczanych u tych pacjentów oraz odsetka pacjentów u których dane procedury medyczne są rozliczane.	
A4.	Jaki jest średni okres oczekiwania na przeszczep wątroby wśród pacjentów z analizowanej populacji u których wystąpił rak wątroby?	
<b>Ostra niewydolność wątroby – procedury medyczne w trakcie oczekiwania na przeszczep wątroby</b>		
B1.	Czy wystąpienie ostrej niewydolności wątroby stanowi przeciwwskazanie do dalszego podawania leku Orfadin?	
B2.	Proszę o podanie <b>najczęstszych schematów leczenia</b> stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji z ostrą niewydolnością wątroby (w okresie oczekiwania na przeszczep wątroby).	
	W opisie schematów proszę o przedstawienie:	
	<b>A. substancji czynnej</b> lub nazwy handlowej leku	
	<b>B. dziennego dawkowania</b> lub dawkowania w cyklu	
	<b>C. średniego okresu</b> przeprowadzania wskazanego schematu leczenia	
	<b>D. odsetka</b> pacjentów, u których wskazany schemat leczenia jest stosowany (suma odsetków wszystkich wskazanych schematów leczenia powinna się sumować do 100%).	
B3.	Czy po rozpoznaniu ostrej niewydolności wątroby pacjent z analizowanej populacji poddawany jest innym niż wyżej wymienionym procedurom medycznym (hospitalizacji, dodatkowym badaniom diagnostycznym itp.)?	
	Jeżeli tak, proszę o podanie jakich łącznie ze wskazaniem składowych świadczeń medycznych rozliczanych u tych pacjentów oraz odsetka pacjentów u których dane procedury medyczne są rozliczane.	

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



<b>B4.</b>	Jaki jest średni okres oczekiwania na przeszczep wątroby wśród pacjentów z analizowanej populacji u których wystąpiła ostra niewydolność wątroby?	
<b>Przeszczep wątroby</b>		
<b>C1.</b>	Na jakich zasadach finansowany jest przeszczep wątroby przez płatnika publicznego w Polsce? Jaki jest średni koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby w Polsce (łącznie z hospitalizacją przebiegającą do 30 dnia po transplantacji)?	
<b>C2.</b>	U jakiego odsetka pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzany jest przeszczep zarówno wątroby jak i nerki?	
<b>C3.</b>	Na jakich zasadach finansowany jest przeszczep wątroby i nerki przez płatnika publicznego w Polsce? Jaki jest średni koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby i nerki w Polsce (łącznie z hospitalizacją przebiegającą do 30 dnia po transplantacji)?	
<b>C4.</b>	Proszę o podanie <b>najczęstszych schematów leczenia</b> stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji po przeszczepie wątroby. W opisie schematów proszę o przedstawienie:	
	<b>A. substancji czynnej</b> lub nazwy handlowej leku	
	<b>B. dziennego dawkowania</b> lub dawkowania w cyklu	
	<b>C. średniego okresu</b> przeprowadzania wskazanego schematu leczenia	
	<b>D. odsetka</b> pacjentów, u których wskazany schemat leczenia jest stosowany (suma odsetków wszystkich wskazanych schematów leczenia powinna się sumować do 100%).	
<b>C5.</b>	Jakie są koszty leczenia <b>odrzućcia</b> przeszczepu wśród pacjentów z analizowanej populacji? Proszę o podanie <b>składowych świadczeń medycznych (hospitalizacje, farmakoterapia itd.)</b> rozliczanych w przypadku wystąpienia odrzućcia przeszczepu. W opisie proszę o przedstawienie:	
	<b>A. substancji czynnej</b> lub nazwy handlowej leku w przypadku farmakoterapii;	
	<b>B. dziennego dawkowania</b> lub dawkowania w cyklu	
	<b>C. średniego okresu</b> przeprowadzania wskazanego schematu leczenia	
	<b>D. odsetka</b> pacjentów, u których wskazany schemat leczenia jest stosowany (suma odsetków wszystkich wskazanych schematów leczenia powinna się sumować do 100%).	
<b>C6.</b>	U jakiego odsetka pacjentów po przeszczepie wątroby występuje konieczność przeprowadzenia przeszczepu nerki?	
	Proszę o podanie odsetka pacjentów u których rocznie od przeszczepu wątroby zakwalifikowanych do przeszczepu nerki (wpisania na Listę oczekujących na przeszczep nerki).	
<b>C7.</b>	Czy wśród pacjentów po przeszczepie nerki stosowane są dodatkowe leki (inne niż wymienione w punkcie <b>C4.</b> )?	

	Jeżeli tak proszę o podanie dodatkowych schematów leczenia z uwzględnieniem:	
	<b>A. substancji czynnej</b> lub nazwy handlowej leku;	
	<b>B. dziennego dawkowania</b> lub dawkowania w cyklu	
	<b>C. średniego okresu</b> przeprowadzania wskazanego schematu leczenia	
	<b>D. odsetka</b> pacjentów, u których wskazany schemat leczenia jest stosowany (suma odsetków wszystkich wskazanych schematów leczenia powinna się sumować do 100%).	
<b>Dziękuję za wypełnienie kwestionariusza</b>		
<b>Dodatkowe pytania zadane po zakończeniu zasadniczego badania</b>		
Nr	Pytanie	Odpowiedź eksperta
Pani Profesor w związku z pojawieniem się nowego doniesienia dotyczącego skuteczności Orfadin (J. Larochelle, et al., Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec, Mol. Genet. Metab. (2012), doi:10.1016/j.ymgme.2012.05.022) proszę dodatkowo o odpowiedź na poniższe pytania:		
1	Jakie są składowe koszty hospitalizacji pacjenta u którego wystąpił kryzys neurologiczny wymagający hospitalizacji (koszt hospitalizacji, np. JGP, koszt dodatkowych świadczeń, dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, dodatkowej farmakoterapii przypisywanej po wypisie ze szpitala itp.)?	
2	Jakie są składowe koszty hospitalizacji pacjenta u którego wystąpiła ostra komplikacja HT-1 wymagająca hospitalizacji inna niż kryzys neurologiczny (koszt hospitalizacji, np. JGP, koszt dodatkowych świadczeń, dodatkowych wizyt ambulatoryjnych, dodatkowej farmakoterapii przypisywanej po wypisie ze szpitala itp.)? W przypadku braku informacji na temat wystąpienia zdarzeń o których mowa w pytaniu 1 i 2 wśród pacjentów stosujących Orfadin proszę o przedstawienie hipotetycznych składowych wskazanego kosztu.	
Dodatkowe pytania zadane po zakończeniu zasadniczego badania - aktualizacja wyników ankiety (grudzień 2012 roku):		
3	ile aktualnie jest pacjentów płci męskiej oraz sypiaj	
4	czy rozpoznano jakiegoś nowego pacjenta?	

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



Tabela 30. Kwestionariusz wykorzystany do zbierania informacji na temat przeszczepu wątroby.

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.		
Niniejszy kwestionariusz ma na celu identyfikację zasobów zużywanych oraz kosztów ponoszonych z perspektywy <b>płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)</b> i <b>pacjenta</b> w trakcie opieki nad pacjentami z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 (HT-1) <b>po przeprowadzonym przeszczepie wątroby</b> .		
Analiza dotyczy dwóch schematów postępowania z pacjentem z analizowanej populacji:		
· <b>podawania nityzynonu (Orfadin®) równocześnie z dietą ubogą w tyrozinę i fenyloalaninę</b> oraz		
· <b>samą dietę ograniczającą spożycie tyrozyny i fenyloalaniny (historyczna grupa kontrolna)</b> .		
Analizowaną populację stanowią <b>pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 (HT-1) u których przeprowadzono przeszczep wątroby</b> .		
<b>Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.</b>		
Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):		
<b>Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące <u>dalszego postępowania</u> z pacjentem, u którego w trakcie stosowania diety ubogiej w tyrozinę i fenyloalaninę z lub bez leku Orfadin wystąpiła konieczność przeprowadzenia przeszczepu wątroby.</b>		
<b>Proszę o podanie <u>wszystkich składowych</u> procedur medycznych pozwalających określić całkowity koszt leczenia analizowanych pacjentów z perspektywy płatnika publicznego i/ albo z perspektywy pacjenta.</b>		
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź respondenta</b>	
Jaki jest średni okres oczekiwania na przeszczep wątroby wśród pacjentów z HT-1? Czy można założyć, że jest on taki sam jak raportowany przez POLTRANSPLANT?		
<b>Przeszczep wątroby</b>		
<b>a1.</b>	Jaki jest koszt przeprowadzenia przeszczepu wątroby w Polsce (łącznie z hospitalizacją przebiegającą do 30 dnia po transplantacji) wśród dzieci i osobno wśród dorosłych pacjentów? Proszę o przedstawienie najbardziej aktualnych danych dotyczących tego kosztu.	
<b>a2.</b>	Proszę o podanie <b>najczęstszych schematów leczenia</b> stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji po przeszczepie wątroby. W opisie schematów proszę o przedstawienie: <b>A. substancji czynnej</b> lub nazwy handlowej leku <b>B. dziennego dawkowania</b> lub dawkowania w cyklu <b>C. średniego okresu</b> przeprowadzania wskazanego schematu leczenia lub wskazanie że przewlekłe,	



	<b>D. odsetka</b> pacjentów, u których wskazany schemat leczenia jest stosowany (suma odsetków wszystkich wskazanych schematów leczenia powinna się sumować do 100%).		
<b>a3.</b>	Proszę o podanie składowych kosztu monitorowania pacjenta z HT-1 po przeprowadzonym przeszczepie wątroby, tj. <b>jakie świadczenia medyczne</b> (hospitalizacje wg JGP, grupy wizyt ambulatoryjnych, świadczenia diagnostyczne odrębne rozliczane itd.), <b>jak często</b> i <b>u jakiego odsetka</b> pacjentów po przeszczepie wątroby są rozliczane.		
<b>A4.</b>	Jakie są koszty leczenia <b>utruty</b> przeszczepu wśród pacjentów z analizowanej populacji? Proszę o podanie <b>składowych świadczeń medycznych (hospitalizacje, farmakoterapia itd.)</b> rozliczanych w przypadku wystąpienia odrzucenia przeszczepu. W opisie proszę o przedstawienie: <b>A. substancji czynnej</b> lub nazwy handlowej leku w przypadku farmakoterapii; <b>B. dziennego dawkowania</b> lub dawkowania w cyklu <b>C. średniego okresu</b> przeprowadzania wskazanego schematu leczenia <b>D. odsetka</b> pacjentów, u których wskazany schemat leczenia jest stosowany (suma odsetków wszystkich wskazanych schematów leczenia powinna się sumować do 100%).		
<b>Dziękuję za wypełnienie kwestionariusza</b>			

Tabela 31. Kwestionariusz wykorzystany w badaniu aktualizacyjnym.

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.

Niniejszy kwestionariusz ma na celu identyfikację zasobów zużywanych oraz kosztów ponoszonych z perspektywy **płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia)** i **pacjenta** w trakcie opieki nad pacjentami z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ 1 (HT-1).

Analizowaną populację stanowią **pacjenci z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozydemii typ 1 (HT-1)**.

**Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.**

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):

1.	Ilu pacjentów z potwierdzoną diagnozą dziedzicznej tyrozynemii typ 1 żyje aktualnie w Polsce?	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów stosujących Orfadin w chwili obecnej</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów poddawanych wyłącznie diecie ubogiej w Tyr i Phe (bez leczenia nityzynonem)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Liczba pacjentów z HT-1 po przeprowadzonym przeszczepie wątroby</td> <td></td> </tr> </table>						Liczba pacjentów stosujących Orfadin w chwili obecnej			Liczba pacjentów poddawanych wyłącznie diecie ubogiej w Tyr i Phe (bez leczenia nityzynonem)			Liczba pacjentów z HT-1 po przeprowadzonym przeszczepie wątroby																																																									
Liczba pacjentów stosujących Orfadin w chwili obecnej																																																																							
Liczba pacjentów poddawanych wyłącznie diecie ubogiej w Tyr i Phe (bez leczenia nityzynonem)																																																																							
Liczba pacjentów z HT-1 po przeprowadzonym przeszczepie wątroby																																																																							
2.	Ilu pacjentów rozpoczęło a ilu zakończyło (niezależnie od powodu) stosowanie nityzynonu każdego roku w latach 2012 – 2015?	<table border="1"> <tr> <td>Rok</td> <td>Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie nityzynonem</td> <td>Liczba pacjentów zaprzestających stosowania nityzynonu</td> </tr> <tr> <td>2012</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2013</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2015 (do chwili obecnej)</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						Rok	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie nityzynonem	Liczba pacjentów zaprzestających stosowania nityzynonu	2012			2013			2014			2015 (do chwili obecnej)																																																			
Rok	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie nityzynonem	Liczba pacjentów zaprzestających stosowania nityzynonu																																																																					
2012																																																																							
2013																																																																							
2014																																																																							
2015 (do chwili obecnej)																																																																							
3.	<p>Jak często wydawany jest lek Orfadin pacjentom z analizowanej populacji?</p> <p>Czy w Pani Profesor opinii, wydawanie leku w programie lekowym będzie odbywało się z taką samą częstotliwością jak w chwili obecnej? Jeżeli nie, to jak często wydawany będzie Orfadin pacjentom w ramach programu lekowego w Pani opinii?</p>																																																																						
4.	Proszę o podanie podstawowej charakterystyki pacjentów stosujących nityzynon w chwili obecnej	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Nr</th> <th>Płeć (M/K)</th> <th>Data urodzenia</th> <th>Data rozpoczęcia leczenia nityzynonem</th> <th>Aktualna waga ciała (w kg)</th> <th>Aktualna dzienna dawka nityzynonu (mg/d)</th> <th>Wydawane preparaty Orfadin (2 mg, 5 mg i/ albo 10 mg)</th> <th>Średni, aktualny miesięczny koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla NFZ (dieta bez Tyr/Phe)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>3</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>5</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>7</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>						Nr	Płeć (M/K)	Data urodzenia	Data rozpoczęcia leczenia nityzynonem	Aktualna waga ciała (w kg)	Aktualna dzienna dawka nityzynonu (mg/d)	Wydawane preparaty Orfadin (2 mg, 5 mg i/ albo 10 mg)	Średni, aktualny miesięczny koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla NFZ (dieta bez Tyr/Phe)	1								2								3								4								5								6								7							
Nr	Płeć (M/K)	Data urodzenia	Data rozpoczęcia leczenia nityzynonem	Aktualna waga ciała (w kg)	Aktualna dzienna dawka nityzynonu (mg/d)	Wydawane preparaty Orfadin (2 mg, 5 mg i/ albo 10 mg)	Średni, aktualny miesięczny koszt środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego dla NFZ (dieta bez Tyr/Phe)																																																																
1																																																																							
2																																																																							
3																																																																							
4																																																																							
5																																																																							
6																																																																							
7																																																																							

		8							
		9							
		10							
		11							
		12							
		13							
		14							
		15							
		16							
		17							
		18							
		19							
		20							
5.	<p>Zgodnie z informacjami uzyskanym od Pani Profesor w 2012 roku, standardowa opieka nad pacjentami z analizowanej populacji uwzględnia przede okresowe pobyty pacjenta w szpitalu rozliczane w ramach grupy K28 („Wrodzone wady metaboliczne”). Czy wskazany sposób rozliczania koszu opieki nad pacjentami z HT-1 jest nadal praktykowany?</p> <p>Jeżeli nie, proszę o podanie aktualnego sposobu rozliczania pobytu pacjenta z HT-1 w szpitalu.</p>								
6.	<p>Realizacja programu lekowego dla Orfadin będzie związana z możliwością rozliczania świadczeń pobytowych w ramach dodatkowego Katalogu (rozliczane za liczbę osobodni), a świadczeń diagnostycznym w ramach ryczałtu rocznego za diagnostykę.</p> <p>W jakim stopniu Pani Profesor zdaniem ww. świadczenia zastąpią pobytu pacjentów z HT-1 w ramach grupy K28 (100% - brak rozliczania K28, wszystkie pobyty w ramach świadczeń związanych z realizacją programu; 0% - wszystkie pobyty rozliczane w ramach K28; brak wykazywania świadczeń pobytowych związanych z realizacją programu)?</p> <p>Czy zmiana sposobu rozliczania (jeżeli wystąpi, tj. odpowiedź na ww. pytanie &gt;0%) związana będzie ze zmianą długości pobytu pacjenta w szpitalu? Jeżeli tak, to średnio przez ile dni pacjent będzie hospitalizowany w ramach świadczeń związanych z realizacją programu?</p>								
7.	<p>Jaka w Pani Profesor opinii powinna być wartość ryczałtu za diagnostykę pacjentów z HT-1 włączonych do programu lekowego uwzględniającego stosowanie nityzynonu?</p> <p>W 2012 roku wskazała Pani wartość około 7 tys. PLN za rok.</p>								



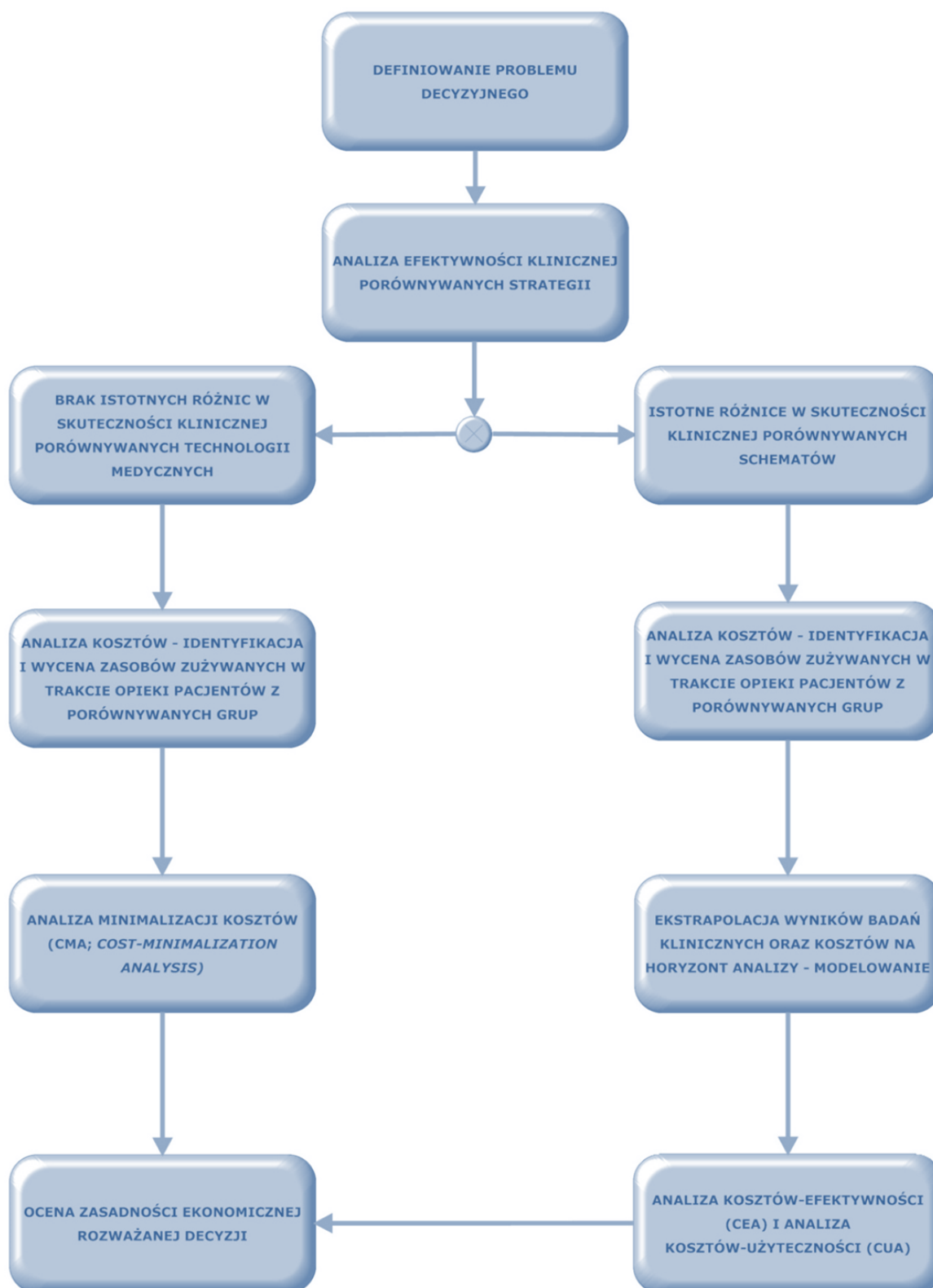
## 12.2. TECHNIKA ANALITYCZNA - SZCZEGÓŁY

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

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

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

Omówiony schemat procesu decyzyjnego przedstawiono poniżej.



Rysunek 4. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.

### 12.2.1. ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

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

### 12.3. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 32. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	-
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 marca 2018 r.)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.6.	Aktualny przegląd
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 3.6.2. i 6.2.	-
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdział 6.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Rozdział 4.1	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

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



Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
<b>pkt 1 lit b</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 4.1	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 4.1	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 4.1	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie 3.10	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	-	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1	-



Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
	technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	Nie dotyczy	-	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-

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



Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 3.6.4.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 4.2.	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 4.2.	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów

Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
§ 5. ust 10.	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 6.2	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.6.4	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??</li> </ul>	TAK	Rozdział 6.2.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.6.4.	-

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



Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
	poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?			
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 3.6.4.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 6.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 3.6.4.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 6.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.1.	Szczegółowe dane wejściowe przedstawiono w skróście dołączonym do opracowania
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany	TAK	Rozdział 2.	-

Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
	(uwzględniając elementy schematu PICO)?			
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2. i 2.3.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.5., 3.4. i 3.6.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.7.	Nie pominięto
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 3.6.4.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.6.4.	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.9., 4.2.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	-	-

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



Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1., 3.7.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	Nie uwzględniono perspektywy społecznej, przedstawiono uzasadnienie braku
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Rozdział 3.9.	Założono biorównoważność nityzynonu w postaci kapsułek i zawiesiny
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.6.4.	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.6.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 3.4., 3.6. i 3.7.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 3.4., 4.1	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów	TAK	Rozdział 3.5.	-

Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
	zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?			
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.9.	Założono biorównoważność nityzynonu w postaci kapsułek i zawiesiny
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2., 3.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.5.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.5., 3.6.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdział 2.5.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.6.	Nie zaobserwowano
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych	TAK	Rozdział 3.7.	-

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



Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
	uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?			
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.2.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdział 3.2.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8, 3.9.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 3.10.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	Nie dotyczy	-	Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.1.	Szczegółowe wyniki badania w skoroszycie dołączonym do opracowania
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	NIE	-	Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	Nie dotyczy	-	Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.	Wyniki analizy deterministycznej w postaci tabelarycznej
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	Nie dotyczy	-	Nie przeprowadzono analizy probabilistycznej
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-



Nr <sup>i</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>ii</sup>	Uwagi
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5., 7.	-

<sup>i</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ( Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTM; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTM z 2016 roku;

<sup>ii</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia