

Analiza Ekonomiczna

Replagal[®] (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów
z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Shire Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 kwietnia 2018 r.

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

Spis treści

| | |
|--|----|
| Wykaz skrótów..... | 6 |
| Streszczenie | 9 |
| ANALIZA EKONOMICZNA | 13 |
| 1 Cel analizy..... | 14 |
| 2 Problem decyzyjny..... | 14 |
| 2.1 Populacja | 14 |
| 2.2 Oceniana interwencja | 14 |
| 2.3 Komparatory | 15 |
| 2.4 Efekty zdrowotne..... | 17 |
| 2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Replagal i wnioskowane warunki objęcia refundacją..... | 17 |
| 3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych | 18 |
| 4 Metodyka analizy ekonomicznej | 29 |
| 4.1 Strategia analityczna | 29 |
| 4.2 Technika analityczna | 30 |
| 4.3 Ustawowa wysokość progu opłacalności | 31 |
| 4.4 Schemat modelu | 31 |
| 4.5 Perspektywa analizy..... | 33 |
| 4.6 Horyzont czasowy | 33 |
| 4.7 Długość cyklu modelu | 34 |
| 4.8 Dyskontowanie | 34 |
| 4.9 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu) | 35 |
| 4.9.1 Charakterystyka populacji docelowej..... | 35 |
| 4.9.2 Efektywność kliniczna | 37 |
| 4.9.2.1 Skuteczność kliniczna | 37 |
| 4.9.2.2 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia | 43 |
| 4.9.2.3 Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych..... | 44 |
| 4.9.2.4 Prawdopodobieństwo zgonu (populacja ogólna Polski)..... | 44 |

| | | |
|---------|---|-----|
| 4.9.2.5 | Współczynniki kalibrujące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (dopasowanie modelu względem oczekiwanej całkowitej długości życia pacjentów z chorobą Fabry'ego) | 46 |
| 4.9.3 | Użyteczności stanów zdrowia | 48 |
| 4.9.3.1 | Przegląd systematyczny użyteczności | 48 |
| 4.9.3.2 | Użyteczności przyjęte w modelu | 57 |
| 4.9.3.3 | Obniżenie użyteczności związane z drogą podania: infuzje dożylnie | 57 |
| 4.9.3.4 | Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych | 58 |
| 4.9.4 | Koszty jednostkowe | 60 |
| 4.9.4.1 | Koszt agalzydazy alfa | 60 |
| 4.9.4.2 | Koszt podania agalzydazy alfa | 60 |
| 4.9.4.3 | Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa | 61 |
| 4.9.4.4 | Koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego (BSC) | 63 |
| 4.9.4.5 | Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | 64 |
| 4.9.4.6 | Koszt jednostkowy powikłań | 67 |
| 4.10 | Walidacja modelu | 70 |
| 4.10.1 | Walidacja wewnętrzna modelu | 70 |
| 4.10.2 | Walidacja konwergencji | 74 |
| 4.10.3 | Walidacja zewnętrzna | 77 |
| 4.11 | Zestawienie parametrów modelu | 78 |
| 5 | Wyniki analizy ekonomicznej: agalzydaza alfa vs BSC | 85 |
| 5.1 | Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych | 85 |
| 5.2 | Wyniki analizy podstawowej | 87 |
| 5.3 | Analiza wrażliwości | 89 |
| 5.3.1 | Deterministyczna analiza wrażliwości | 89 |
| 5.3.1.1 | Wariant bez RSS | 89 |
| 5.3.1.2 | Wariant z RSS | 101 |
| 5.3.2 | Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) | 113 |
| 5.4 | Wyniki analizy progowej | 115 |
| 6 | Ograniczenia analizy | 121 |
| 7 | Dyskusja | 124 |

| | | |
|------|---|-----|
| 8 | Wnioski końcowe | 126 |
| 9 | Piśmiennictwo | 128 |
| 10 | Załączniki | 133 |
| 10.1 | Wkład autorów w opracowanie raportu | 133 |
| 10.2 | Przegląd polskich analiz kosztów leczenia choroby Fabry'ego | 134 |
| 10.3 | Zestawienie zapisów dotyczących monitorowania przebiegu leczenia w programach lekowych w chorobach ultrazadkich oraz w proponowanym programie leczenia choroby Fabry'ego agalzydazą alfa 135 | |
| 10.4 | Zestawienie minimalnych oraz maksymalnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości | 152 |
| 11 | Spis tabel | 166 |
| 12 | Spis wykresów | 169 |

Wykaz skrótów

| | |
|--------|--|
| AEs | Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>) |
| AKL | Analiza kliniczna |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| APD | Analiza Problemu Decyzyjnego |
| bd. | Brak danych |
| BIA | Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>) |
| BSC | Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i>) |
| CC | Powikłania sercowe (z ang. <i>Cardiac complications</i>) |
| CEA | Analiza efektywności kosztów (z ang. <i>Cost-effectiveness analysis</i>) |
| CEFD | Choroba Fabry'ego z manifestacją objawów (z ang. <i>Clinically evident Fabry disease</i>) |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | Przedział ufności (z ang. <i>Confidence interval</i>) |
| CUA | Analiza użyteczności kosztów (z ang. <i>Cost-utility analysis</i>) |
| CVA | Incydent mózgowo-naczyniowy (z ang. <i>Cerebrovascular accident</i>) |
| DDD | Definiowana dawka dobową (z ang. <i>Defined daily dose</i>) |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| EBM | <i>Evidence Based Medicine</i> |
| EMA | Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR | <i>European Public Assessment Report</i> |
| ERG | <i>Evidence Review Group</i> |
| ERT | enzymatyczna terapia zastępcza (ang. <i>Enzyme Replacement Therapy</i>) |
| ESRD | Schyłkowa niewydolność nerek (z ang. <i>End-stage renal disease</i>) |
| FD | choroba Fabry'ego (z ang. <i>Fabry Disease</i>) |
| FOS | <i>The Fabry Outcome Survey (FOS) is a European outcomes database which was established to collect data on the natural history of this little-known disease and to monitor the long-term efficacy and safety of enzyme replacement therapy (ERT) with agalsidase alfa.</i> |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HR | Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>) |
| HRQoL | Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health related quality of life</i>) |
| HTA | Ocena Technologii Medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| HUI | <i>Health Utility Index</i> |

| | |
|--------|---|
| ICER | Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) |
| ICUR | Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| IS | Istotne statystycznie |
| ITT | Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention to treat</i>) |
| JGP | Jednorodne Grupy Pacjentów |
| LY | Lata życia (z ang. <i>Life years</i>) |
| LYG | Zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>) |
| mln | milion, miliony |
| MRS | Krańcowa stopa substytucji (MRS, z ang. <i>Marginal rate of substitution</i>) |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| ND | Nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NS | Nieistotne statystycznie |
| OR | Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>) |
| PICO | Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, intervention, comparator, outcome</i>) |
| PKB | Produkt Krajowy Brutto |
| PL | Program lekowy |
| PPP | perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych |
| PPP+P | perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców |
| PSA | Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>) |
| QALY | Lata życia skorygowane o jakość życia (z ang. <i>Quality-adjusted Life Years</i>) |
| QUOROM | <i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i> |
| RCT | Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized controlled trial</i>) |
| RRR | Względna redukcja ryzyka (z ang. <i>Relative Risk Reduction</i>) |
| RSS | Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (z ang. <i>Standard error</i>) |
| SoC | Leczenie standardowe (z ang. <i>Standard of Treatment</i>) |
| TTO | Metoda handlowania czasem (z ang. <i>Time trade-off</i>) |
| tys. | tysiąc, tysiący |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych |
| VBA | <i>Visual Basic for Application</i> |

| | |
|-------|--|
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>) |
| YFEOD | Rok życia bez poważnego uszkodzenia narządów (z ang. <i>Years free of end-organ damage</i>) |

Streszczenie

Cel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Replagal® (agalzydaza alfa) w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego.

Metodyka

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów, w której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted Life Years*) w sytuacji zastąpienia komparatora przez interwencję.

Interwencją była terapią agalzydazą alfa. Natomiast komparatorem było najlepsze leczenie objawowe, tj. brak leczenia aktywnego nakierowanego na zahamowanie postępu choroby Fabry'ego.

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie analizy klinicznej (przeгляд systematyczny dowodów naukowych), w której oceniono skuteczność i bezpieczeństwo interwencji oraz technologii alternatywnych. Komparatory wybrano w oparciu o aktualną polską praktykę leczenia oraz badania kliniczne włączone do analizy klinicznej.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu choroby w horyzoncie dożywotnim, szacując w ten sposób koszty oraz wyniki zdrowotne generowane przez interwencję i komparator.

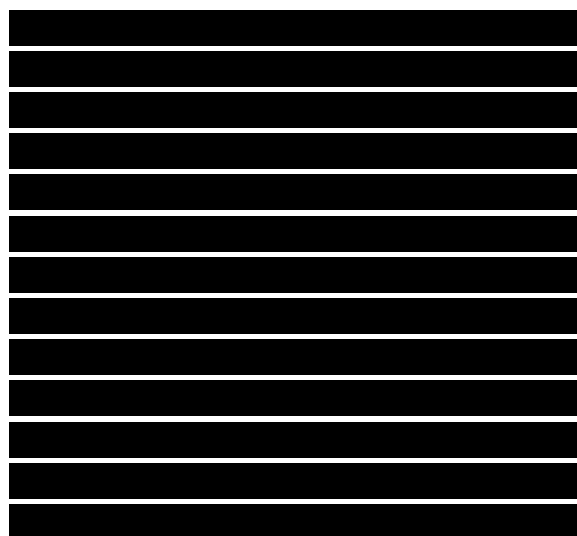
Przebieg życia został podzielony na stany chorobowe, które potencjalnie mogą wystąpić w przebiegu choroby. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu przyjęto w oparciu o dane z holenderskiego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego.

W ramach modelowania przebiegu choroby Fabry'ego zużycie zasobów przyjęto w oparciu o wyniki badań klinicznych oraz zagraniczne analizy kosztów.

Oszacowania kosztów przeprowadzono z dwóch perspektyw:

- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P);
- perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP).

W modelu przyjęto, że zmiana stanu modelu może wystąpić co 6 miesięcy (jest to długość cyklu modelu). Uwzględniono dyskontowanie: 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych w skali roku.



[REDACTED]

Koszty jednostkowe przyjęto w oparciu o polskie analizy kosztów, zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków realizacji świadczeń opieki zdrowotnej oraz w oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych.

Stanom modelu przypisano użyteczności stanów zdrowia chorobowego (odpowiadającą jakości życia). Użyteczności pochodziły z przeprowadzonego *de novo* przeglądu użyteczności.

Przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości, pozwalającą ocenić stabilność wyników analizy ekonomicznej,

- deterministyczną analizę wrażliwości, w której parametrom modelu przyporządkowano zakresy zmienności (minimum i maksimum);
- probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA), w której parametrom modelu przyporządkowano odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa.

Przeprowadzono ponadto analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Replagal, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (134 514 zł/QALY).

Obliczenia w analizie ekonomicznej przeprowadzono w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS) oraz w wariacie bez RSS.

Niniejszą analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
- Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016).

Wyniki

Analiza podstawowa

[REDACTED]

W zakresie lat życia zastosowanie agalzydazy alfa pozwala osiągnąć 31,80 lat życia niezdyktowanych (17,82 lat życia zdyskontowanych), podczas gdy najlepsze leczenie objawowe wiąże się z przeżyciem krótszym o ponad 7 lat życia nie-

zdyskontowanych (3 lata życia zdyskontowane). Zastosowanie agalzydazy alfa pozwala wydłużyć czas do wystąpienia manifestacji objawów choroby (CEFD) o 0,6 roku (0,39 roku zdyskontowanego) oraz wydłużyć czas bez wystąpienia powikłań (komplikacji sercowych – CC, schyłkowej niewydolności nerek – ESRD, udaru mózgu) o 4,2 roku (1,73 lat zdyskontowanych). Wyniki wskazują jednocześnie, że o ile już wystąpią powikłania wynikające z przebiegu choroby Fabry’ego (CEFD, ESRD, udar mózgu), to zastosowanie agalzydazy alfa spowalnia tempo progresji choroby i w konsekwencji – wydłuża czas życia w powyższych stanach.

W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), stosowanie agalzydazy alfa pozwala osiągnąć łącznie 24,11 QALY (13,53 QALY zdyskontowane), podczas gdy najlepsze leczenie objawowe generuje 18,59 QALY (11,21 QALY zdyskontowane), czyli mniej o 5,5 QALY (2,32 QALY zdyskontowane).



Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości – zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej – wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.

Do pięciu parametrów, których modyfikacja wartości skutkowała największym rozrzutem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość należały: współczynnik kalibrujący prawdopodobieństwa progresji dla BSC, średni wiek początkowy, współczynnik kalibrują-

cy prawdopodobieństwa progresji dla agalzydazy alfa, przyjęcie rozkładu powikłań wśród pacjentów rozpoczynających leczenie (CEFD, ESRD, CC, udar w proporcjach: po 25%)

Wnioski końcowe

Aktualnie nie jest w Polsce refundowana terapia pozwalająca zahamować tempo postępu choroby Fabry’ego. Wprowadzenie refundacji agalzydazy alfa zapewniłoby dostęp pacjentom do pierwszej skutecznej oraz bezpiecznej terapii. Według wyników modelowania przeprowadzonego w niniejszej analizie, zastosowanie agalzydazy alfa zamiast leczenia wyłącznie objawowego pozwala wydłużyć przeżycie chorych o ponad 7 lat niezdykontowanych (3 lata życia zdyskontowanych) oraz znacząco opóźnić czas do wystąpienia istotnych klinicznie powikłań choroby (CEFD, CC, ESRD, udar).

Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze, że w przypadku chorób ultrazadkich koszty uzyskania dodatkowego QALY są zwykle znacząco wyższe od przyjętych progów opłacalności, w związku z czym zasadne wydaje się zastosowanie w przypadku leków sierocych podejścia egalitarnego, tj. odejście od założenia jednako-owego progu opłacalności dla leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz dla leków stosowanych przy powszechnie występujących schorzeniach.

Finansowanie agalzydazy alfa w ramach wnioskowanego programu lekowego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych. Wprowadzenie programu z zastosowaniem produktu Replagal® wpłynie na wydłużenie przeżycia - zarówno całkowitego jak i skorygowanego o jakość – chorych, co jest jednym z priorytetów

zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania produktu leczniczego Replagal® (agalzydaza alfa) w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego w ramach programu lekowego finansowanego ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z art. 25 pkt. 14. lit. c tiret drugie Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) niniejsza analiza ekonomiczna jest załącznikiem wchodzącym w skład uzasadnienia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa).

2 Problem decyzyjny

2.1 Populacja

Niniejsza analiza ekonomiczna dotyczy pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A).

Szczegółową charakterystykę populacji z ujęciem kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, przeciwwskazań do stosowania enzymatycznej terapii zastępczej oraz kryteriów wyłączenia z programu opisano w analizie problemu decyzyjnego (*APD Replagal 2018, Replagal PL*).

2.2 Oceniana interwencja

Produkt leczniczy *Replagal*® zawiera ludzki enzym α galaktozydazę A (agalzydaza alfa) będący hydrolazą lizosomalną odpowiedzialną za metabolizm globotriaosyloceramidu (Gb3). Agalzydaza alfa doprowadza do odszczepienia końcowej reszty galaktozy od cząsteczki, powodując zmniejszenie gromadzenia się Gb3 w wielu typach komórek, w tym komórek śródbłonka i śródmiąższowych (*Replagal ChPL*).

Zalecany schemat dawkowania to 0,2 mg/kg masy ciała co drugi tydzień w postaci infuzji dożylnych trwającej 40 minut. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 r.ż. i obecnie nie można zdefiniować dawkowania w tej grupie chorych, gdyż nie oceniono bezpieczeństwa i skuteczności leku. Do tej pory nie określono również bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego *Replagal*® u dzieci w wieku od 0 do 6 lat. Podczas badań klinicznych przeprowadzonych u dzieci w wieku 7-18 lat, które otrzymywały produkt leczniczy *Replagal*® w dawce 0,2 mg/kg m.c., nie wystąpiły nieoczekiwane zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania (*ChPL Replagal*).

Komitet CHMP (z ang. *committee for medicinal products for human use*) uznał, że u pacjentów z chorobą Fabry'ego leczenie produktem leczniczym *Replagal*[®] może przynieść długoterminowe korzyści kliniczne. Stwierdzono, że korzyści ze stosowania leku przewyższają ryzyko i zalecono przyznanie pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu. Ze względu na rzadkie występowanie choroby i ograniczone informacje na temat leku w chwili oceny (2001 rok), produkt leczniczy *Replagal*[®] początkowo został zarejestrowany do stosowania w wyjątkowych okolicznościach. Po dostarczeniu dodatkowych wymaganych informacji, wyjątkowe okoliczności wygasły w 2015 roku (*EPAR Replagal 2015*).

W 2000 roku COMP (z ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*) wydała pozytywną opinię w sprawie uznania α -agalazydazy A jako leku sierociego, ponieważ w momencie składania wniosku, badania kliniczne nad chorobą Fabry'ego były w toku. W sierpniu 2011 roku α -agalazydaza A została wycofana z rejestru produktów sierocych (*COMP 2011*). W dniu 3 sierpnia 2001 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego *Replagal*[®] do obrotu, ważne w całej Unii Europejskiej (*EPAR Replagal 2015*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 02/04/2012*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 04/01/2010*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Obecnie żaden z leków stosowanych w ramach enzymatycznej terapii zastępczej we wnioskowanym wskazaniu nie jest finansowany ze środków publicznych. W Polsce, w ramach programu charytatywnego (finansowanego przez producenta), stosowany jest u wybranych pacjentów preparat agalazydazy β (*Fabrazyme*[®]) zarejestrowany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (*ChPL Fabrazyme 2017*). Nie jest on objęty finansowaniem ze środków publicznych.

Z przeprowadzonego przeglądu wytycznych klinicznych wynika, że stosowanie agalazydazy α i β jest zalecane w leczeniu choroby Fabry'ego u dorosłych mężczyzn z klasyczną postacią choroby, dorosłych

kobiet i dzieci z ciężkimi objawami w międzynarodowych, zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (*Australian Government Department of Health 2015, HAS 2010, ACMG 2011, EFWG 2015, NHS 2005, Kanadyjskie wytyczne leczenia choroby Fabry'ego 2016, Wytyczne Panelu Międzynarodowych Ekspertów 2016, ACP-ASIM 2003, Wytyczne Francuskiej Grupy Ekspertów ds. Choroby Fabry'ego 2007*). Nie odnaleziono polskich wytycznych klinicznych postępowania w leczeniu choroby Fabry'ego.

W leczeniu choroby Fabry'ego stosuje się także produkt migalastat (*Galafold®*), który w powyższej analizie nie został uznany jako komparator, ponieważ nie jest dostępny w Polsce. Lek wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją (*ChPL Galafold 2017*). Ogranicza to możliwość jego zastosowania tylko do pewnej podgrupy pacjentów, poza tym lek ten ma inny mechanizm działania w porównaniu do enzymatycznego leczenia zastępczego.

Biorąc pod uwagę brak refundacji w polskich warunkach jakiegokolwiek formy leczenia przyczynowego choroby Fabry'ego, jako podstawowy komparator należy wskazać leczenie objawowe (placebo w przypadku badań z grupą kontrolną i zaślepieniem), które będzie zależało od rodzaju i stopnia ciężkości pojawiających się w przebiegu choroby powikłań. Trudno tu jednoznacznie wskazać konkretne postępowanie, biorąc pod uwagę zróżnicowanie odnośnie wieku, w którym wystąpią powikłania, ich rodzaju i ciężkości oraz chorób współistniejących. Takie postępowanie objawowe może obejmować terapię przeciwbólową w neuropatii, jak również przewlekłą dializoterapię w skrajnej niewydolności nerek albo przeszczepienie serca w jego krańcowym przeroście.

Drugi lek stosowany w enzymatycznej terapii zastępczej – agalazydaza β (*Fabrazyme*, również nieobjęty w Polsce refundacją), o bardzo podobnym mechanizmie działania, w warunkach polskich nie może być uznany za komparator. Wynika to przede wszystkim z faktu, że nie jest to technologia finansowana ze środków publicznych i dlatego nie można określić jej kosztu z perspektywy płatnika publicznego. Ponadto, ze względu na przypuszczalnie bardzo wysokie koszty terapii i konieczność przewlekłego, wieloletniego jej stosowania samofinansowanie jej przez chorych wydaje się mało prawdopodobne. Zatem w tym przypadku trudno uznać tę technologię za dostępną w Polsce. Natomiast biorąc pod uwagę oczekiwane ograniczenia dostępnych danych klinicznych ze względu na rzadkość występowania ocenianego schorzenia, zróżnicowany przebieg choroby, mnogość rodzajów i ciężkości potencjalnych powikłań narządowych w zależności od podłoża genetycznego, płci i wieku ocenianej grupy pacjentów, należy oczekiwać, że ocena kliniczna będzie wymagała rozszerzenia ocenianych danych na ogólnie rozumianą enzymatyczną terapię zastępczą, obejmującą zastosowanie agalazydazy α i β , celem po-

twierdzenia zasadności takiego leczenia w chorobie Fabry'ego (wtedy kryteria włączenia badań dla leku Fabrazyme powinny obejmować także badania RCT umożliwiające ocenę tego leku versus placebo/brak leczenia przyczynowego oraz badania dotyczące ogólnie zastosowania ERT, obejmujące agalzydazę alfa i beta łącznie jako terapię, a bez rozróżniania wyników dla poszczególnych interwencji).

2.4 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi oraz polskimi wytycznymi HTA (*MZ 02/04/2012, AOTMiT 2016*), wynikami analizy ekonomicznej były koszty oraz wyniki zdrowotne wynikające ze stosowania porównywanych technologii medycznych:

- łączne koszty generowane w populacji docelowej w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta;
- łączne wyniki zdrowotne w horyzoncie dożywotnym w przeliczeniu na jednego uśrednionego pacjenta;
- łączna liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. Quality-Adjusted Life Years);
- łączna liczba lat życia (LY; ang. Life Years).

2.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Replagal i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Replagal (agalzydaza alfa) nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych (*MZ 26/02/2018*). Tabela 1 przedstawia wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu Replagal.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa).

| Warunek refundacji | Wnioskowane warunki objęcia refundacją |
|-------------------------------------|--|
| Nazwa handlowa produktu leczniczego | Replagal |
| Postać farmaceutyczna | Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji |
| Zawartość opakowania jednostkowego | 1 fiolka (szkło) |
| Zawartość substancji czynnej | Każda fiolka zawiera 3,5 mg agalzydazy alfa |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | Program lekowy |

| Warunek refundacji | Wnioskowane warunki objęcia refundacją |
|--|--|
| Wskazanie kliniczne* | Zgodnie z wnioskowanym projektem programu lekowego „Program leczenia choroby Fabry’ego agalazydazą alfa” |
| Cena zbytu netto ⁰ | [REDACTED] |
| Urzędowa cena zbytu ¹ | [REDACTED] |
| Cena hurtowa ² | [REDACTED] |
| Grupa limitowa ³ | [REDACTED] |
| DDD | [REDACTED] |
| Wysokość limitu finansowania | [REDACTED] |
| Poziom odpłatności ⁵ | [REDACTED] |
| Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) ⁵ | [REDACTED] |
| Kwota refundacji płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne | [REDACTED] |
| Instrument podziału ryzyka (RSS, ang. <i>risk sharing scheme</i>) | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w celu zgromadzenia informacji o technikach analitycznych zastosowanych do oszacowania opłacalności technologii medycznych stosowanych w chorobie Fabry’ego. Wyszukiwano również informacji o danych wejściowych oraz założeniach dotyczących modelowania przebiegu choroby.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library.

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu z wykorzystaniem przeglądarki internetowej *Google* (<https://www.google.pl/>).

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzono w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania charakteryzującą się wysoką czułością, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji ani języka. Tabele zawierające wyszukiwane hasła oraz wyniki dla poszczególnych kwerend przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|---|----------------|
| 1 | "Fabry Disease"[Title/Abstract] | 2 563 |
| 2 | "Fabry's Disease"[Title/Abstract] | 981 |
| 3 | "Anderson-Fabry Disease"[Title/Abstract] | 271 |
| 4 | "Fabry-Anderson disease"[Title/Abstract] | 7 |
| 5 | ((("Fabry Disease"[Title/Abstract]) OR "Fabry's Disease"[Title/Abstract]) OR "Anderson-Fabry Disease"[Title/Abstract]) OR "Fabry-Anderson disease"[Title/Abstract] | 3 495 |
| 6 | ((("cost-effectiveness"[tiab]) OR ("cost effectiveness"[tiab]) OR (CEA[tiab]) OR (ICER[tiab]) OR (LYG[tiab]) OR (QALY[tiab]) OR ("quality-adjusted life year"[tiab]) OR ("life-years gained"[tiab]) OR (cost-utility[tiab]) OR (CUA[tiab]) OR (ICUR[tiab]) OR (cost-benefit[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (CBA[tiab]) OR (Cost-minimization[tiab]) OR (CMA[tiab])) OR ((pharmacoeconomic*[tiab]) OR (pharmaco-economic*[tiab]) OR (budget*[tiab]) OR (BIA[tiab])) OR ((model*[tiab]) OR ("decision | 261 828 |

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|---|----------------|
| | tree[tiab] OR (deterministic[tiab] OR (probabilistic[tiab] OR (Markov[tiab] AND (simulation[tiab] OR (microsimulation[tiab] OR ("Monte Carlo"[tiab] OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab] OR ("willingness to pay"[tiab]))))) | |
| 7 | ((("Fabry Disease"[Title/Abstract] OR "Fabry's Disease"[Title/Abstract] OR "Anderson-Fabry Disease"[Title/Abstract] OR "Fabry-Anderson disease"[Title/Abstract])) AND (((("cost-effectiveness"[tiab] OR ("cost effectiveness"[tiab] OR (CEA[tiab] OR ICER[tiab] OR (LYG[tiab] OR (QALY[tiab] OR ("quality-adjusted life year"[tiab] OR ("life-years gained"[tiab] OR (cost-utility[tiab] OR (CUA[tiab] OR (ICUR[tiab] OR (cost-benefit[tiab] OR (CBA[tiab] OR (CBA[tiab] OR (Cost-minimization[tiab] OR (CMA[tiab] OR ((pharmacoeconomic*[tiab] OR (pharmacoeconomic*[tiab] OR (budget*[tiab] OR (BIA[tiab])) OR ((model*[tiab] OR ("decision tree"[tiab] OR (deterministic[tiab] OR (probabilistic[tiab] OR (Markov[tiab] AND (simulation[tiab] OR (microsimulation[tiab] OR ("Monte Carlo"[tiab] OR (DES[tiab])) OR ((willingness-to-pay[tiab] OR ("willingness to pay"[tiab])))))) | 21 |

Data wyszukiwania 18.04.2018 r.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier: analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|--|----------------|
| 1 | ('fabry disease':ab,ti OR 'fabry/s disease':ab,ti OR 'anderson-fabry disease':ab,ti OR 'fabry-anderson disease':ab,ti) AND [embase]/lim | 4 504 |
| 2 | ((economic*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR 'cost-effectiveness':ab,ti OR 'cost effectiveness':ab,ti OR cea:ab,ti OR icer:ab,ti OR lyg:ab,ti OR qaly:ab,ti OR 'quality-adjusted life year':ab,ti OR 'life-years gained':ab,ti OR 'cost utility':ab,ti OR cua:ab,ti OR icur:ab,ti OR 'cost benefit':ab,ti OR cba:ab,ti OR 'cost minimization':ab,ti OR cma:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR 'pharmaco economic*':ab,ti OR finance*:ab,ti OR budget*:ab,ti OR bia:ab,ti OR model*:ab,ti OR 'decision tree':ab,ti OR deterministic:ab,ti OR probabilistic:ab,ti OR markov:ab,ti) AND simulation:ab,ti OR microsimulation:ab,ti OR 'monte carlo':ab,ti OR des:ab,ti OR 'willingness to pay':ab,ti) AND [embase]/lim | 125 196 |
| 3 | #1 AND #2 | 10 |

Data wyszukiwania 18.04.2018 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library: analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego.

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|--|----------------|
| #1 | "Fabry Disease" or "Fabry's Disease" or "Anderson-Fabry Disease" or "Fabry-Anderson disease":ti,ab | 178 |
| #2 | "cost-effectiveness" or "cost effectiveness" or CEA or ICER or LYG or QALY or "quality-adjusted life year" or "life-years ga-ined" or cost-utility or CUA or ICUR or cost-benefit or CBA or CBA or Cost-minimization or CMA or pharmacoeconomic* or pharmaco-economic* or budget* or BIA or model* or "decision tree" or deterministic or probabilistic or Markov and simulation or microsimula- | 154 446 |

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|--|----------------|
| | tion or "Monte Carlo" or DES or willingness-to-pay or "willingness to pay":ti,ab | |
| #3 | (All Results (19); Cochrane Reviews (1); Other Reviews (1); Trials (15); Methods Studies (0); Technology Assessments (1); Economic Evaluations (1); Cochrane Groups (0)) | 19 |

Data wyszukiwania 18.04.2018 r.

Tabela 5. Strategia wyszukiwania z wykorzystaniem przeglądarki internetowej (Google): analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|---|----------------|
| #1 | Fabry disease, QALY, cost-effectiveness, ICUR, ICER | 1* |

Data wyszukiwania 18.04.2018 r. Sprawdzono pierwszych 50 adresów stron internetowych.

* adres: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/chapter/4-Evidence-submissions>, dostęp dnia 18.04.2018 r.

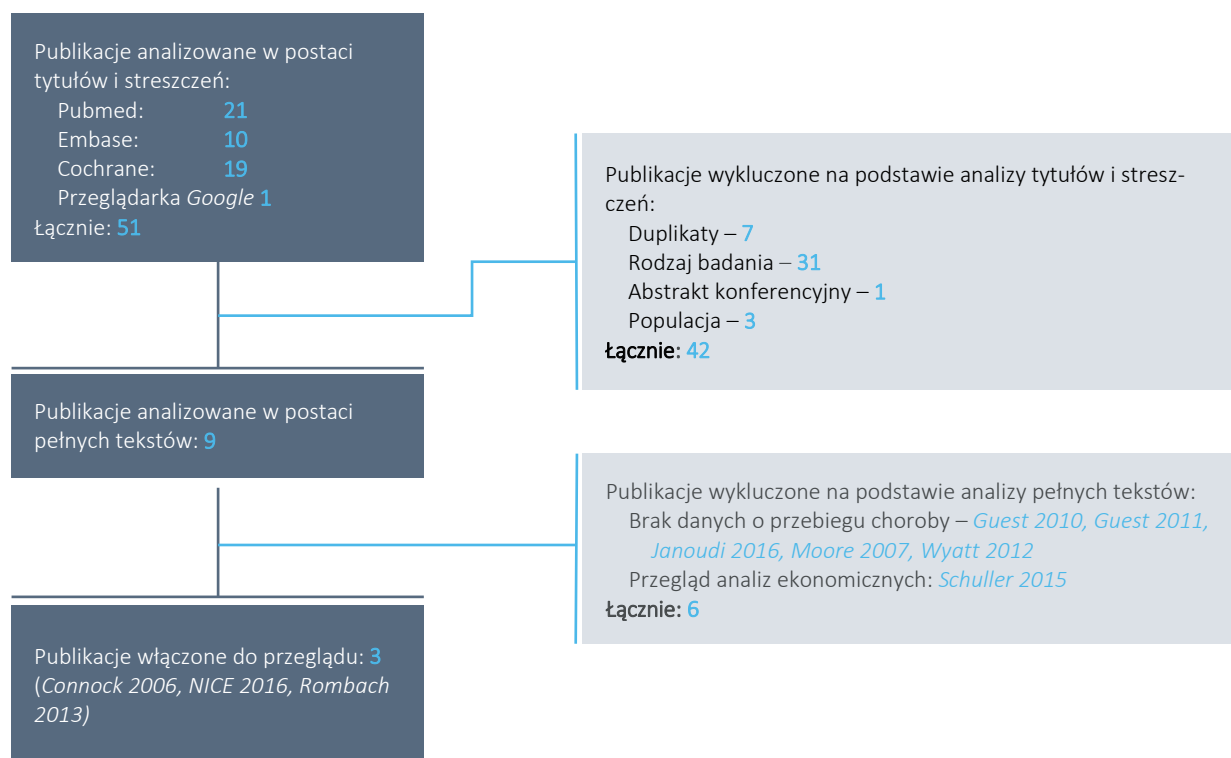
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz analizy ekonomiczne, opublikowane w postaci pełnych tekstów, przedstawiające ocenę ekonomiczną technologii medycznych stosowanych w leczeniu chorych na chorobę Fabry'ego. Tabela 6 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 6. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych: analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego

| Powód wykluczenia | Opis powodu wykluczenia |
|------------------------|---|
| Duplikat | Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach) |
| Rodzaj badania/analizy | Publikacje nie przedstawiające analizy ekonomicznej, tj. w których nie wyznaczono kosztu uzyskania dodatkowego roku życia lub dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (np. badania kliniczne, analizy kosztów, wytyczne leczenia) |
| Wskazanie kliniczne | Wskazanie inne niż choroba Fabry'ego |
| Interwencja | Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej |
| Modelowanie | Brak modelowania przebiegu choroby |

Wykres 1 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania: analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 51 rekordów potencjalnie zawierających wyniki analizy ekonomicznej w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego. Analizie pełnych tekstów poddano 9 publikacji, z których 3 ostatecznie włączono do wyników przeglądu (*Connock 2006, NICE 2016, Rombach 2013*). Wyniki niniejszego przeglądu systematycznego są zbieżne z wynikami przeglądu systematycznego oszacowań ekonomicznych dotyczących leków stosowanych w chorobach ultraradzkich (*Schuller 2015*). Do przeglądu *Schuller 2015* włączono 4 publikacje zawierające oszacowania ekonomiczne w zakresie leczenia choroby Fabry'ego (*Connock 2006, Moore 2007, Rombach 2013, Wyatt 2012*).

Publikację *Moore 2007* wyłączono z niniejszego przeglądu, gdyż nie zawierała danych o przebiegu choroby; głównym celem pracy *Moore 2007* nie było oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia ani kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, lecz analiza opłacalności stosowania ERT przy zakładanych arbitralnie kosztach.

Publikację *Wyatt 2012* wyłączono z niniejszej przeglądu, gdyż nie przedstawiono modelowania przebiegu terapii w zakresie wpływu na wyniki zdrowotne (QALY, LY). Autorzy publikacji *Wyatt 2012* obliczyli, że przy aktualnych rocznych kosztach ERT (£ 120 840 w populacji dorosłych; £ 89 199 w populacji

pediatrycznej), aby terapię ERT uznać za opłacalną w chorobie Fabry'ego (przy progu opłacalności wynoszącym £ 30 000 /QALY), stosowanie ERT w powinno wygenerować dodatkowe (w porównaniu z brakiem leczenia) wyniki zdrowotne w liczbie 4 QALY rocznie w populacji dorosłych oraz 3 QALY rocznie w populacji pediatrycznej.

Tabela 7 zestawia podstawowe informacje o analizach ekonomicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego.

Tabela 7. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych w chorobie Fabry'ego.

| Publikacja | Metodyka | Źródła danych klinicznych | Wyniki i wnioski |
|----------------------------|--|--|---|
| <p><i>Connock 2006</i></p> | <p>Cel: przegląd systematyczny dotyczący efektywności klinicznej oraz efektywności kosztów zastosowania ERT w chorobie Fabry'ego; przeprowadzenie własnej analizy efektywności kosztów.</p> <p>Populacja: mężczyźni z chorobą Fabry'ego</p> <p>Modelowanie; uwzględniono możliwość wystąpienia następujących objawów choroby Fabry'ego: niewydolność nerek, objawy sercowe, objawy naczyniowo-mózgowe, ból neuropatyczny, angiokeratoma, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia.</p> <p>Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia: nie podano informacji.</p> <p>Długość cyklu modelu: nie podano informacji (w opisie metodyki podano, że obliczono roczne prawdopodobieństwo wystąpienia objawów choroby, zatem najprawdopodobniej długość cyklu modelu wyniosła 1 rok).</p> <p>Korekta do połowy cyklu: brak informacji.</p> <p>Porównane technologie medyczne: ERT SoC (brak leczenia: monitorowanie, leczenie objawów choroby)</p> <p>Typ analizy: CUA</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Perspektywa: nie podano informacji.</p> <p>Horyzont: dożywotni (nie podano)</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.</p> | <p>Efektywność kliniczna:</p> <p>w populacji nieleczonej: prawdopodobieństwo wystąpienia objawów choroby Fabry'ego przyjęto w oparciu o opublikowane wyniki badań klinicznych;</p> <p>w populacji leczonej ERT: brak możliwości wystąpienia jakiegokolwiek objawu choroby (arbitralne założenia o idealnym wpływie terapii).</p> <p>oczekiwaną długość życia nielezonego chorego oszacowano na 54,8 lat życia (w oparciu o wyniki badań klinicznych dotyczących przeżycia po wystąpieniu objawów nerkowych z wykorzystaniem śmiertelności w populacji ogólnej).</p> <p>Użyteczności:</p> <p>w populacji nieleczonej: 0,6 ;średnia arytmetyczna z użyteczności (0,5 i 0,66) z publikacji odnalezionych w ramach własnego przeglądu: Hoffmann 2005, Miners 2002;</p> <p>w populacji leczonej ERT: na poziomie użyteczności z populacji ogólnej (dane dla Wielkiej Brytanii).</p> <p>Koszty: dane brytyjskie (opublikowane analizy kosztów; cenniki leków).</p> | <p>Wyniki przeglądu systematyczny dotyczących efektywności kosztów: nie odnaleziono opublikowanych analiz.</p> <p>Wyniki własnej analizy ekonomicznej</p> <p>Koszty: ERT: £ 2 572 122 SoC: £ 34 329,88 różnica: £ 2 537 792</p> <p>Efekty zdrowotne: ERT: 24,76 QALY SoC: 14,69 QALY różnica: 10,07 QALY ICUR = £ 252 112</p> |

| Publikacja | Metodyka | Źródła danych klinicznych | Wyniki i wnioski |
|------------|--|--|---|
| | Ocena niepewności: deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości. | | |
| NICE 2016 | <p>Cel: ocena analizy ekonomicznej dla leku migalastat złożonej przez wnioskodawcę; przeprowadzenie własnych obliczeń z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy z wprowadzeniem modyfikacji założeń.</p> <p>Populacja: pacjenci z chorobą Fabry'ego.</p> <p>Metodyka modelowania: model Markowa;</p> <p>uwzględniono następujące stany:</p> <p>ból neuropatyczny;</p> <p>choroba Fabry'ego z manifestacją objawów (CEFD, ang. clinically evident Fabry disease)</p> <p>ESRD (schyłkowa przewlekła choroba nerek);</p> <p>CC (powikłania sercowe);</p> <p>udar mózgu;</p> <p>ESRD + CC;</p> <p>ESRD + udar mózgu;</p> <p>CC + udar mózgu;</p> <p>ESRD + CC + udar mózgu;</p> <p>Zgon.</p> <p>Model skonstruowano w oprogramowaniu Microsoft Excel.</p> <p>Długość cyklu modelu: 1 rok.</p> <p>Korekta do połowy cyklu modelu: tak.</p> <p>Porównane technologie medyczne:</p> <p>migalastat</p> <p>ERT (agalzydaza alfa i agalzydaza beta)</p> | <p>Efektywność kliniczna:</p> <p>charakterystyka wyjściowa pacjentów na podstawie badania ATTRACT (NCT01218659); nieopublikowane w trakcie prac nad analizą wnioskodawcy);</p> <p>skuteczność dla migalastat i ERT na tym samym poziomie;</p> <p>prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami na podstawie danych holenderskich (Rombach 2013);</p> <p>śmiertelność populacji ogólnej według danych brytyjskich.</p> <p>Użyteczności:</p> <p>z publikacji Rombach 2013;</p> <p>uwzględniono obniżenie użyteczności wynikające z różnych dróg podania terapii ERT (infuzje aplikowane przez pielęgniarkę albo samodzielne aplikowanie leku przez chorego; Lloyd 2017);</p> <p>uwzględniono obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Koszty:</p> <p>odpowiadające stanom modelu, z uwzględnieniem badań diagnostycznych, opieki medycznej oraz leczenia powikłań związanych z chorobą Fa-</p> | <p>Wyniki analizy wnioskodawcy (zdyskontowane)</p> <p>Koszty:</p> <p>Migalastat: £ 4 024 050</p> <p>ERT: £ 2 755 377</p> <p>różnica: £ 1 268 674</p> <p>Efekty zdrowotne:</p> <p>Migalastat: 14,33 QALY; 19 LY;</p> <p>ERT: 13,36 QALY; 19 LY;</p> <p>różnica: 0,98 QALY; 0,0 LY</p> <p>ICUR = £ 1 294 565 (wartość nie podana w analizie NICE obliczony w oparciu o wyniki inkrementalne)</p> <p>Kluczowe uwagi NICE/ERG:</p> <p>prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami są stałe w czasie (identyczne w każdym roku życia), prowadzą do zawyżenia prognozowanego przeżycia, tj. są mniejsze od oczekiwanych;</p> <p>prawdopodobieństwo zgonu zostało zaniżone; należałoby uwzględnić śmiertelność wynikającą z poszczególnych powikłań zależną od wieku pacjentki/pacjenta;</p> <p>pełne przestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania migalastat (tj. przyjęcie 100% zalecanych dawek) wydaje się być zawyżone;</p> <p>użyteczności związane z drogą przyjmowania terapii są niepewne.</p> |

| Publikacja | Metodyka | Źródła danych klinicznych | Wyniki i wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------|--|--|---|------------------|------------------|------------|--|------------------|--|--|-----|---------|---------|-----|---------|---------|----------------|------------|---------|------------|------------|----------|------------|-----------|------------|---------|------------|------------|----------|------------|---------|------------|---------|------------|-------------|----------|------------|------------------|--------------------|--|--|------------------|--|--|-----|--------|---------|-----|--------|---------|----------------|--|--|--|--|--|--|-------|------|------|-----|------|------|-----|------|------|------|-----|------|------|-----|
| | <p>Typ analizy: koszty-konsekwencje</p> <p>Kraj: Wielka Brytania</p> <p>Perspektywa: płatnika (National Health Service, Personal Social Services; w analizie wrażliwości uwzględniono perspektywę społeczną.</p> <p>Horyzont: dożywotni (48 lat).</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.</p> <p>Ocena niepewności: deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości.</p> <p>Forma publikacji: analiza wnioskodawcy oraz ocena analizy wnioskodawcy.</p> | <p>bry'ego;</p> <p>uwzględniono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ERT.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Rombach 2013</i> | <p>Cel: przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów stosowania ERT w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego</p> <p>Populacja: pacjenci z chorobą Fabry'ego</p> <p>Metodyka modelowania: model Markowa; modelowano przeżycie chorego od momentu narodzin do zgonu; uwzględniono następujące stany:</p> <p>Brak objawów;</p> <p>Akroparestezja (ból neuropatyczny w kończynach);</p> <p>Objawy (dokładniej: objawy kliniczne i (lub) objawy przestępu lewej komory, przewlekłej choroby nerek lub zmiany w istocie białej);</p> <p>(ESRD) schyłkowa przewlekła choroba nerek; przewlekła choroba nerek etap 5; dializoterapia lub przeszczep nerki);</p> <p>(CC) powikłania sercowe (migotanie przedsionków,</p> | <p>Efektywność kliniczna:</p> <p>Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wyznaczono w oparciu o dane z holenderskiego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego (dane gromadzone od 1999 roku). Dane zostały poddane walidacji przez porównanie z wynikami opublikowanych badań i rejestrów; w walidacji wzięli również udział eksperci kliniczni.</p> <p>Uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej.</p> <p>Użyteczności: dane z holenderskiego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego; wartości estymowano z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D z zestawem użyteczności wyznaczonych</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Koszty</th> <th colspan="3">Dyskontowanie 4%</th> <th colspan="3">Dyskontowanie 0%</th> </tr> <tr> <th>ERT</th> <th>bez ERT</th> <th>Różnica</th> <th>ERT</th> <th>bez ERT</th> <th>Różnica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wszyscy chorzy</td> <td>€2 504 727</td> <td>€83 772</td> <td>€2 420 956</td> <td>€9 918 352</td> <td>€270 964</td> <td>€9.647 388</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni</td> <td>€2 433 824</td> <td>€85 305</td> <td>€2 348 519</td> <td>€9 615 920</td> <td>€272 892</td> <td>€9 343 028</td> </tr> <tr> <td>Kobiety</td> <td>€2 516 273</td> <td>€81 624</td> <td>€2 434 649</td> <td>€10 056 623</td> <td>€267 517</td> <td>€9 789 106</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wyniki zdrowotne</th> <th colspan="3">Dyskontowanie 1,5%</th> <th colspan="3">Dyskontowanie 0%</th> </tr> <tr> <th>ERT</th> <th>No ERT</th> <th>Różnica</th> <th>ERT</th> <th>No ERT</th> <th>Różnica</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wszyscy chorzy</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YFEOD</td> <td>36,9</td> <td>36,1</td> <td>0,7</td> <td>56,5</td> <td>55,0</td> <td>1,5</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>32,1</td> <td>31,3</td> <td>0,7</td> <td>50,2</td> <td>48,6</td> <td>1,6</td> </tr> </tbody> </table> | Koszty | Dyskontowanie 4% | | | Dyskontowanie 0% | | | ERT | bez ERT | Różnica | ERT | bez ERT | Różnica | Wszyscy chorzy | €2 504 727 | €83 772 | €2 420 956 | €9 918 352 | €270 964 | €9.647 388 | Mężczyźni | €2 433 824 | €85 305 | €2 348 519 | €9 615 920 | €272 892 | €9 343 028 | Kobiety | €2 516 273 | €81 624 | €2 434 649 | €10 056 623 | €267 517 | €9 789 106 | Wyniki zdrowotne | Dyskontowanie 1,5% | | | Dyskontowanie 0% | | | ERT | No ERT | Różnica | ERT | No ERT | Różnica | Wszyscy chorzy | | | | | | | YFEOD | 36,9 | 36,1 | 0,7 | 56,5 | 55,0 | 1,5 | QALY | 32,1 | 31,3 | 0,7 | 50,2 | 48,6 | 1,6 |
| Koszty | Dyskontowanie 4% | | | | Dyskontowanie 0% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ERT | bez ERT | Różnica | ERT | bez ERT | Różnica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wszyscy chorzy | €2 504 727 | €83 772 | €2 420 956 | €9 918 352 | €270 964 | €9.647 388 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mężczyźni | €2 433 824 | €85 305 | €2 348 519 | €9 615 920 | €272 892 | €9 343 028 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kobiety | €2 516 273 | €81 624 | €2 434 649 | €10 056 623 | €267 517 | €9 789 106 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wyniki zdrowotne | Dyskontowanie 1,5% | | | Dyskontowanie 0% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ERT | No ERT | Różnica | ERT | No ERT | Różnica | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wszyscy chorzy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| YFEOD | 36,9 | 36,1 | 0,7 | 56,5 | 55,0 | 1,5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QALY | 32,1 | 31,3 | 0,7 | 50,2 | 48,6 | 1,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Publikacja | Metodyka | Źródła danych klinicznych | Wyniki i wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|-----------|------|-----|--|--|--|--|-------|------|------|-----|------|------|-----|------|------|------|-----|------|------|-----|---------|--|--|--|--|--|--|-------|------|------|-----|------|------|-----|------|------|------|-----|------|------|-----|----------------------|--|---|----------------|--|--|---|------------|------------|----------------------------------|------------|------------|-----------|--|--|---|------------|------------|----------------------------------|------------|------------|---------|--|--|---|------------|------------|----------------------------------|------------|------------|
| | <p>wszelkie inne zaburzenia rytmu wymagające hospitalizacji, rozrusznik serca lub wszczepialny defibrylator serca, zawał mięśnia sercowego, przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnicy wieńcowej); (CVA) incydent mózgowo-naczyniowy (udar mózgu, zdiagnozowany przez neurologa); ESRD + CC; ESRD + CVA; CC + CVA; ESRD + CC + CVA; Zgon.</p> <p>Średni wiek w momencie rozpoczęcia leczenia: w zależności od stwierdzenia objawów choroby (średnio 40 rok życia).</p> <p>Model skonstruowano w oprogramowaniu Tree Age 3.5. Długość cyklu modelu: 1 rok.</p> <p>Korekta do połowy cyklu: nie podano informacji.</p> <p>Porównane technologie medyczne: ERT</p> <p>SoC (brak leczenia: monitorowanie, leczenie objawów choroby)</p> <p>Typ analizy: CUA; koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów (YFEOD, ang. „years free of end-organ damage”)</p> <p>Kraj: Holandia</p> <p>Perspektywa: nie podano szczegółowych informacji.</p> <p>Horyzont: dożywotni (max. 70 rok życia).</p> <p>Dyskontowanie: 4% dla kosztów i 1,5% wyników zdrowotnych (dodatkowo rozważano: 0% dla kosztów</p> | <p>metodą TTO.</p> <p>Wartości użyteczności wg stanów modelu:</p> <p>bez objawów (n=19) 0,874;</p> <p>Akroparestezja/objawy (n=55) 0,762;</p> <p>Pojedyncze powikłanie (n=18) 0,744;</p> <p>Powikłania wielorakie (n=5) 0,584;</p> <p>Łącznie (n=97) 0,772.</p> <p>Koszty:</p> <p>dane z holenderskiego rejestru pacjentów z chorobą Fabry’ego;</p> <p>zużycie zasobów związanych z hospitalizacjami przyjęto z danych AMC (The Academic Medical Center in Amsterdam); zużycie innych zasobów zostało oszacowane przez autorów analizy.</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mężczyźni</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>YFEOD</td> <td>36,2</td> <td>35,4</td> <td>0,8</td> <td>55,1</td> <td>53,5</td> <td>1,6</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>31,7</td> <td>30,9</td> <td>0,8</td> <td>49,5</td> <td>47,8</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>Kobiety</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>YFEOD</td> <td>37,7</td> <td>37,1</td> <td>0,6</td> <td>58,2</td> <td>56,9</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>QALY</td> <td>32,6</td> <td>31,9</td> <td>0,7</td> <td>51,1</td> <td>49,7</td> <td>1,4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Wyniki inkrementalne</th> <th>Dyskontowanie: 1,5% dla wyników zdrowotnych i 4% dla kosztów</th> <th>Dyskontowanie: 0% dla wyników zdrowotnych i kosztów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wszyscy chorzy</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów</td> <td>€3 318 239</td> <td>€6 560 885</td> </tr> <tr> <td>Koszt uzyskania dodatkowego QALY</td> <td>€3 282 252</td> <td>€6 065 529</td> </tr> <tr> <td>Mężczyźni</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów</td> <td>€2 982 022</td> <td>€5 917 091</td> </tr> <tr> <td>Koszt uzyskania dodatkowego QALY</td> <td>€2 947 380</td> <td>€5 451 797</td> </tr> <tr> <td>Kobiety</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów</td> <td>€3 797 767</td> <td>€7 527 013</td> </tr> <tr> <td>Koszt uzyskania dodatkowego QALY</td> <td>€3 742 702</td> <td>€6 955 612</td> </tr> </tbody> </table> | Mężczyźni | | | | | | | YFEOD | 36,2 | 35,4 | 0,8 | 55,1 | 53,5 | 1,6 | QALY | 31,7 | 30,9 | 0,8 | 49,5 | 47,8 | 1,7 | Kobiety | | | | | | | YFEOD | 37,7 | 37,1 | 0,6 | 58,2 | 56,9 | 1,3 | QALY | 32,6 | 31,9 | 0,7 | 51,1 | 49,7 | 1,4 | Wyniki inkrementalne | Dyskontowanie: 1,5% dla wyników zdrowotnych i 4% dla kosztów | Dyskontowanie: 0% dla wyników zdrowotnych i kosztów | Wszyscy chorzy | | | Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów | €3 318 239 | €6 560 885 | Koszt uzyskania dodatkowego QALY | €3 282 252 | €6 065 529 | Mężczyźni | | | Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów | €2 982 022 | €5 917 091 | Koszt uzyskania dodatkowego QALY | €2 947 380 | €5 451 797 | Kobiety | | | Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów | €3 797 767 | €7 527 013 | Koszt uzyskania dodatkowego QALY | €3 742 702 | €6 955 612 |
| Mężczyźni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| YFEOD | 36,2 | 35,4 | 0,8 | 55,1 | 53,5 | 1,6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QALY | 31,7 | 30,9 | 0,8 | 49,5 | 47,8 | 1,7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kobiety | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| YFEOD | 37,7 | 37,1 | 0,6 | 58,2 | 56,9 | 1,3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| QALY | 32,6 | 31,9 | 0,7 | 51,1 | 49,7 | 1,4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wyniki inkrementalne | Dyskontowanie: 1,5% dla wyników zdrowotnych i 4% dla kosztów | Dyskontowanie: 0% dla wyników zdrowotnych i kosztów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Wszyscy chorzy | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów | €3 318 239 | €6 560 885 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt uzyskania dodatkowego QALY | €3 282 252 | €6 065 529 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Mężczyźni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów | €2 982 022 | €5 917 091 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt uzyskania dodatkowego QALY | €2 947 380 | €5 451 797 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kobiety | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt uzyskania dodatkowego roku życia bez poważnego uszkodzenia narządów | €3 797 767 | €7 527 013 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt uzyskania dodatkowego QALY | €3 742 702 | €6 955 612 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Publikacja | Metodyka | Źródła danych klinicznych | Wyniki i wnioski |
|------------|--|---------------------------|------------------|
| | i wyników zdrowotnych) Ocena niepewności: deterministyczna i probabilistyczna analiza wrażliwości. | | |

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której poddano analizie wytyczne oraz praktykę kliniczną leczenia oraz wybrano komparator (*APD Replagal 2018*);
- analizy klinicznej, w której oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania agalzydazy alfa w porównaniu z komparatorem w oparciu o dowody naukowe najwyższej jakości (*AKL Replagal 2018*).

Niniejszą analizę oparto na analizie problemu decyzyjnego (wybór komparatorów) oraz analizie klinicznej (dane dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego wnioskodawcy. Model został przygotowany przez firmę *BresMed* (<http://www.bresmed.com/>). W modelu możliwe jest wprowadzenie danych specyficznych dla dowolnego kraju lub płatnika za świadczenia opieki medycznej.

Autorzy niniejszej analizy zaadaptowali model do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dla następujących parametrów:

- koszty jednostkowe i zużycie zasoby;
- stopy dyskontowe dla kosztów oraz wyników zdrowotnych;
- użyteczności (uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego użyteczności zdrowia, przeprowadzonego *de novo* przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej);
- skuteczność i bezpieczeństwo (uwzględniono wyniki analizy klinicznej).

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 02/04/2012*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016) analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Analiza podstawowa zawierała:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (agalzydaza alfa) oraz technologii opcjonalnej, z wyszczególnieniem:
 - oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
 - oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii;
- oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej, wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu choroby jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym. Przebieg życia identycznego uśrednionego pacjenta modelowano dwukrotnie:

- przy zastosowaniu agalzydazy alfa;
- przy zastosowaniu technologii opcjonalnej.

W zależności od zastosowanej technologii medycznej, tj. w sytuacji różnego wpływu zastosowanych technologii medycznych na ryzyko powikłań, modelowane przeżycia cechują się różnym przebiegiem.

Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności, w ramach której oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG, ang. *life years gained*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią.

W analizie klinicznej wykazano różnice w skuteczności pomiędzy agalzydazą alfa i komparatorem, wobec czego zasadne było przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono cenę zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego Replagal, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (134 514 zł/QALY).

4.3 Ustawowa wysokość progu opłacalności

Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 134 514 zł (obliczone jako: $3 \times 44\,838$ zł; *GUS 31/10/2017*).

4.4 Schemat modelu

Strukturę modelu stworzono w oparciu o opis modelu z analizy ekonomicznej dla migalastatu (*NICE 2016*), z nieznaczną modyfikacją w oparciu o wcześniejszy model z analizy ekonomicznej *Rombach 2013*. Struktura modelu została generalnie zaakceptowana przez ERG/NICE (*NICE 2016*), wobec czego zdecydowano o wykorzystaniu struktury modelu z niewielkimi poprawkami wskazanymi przez ERG jako czyniące model bardziej realistycznie oddającym przebieg choroby (wprowadzono możliwość jednoczesnego wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz udaru po uprzednim występowaniu jedynie powikłań sercowo-naczyniowych).

Choroba Fabry'ego jest postępującym schorzeniem, w którym symptomy mogą ulegać stałemu nasileniu przez całe życie pacjenta (*Mehta 2006*). Postępujący przebieg choroby Fabry'ego został odzwierciedlony w strukturze modelu, w którym założono, że pacjent może pozostać w danym stanie modelu, może przejść do stanu odpowiadającego objawom postępującej choroby albo może umrzeć. Wykres 2 przedstawia możliwe przechodzenie pomiędzy stanami; możliwe jest przechodzenie jedynie w kierunkach wyznaczonych strzałkami.

Wykres 2. Schemat modelu przebiegu życia pacjenta z chorobą Fabry'ego

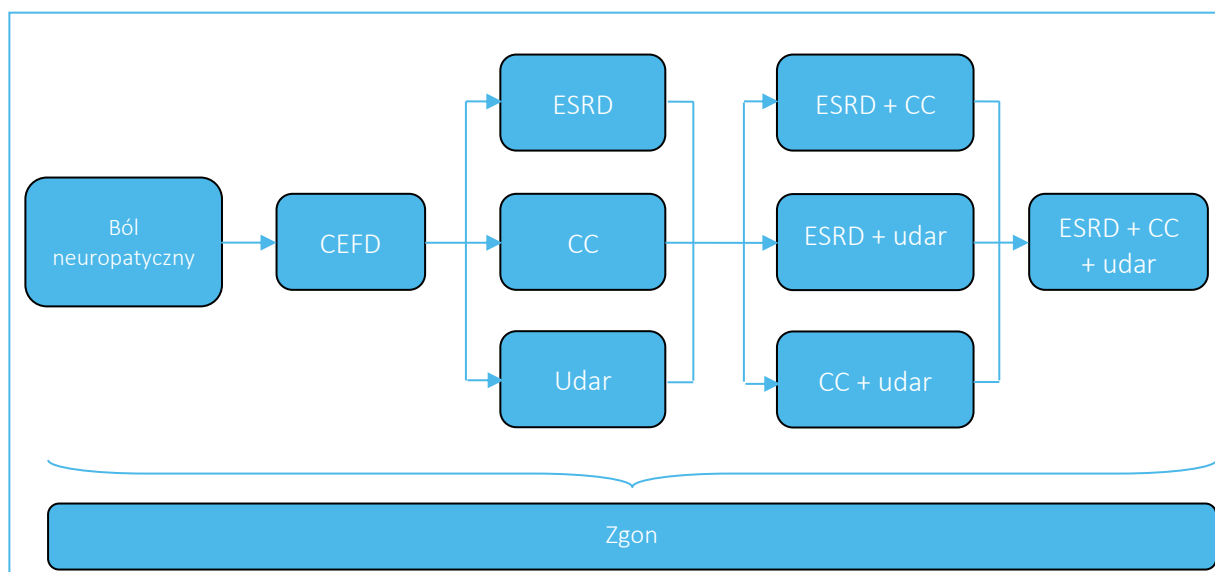


Tabela 8 przedstawia symptomy oraz powikłania związane z chorobą Fabry'ego wchodzące w skład poszczególnych stanów modelu. Do stanu zgon możliwe jest przejście z każdego innego stanu. Nie wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie od stanu „Ból neuropatyczny”, u części pacjentów diagnozowane są wyjściowo poważniejsze powikłania (np. powikłania sercowo-naczyniowe). Założenie to jest zgodne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego dotyczącego leczenia agalazydą- α pacjentów z chorobą Fabry'ego, wymagającymi wystąpienia co najmniej jednego z powikłań narządowych (powikłania nefrologiczne, sercowe, powikłania związane z układem pokarmowym lub ciężka obwodowa neuropatia).

Tabela 8. Objawy oraz powikłania związane z chorobą Fabry'ego wchodzące w skład poszczególnych stanów modelu.

| Stan modelu (bez powikłań wielorakich) | Symptomy / powikłania związane z chorobą Fabry'ego |
|---|--|
| Ból neuropatyczny | ból neuropatyczny |
| CEFD (kliniczne objawy choroby Fabry'ego ang. <i>Clinically evident Fabry disease</i>) | uszkodzenie substancji białej |
| | hipertrofia lewej komory |
| | przewlekła choroba nerek (stadia 1-4) |
| ESRD (schyłkowa niewydolność nerek ang. <i>End-stage renal disease</i>) | przewlekła choroba nerek (stadium 5) |
| CC | migotanie przedsionków |

| Stan modelu (bez powikłań wielorakich) | Symptomy / powikłania związane z chorobą Fabry'ego |
|---|--|
| (powikłania sercowe, ang. <i>Cardiac complications</i>) | zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji wszczepienie rozrusznika serca zawał serca przeszłona interwencja wieńcowa wszczepienie defibrylatora serca pomostowanie aortalno-wieńcowe |
| Udar mózgu | Udar mózgu |

Charakterystykę wyjściową pacjentów przedstawiono w rozdziale 4.9.1 (str. 35). Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami przedstawiono w rozdziale 4.9.2.1 (str. 39).

4.5 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) (PPP);
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) i pacjentów (PPP+P).

W przebiegu choroby Fabry'ego może dojść do poważanych powikłań (m.in. bóle neuropatyczne, zawał serca, udar, niewydolność nerek) generujących koszty z perspektywy społecznej (renty, utracona produktywność). Wobec powyższego – zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016 – dodatkowo przeprowadzono analizę z perspektywy społecznej.

4.6 Horyzont czasowy

Choroba Fabry'ego jest chorobą przewlekłą, wymagającą leczenia przez całe życie pacjenta. Wobec powyższego w modelu przyjęto horyzont dożywności, zgodny z wymaganiami minimalnymi (MZ 02/04/2012) oraz wytycznymi AOTMiT 2016. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu krótszych horyzontów czasowych.

4.7 Długość cyklu modelu

Przyjęto długość cyklu modelu na poziomie 6 miesięcy, co oznacza, że stan zdrowia pacjenta w modelu może zmienić się co 6 miesięcy.

W analizach ekonomicznych dotyczących leczenia pacjentów z chorobą Fabry'ego długość cyklu modelu przyjęto na poziomie 1 roku (*Connock 2006, NICE 2016, Rombach 2013*). Długość 12-miesięczna została skrytykowana przez ERG: stwierdzono, że w modelu o rocznej długości cyklu możliwe było wystąpienie tylko jednego powikłania w skali roku, podczas gdy w praktyce klinicznej możliwe jest wystąpienie wielu powikłań rocznie (*NICE 2016*). W związku z powyższym autorzy modelu globalnego założenie o rocznej długości cyklu modelu poddali walidacji klinicznej. Ekspertyza autorów modelu globalnego wskazała, że niezwykle rzadko zdarza się, aby osoba doznała kolejnego powikłania w odstępie krótszym niż 6 miesięcy od chwili wystąpienia poprzedniego powikłania. Przyjęto zatem, że 6-miesięczna długość cyklu będzie wiarygodnie odzwierciedlać częstotliwość możliwych zmian stanów chorobowych związanych z przebiegiem choroby Fabry'ego.

Zgodnie z Wytycznymi *AOTMiT 2016* w celu zwiększenia dokładności modelowanych kosztów oraz wyników zdrowotnych przyjęto korektę do połowy cyklu modelu. Korekta połowy cyklu pozwala przyjąć, że zmiany pomiędzy stanami modelu wystąpić mogą średnio w połowie długości cyklu modelu (a nie tylko co 6 miesięcy).

4.8 Dyskontowanie

Zgodnie z polskimi wytycznymi, w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości stóp dyskontowych (*AOTMiT 2016*).

4.9 Parametry modelu (dane wejściowe do modelu)

4.9.1 Charakterystyka populacji docelowej

Średni wiek pacjenta rozpoczynającego leczenie w warunkach polskich wyznaczono w oparciu o oszacowania przeprowadzone w analizie wpływu na budżet (*Replagal BIA 2018*). W analizie *Replagal BIA 2018* oszacowano liczbę pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego dla produktu leczniczego Replagal, z podziałem na grupy wiekowe z uwzględnieniem zakresu wieku określonym w kryteriach włączenia do programu (chorzy od 7. roku życia). Tabela 9 zawiera oszacowanie średniego wieku pacjenta rozpoczynającego leczenie w ramach programu lekowego dla produktu leczniczego Replagal. Średni wiek w roku rozpoczęcia leczenia oszacowano na 36 lat.

Tabela 9. Oszacowanie średniego wieku pacjenta rozpoczynającego leczenie w ramach programu lekowego dla produktu leczniczego Replagal.

| Kategorie wieku | Liczba pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego w 2019 roku | | Średni wiek w danej grupie wiekowej | Łączna liczba pacjentów w danej grupie wiekowej | Udział pacjentów z danej grupy wiekowej w populacji łącznej |
|-------------------|---|-----------|-------------------------------------|---|---|
| | Kobiety | Mężczyźni | | | |
| ≥ 7- < 10 r. ż. | 1 | 0 | 9 | 1 | 0,017078 |
| ≥ 10- < 20 r. ż. | 5 | 5 | 15 | 10 | 0,155351 |
| ≥ 20 - < 30 r. ż. | 6 | 7 | 25 | 13 | 0,192094 |
| ≥30- < 40 r. ż. | 9 | 8 | 35 | 16 | 0,246117 |
| ≥ 40- < 50 r. ż. | 6 | 8 | 45 | 14 | 0,21377 |
| ≥ 50 r. ż. | 7 | 5 | 60 | 12 | 0,175589 |
| łącznie | 34 | 32 | | 66 | 36 lat * |

* średni ważony wiek, ważony udziałem pacjentów z danej grupy wiekowej w populacji łącznej.

Średnią masę ciała przyjęto w oparciu o charakterystykę populacji włączonej do badania ATTRACT (wartości wykorzystane w analizie *NICE 2016*). Nie odnaleziono polskich danych.

Odsetek kobiet przyjęto w oparciu o polskie dane informujące o statystykach prowadzonych przez Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego (dane polskie) *Fabrazyme AWA 2013* (str. 12 AWA).

Odsetek pacjentów z komplikacjami przyjęto w oparciu o charakterystykę uwzględnioną w pracy *NICE 2016*.

Tabela 10 przedstawia charakterystykę wyjściową przyjętą w modelu.

Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu

| | Wartość wyjściowa | Źródło danych |
|--|-------------------|---|
| Średni wiek w roku rozpoczęcia terapia z zastosowaniem ERT | 36 r.ż. | <i>Replagal BIA 2018</i> |
| Średnia masa ciała | 74,1 kg | ATTRACT (za analizą <i>NICE 2016</i>) |
| Odsetek kobiet | 56% | <i>Fabrazyme AWA 2013</i> (opinia eksperta, str. 12 AWA) |
| Odsetek pacjentów z komplikacjami | | |
| Ból neuropatyczny | 15,30% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> |
| CEFD | 60,00% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> |
| ESRD | 0,00% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> |
| CC | 18,10% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> |
| Udar | 6,60% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> (w pracy <i>NICE 2016</i> podano wartość 6,7%, jednak przy tej wartości suma odsetków przekroczyła 100%, wobec powyższego w niniejszej analizie przyjęto wartość 6,6%, zapewniającą sumowanie się odsetków do 100%) |
| ESRD + CC | 0,00% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> |
| CC + udar | 0,00% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> |
| ESRD + udar | 0,00% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> |
| ESRD + CC + udar | 0,00% | <i>NICE 2016 (za ENG 2007)</i> |

Analizę przeprowadzono zatem dla kohorty pacjentów o charakterystyce wyjściowej odpowiadającej „przeciętnemu” pacjentowi włączonemu do programu. Przyjęcie wyjściowego wieku chorych na poziomie 36 lat nie oznacza jednak w szczególności, że populacja modelu obejmuje wyłącznie pacjentów dorosłych, gdyż średni wiek pacjenta pochodzi z rozkładu populacji od 7. roku życia. Wyniki analizy można zatem traktować jako wspólne dla łącznej populacji docelowej programu (w wieku od 7. do 75. roku życia).

4.9.2 Efektywność kliniczna

4.9.2.1 Skuteczność kliniczna

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały zaczerpnięte z publikacji *Rombach 2013* (dane te zostały również wykorzystano w analizie ekonomicznej dla migalastatu; *NICE 2016*). W analizie ekonomicznej *Rombach 2013* wykorzystano dane z holenderskiego rejestru pacjentek i pacjentów z chorobą Fabry'ego. Prawdopodobieństwa zostały zróżnicowane względem płci (kobiety/mężczyźni) oraz statusu terapii (chorzy leczeni z zastosowaniem ERT / chorzy nie leczeni z wykorzystaniem ERT).

Dane z rejestru holenderskiego objęły historię przebiegu choroby z kohorty 116 dorosłych i 26 dzieci z chorobą Fabry'ego. Leczenie z zastosowaniem ERT rozpoczęto u 75 chorych. Dane dotyczące wystąpienia progresji uzyskano z kart historii pacjentów, rozróżniając czy progresja wystąpiła w trakcie leczenia z zastosowaniem ERT czy w okresie bez terapii ERT. Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczącą chorych nie leczonych, w celu estymacji ryzyka progresji przy braku ERT wykorzystano dane dotyczące progresji u pacjentów nieleczonych w okresie poprzedzającym wprowadzenie ERT; jednocześnie założono, że wprowadzenie ERT ogranicza postęp choroby. W następnym kroku wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami; na podstawie tych krzywych wyznaczono roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami, przyjmując, że prawdopodobieństwa są stałe w czasie (tj. nie zmieniają się wraz ze starzeniem się chorego).

W celu wyznaczenia wpływu zastosowania ERT na przebieg choroby, obliczono medianę czasu leczenia z zastosowaniem ERT w każdym stanie chorobowym oraz iloraz szans (OR, ang. *odds ratio*), odpowiadający tej medianie. Obliczony iloraz szans posłużył wyznaczeniu redukcji ryzyka (RRR, ang. *relative risk reduction*). Prawdopodobieństwo roczne wystąpienia danego zdarzenia w przypadku stosowania ERT zostało obliczone jako roczne prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia u chorego nieleczonego pomnożone przez wartość $(1 - RRR)$.

Poniższe tabele (Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14) przedstawiają przyjęte w modelu roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami.

Prawdopodobieństwa roczne zostały w modelu przeliczone na prawdopodobieństwa 6-miesięczne (odpowiadające długości cyklu modelu) zgodnie z przekształceniem:

Równanie 1. Formuła matematyczna przeliczająca prawdopodobieństwo 12-miesięczne na prawdopodobieństwo 6-miesięczne.

$$p_{6\text{-miesięczne}} = 1 - \exp \left(- \left(- \left(\ln (1 - p_{12\text{-miesięczne}}) \right) / 12 \right) * 6 \right)$$

Tabela 11. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu: mężczyźni poddani leczeniu.

| Przejście ze stanu ↓ do stanu → | Ból neuropatyczny | CEFD | ESRD | CC | Udar | ESRD + CC | CC + udar | ESRD + udar | ESRD + CC + udar | Zgon |
|------------------------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|-------------|------------------|-------|
| Ból neuropatyczny | 0,928 | 0,071 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 |
| CEFD | 0,000 | 0,986 | 0,002 | 0,009 | 0,003 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 |
| ESRD | 0,000 | 0,000 | 0,974 | 0,000 | 0,000 | 0,009 | 0,000 | 0,006 | 0,000 | 0,011 |
| CC | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,974 | 0,000 | 0,005 | 0,008 | 0,000 | 0,000 | 0,013 |
| Udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,974 | 0,000 | 0,009 | 0,005 | 0,000 | 0,012 |
| ESRD + CC | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,000 | 0,000 | 0,138 | 0,407 |
| CC + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,000 | 0,138 | 0,407 |
| ESRD + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,138 | 0,407 |
| ESRD + CC + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,593 | 0,407 |

Skróty: CC, komplikacje sercowe (ang. *Cardiac complications*); CEFD, kliniczne objawy choroby Fabry'ego (ang. *Clinically evident Fabry disease*); ESRD, schyłkowa niewydolność nerek (ang. *End-stage renal disease*).

Tabela 12. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu: mężczyźni nie poddani leczeniu.

| Przejście ze stanu ↓ do stanu → | Ból neuropatyczny | CEFD | ESRD | CC | Udar | ESRD + CC | CC + udar | ESRD + udar | ESRD + CC + udar | Zgon |
|------------------------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|-------------|------------------|-------|
| Ból neuropatyczny | 0,928 | 0,071 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 |
| CEFD | 0,000 | 0,984 | 0,002 | 0,010 | 0,003 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 |
| ESRD | 0,000 | 0,000 | 0,960 | 0,000 | 0,000 | 0,013 | 0,000 | 0,010 | 0,000 | 0,017 |
| CC | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,960 | 0,000 | 0,008 | 0,012 | 0,000 | 0,000 | 0,021 |
| Udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,966 | 0,000 | 0,015 | 0,001 | 0,000 | 0,019 |
| ESRD + CC | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,000 | 0,000 | 0,138 | 0,407 |
| CC + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,000 | 0,138 | 0,407 |
| ESRD + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,138 | 0,407 |
| ESRD + CC + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,593 | 0,407 |

Skróty: CC, komplikacje sercowe (ang. *Cardiac complications*); CEFD, kliniczne objawy choroby Fabry'ego (ang. *Clinically evident Fabry disease*); ESRD, schyłkowa niewydolność nerek (ang. *End-stage renal disease*).

Tabela 13. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu: kobiety poddane leczeniu.

| Przejście ze stanu ↓ do stanu → | Ból neuropatyczny | CEFD | ESRD | CC | Udar | ESRD + CC | CC + udar | ESRD + udar | ESRD + CC + udar | Zgon |
|------------------------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|-------------|------------------|-------|
| Ból neuropatyczny | 0,888 | 0,102 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,010 |
| CEFD | 0,000 | 0,989 | 0,002 | 0,006 | 0,002 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 |
| ESRD | 0,000 | 0,000 | 0,974 | 0,000 | 0,000 | 0,009 | 0,000 | 0,006 | 0,000 | 0,011 |
| CC | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,974 | 0,000 | 0,005 | 0,008 | 0,000 | 0,000 | 0,013 |
| Udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,974 | 0,000 | 0,009 | 0,005 | 0,000 | 0,012 |
| ESRD + CC | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,000 | 0,000 | 0,138 | 0,407 |
| CC + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,000 | 0,138 | 0,407 |
| ESRD + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,138 | 0,407 |
| ESRD + CC + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,593 | 0,407 |

Skróty: CC, komplikacje sercowe (ang. *Cardiac complications*); CEFD, kliniczne objawy choroby Fabry'ego (ang. *Clinically evident Fabry disease*); ESRD, schyłkowa niewydolność nerek (ang. *End-stage renal disease*).

Tabela 14. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu: kobiety nie poddane leczeniu.

| Przejście ze stanu ↓ do stanu → | Ból neuropatyczny | CEFD | ESRD | CC | Udar | ESRD + CC | CC + udar | ESRD + udar | ESRD + CC + udar | Zgon |
|------------------------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|-------------|------------------|-------|
| Ból neuropatyczny | 0,888 | 0,102 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,010 |
| CEFD | 0,000 | 0,988 | 0,002 | 0,007 | 0,003 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 |
| ESRD | 0,000 | 0,000 | 0,960 | 0,000 | 0,000 | 0,013 | 0,000 | 0,010 | 0,000 | 0,017 |
| CC | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,960 | 0,000 | 0,008 | 0,012 | 0,000 | 0,000 | 0,021 |
| Udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,966 | 0,000 | 0,015 | 0,001 | 0,000 | 0,019 |
| ESRD + CC | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,000 | 0,000 | 0,138 | 0,407 |
| CC + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,000 | 0,138 | 0,407 |
| ESRD + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,455 | 0,138 | 0,407 |
| ESRD + CC + udar | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,593 | 0,407 |

Skróty: CC, komplikacje sercowe (ang. *Cardiac complications*); CEFD, kliniczne objawy choroby Fabry'ego (ang. *Clinically evident Fabry disease*); ESRD, schyłkowa niewydolność nerek (ang. *End-stage renal disease*).

4.9.2.2 Prawdopodobieństwo przerwania leczenia

W modelu uwzględniono możliwość przerwania leczenia z zastosowaniem ERT (Tabela 15).

Tabela 15. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z zastosowaniem ERT.

| | Wartość przyjęta w modelu | Źródło danych / komentarz |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Prawdopodobieństwo roczne przerwania leczenia z zastosowaniem ERT | 0,05% | NICE 2016 |

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z zastosowaniem ERT przyjęto na poziomie 0,05% w skali roku. Po przerwaniu leczenia pacjenci poddani zostają najlepszemu leczeniu objawowemu (BSC). W modelu prawdopodobieństwo progresji choroby po przerwaniu leczenia ustalone jest na poziomie prawdopodobieństwa dla chorych nie leczonych z zastosowaniem ERT.

Uwzględnienie w modelu ryzyka zakończenia leczenia jest zgodne z projektem wnioskowanego programu lekowego, w którym określono szereg kryteriów zakończenia leczenia:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Brak współpracy pacjenta w systematycznym prowadzeniu leczenia (<75% zaplanowanych infuzji lub <75% wyznaczonych wizyt w ciągu 6 miesięcy)
- Wystąpienie u pacjenta schyłkowej niewydolności nerek bez możliwości przeszczepienia nerki
- Wystąpienie u pacjenta zaawansowanej niewydolności serca (NYHA IV) bez możliwości przeszczepienia serca
- Rozwój ciężkich zaburzeń poznawczych (pacjent w pełni zależny od osób trzecich) lub wzrost punktacji w skali mRS >4
- nieskuteczność leczenia (brak poprawy w skali bólu VAS) po 12 miesiącach terapii, jeśli jedyną przyczyną jej prowadzenia jest ból neuropatyczny.

Ze względu na trudność w oszacowaniu ryzyka zakończenia leczenia z każdej z przyczyn oddzielnie, uznano za racjonalne wykorzystanie ryzyka zakończenia leczenia ERT z dowolnej przyczyny, oszacowanego na podstawie badań RCT oraz opinii ekspertów i zaakceptowanego przez NICE w ramach oceny zasadności finansowania migalastatu w Anglii i Walii (NICE 2016).

Zakończenie leczenia w programie lekowym z powodu braku skuteczności może nastąpić – zgodnie z częstotliwością oceny skuteczności określonej w projekcie programu – po pierwszych 6 miesiącach leczenia a następnie co 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Odstawienie ERT z innych przyczyn (np.

wystąpienia powikłań) może nastąpić w dowolnym momencie leczenia. W związku z powyższym uwzględnienie w modelu ryzyka przerwania leczenia w każdym 6-miesięcznym cyklu modelu jest spójne z kryteriami wnioskowanego programu. Założenie jednakowego prawdopodobieństwa przerwania leczenia w każdym 6-miesięcznym cyklu modelu stanowi pewne uproszczenie analizy (co wynika z faktu, że długookresowa ocena skuteczności i tolerancji terapii następuje co 12 miesięcy), jednak oczekiwany wpływ tego założenia na wyniki analizy wydaje się niewielki.

4.9.2.3 Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych zostały zaczerpnięte z badania ATTRACT (badanie RCT z porównaniem migalastat vs ERT), przytoczone w analizie *NICE 2016*. W analizie *NICE 2016* uwzględniono zdarzenia niepożądane występujące najczęściej. Autorzy analizy ekonomicznej ocenionej przez NICE/ERG podali roczne prawdopodobieństwo wystąpienia danego zdarzenia niepożądanego oraz średnią liczbę dni trwania poszczególnych zdarzeń. Dane roczne uwzględnione w analizie ekonomicznej przedstawia Tabela 16.

Tabela 16. Prawdopodobieństwo roczne wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

| Zdarzenie niepożądane | Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia: ERT | Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia: BSC | Liczba dni trwania zdarzenia niepożądanego |
|------------------------------------|--|--|--|
| Ból głowy | 18,80% | 0% | 1 |
| Grypa | 14,90% | 0% | 5 |
| Duszność | 7,40% | 0% | 3 |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 3,70% | 0% | 3 |
| Zakażenie dróg moczowych | 3,70% | 0% | 2 |
| Nieżyt żołądka | 7,40% | 0% | 3 |

Wystąpienie zdarzenia niepożądanego skutkuje obniżeniem użyteczności (zobacz rozdział 4.9.3.4 str. 58) oraz naliczeniem kosztów leczenia tego zdarzenia niepożądanego (zobacz rozdział 4.9.4.5 str. 64).

4.9.2.4 Prawdopodobieństwo zgonu (populacja ogólna Polski)

W modelu uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu opisane w analizie ekonomicznej *Rombach 2013* (zobacz tabele: Tabela 11, Tabela 12, Tabela 13, Tabela 14).

W modelu uwzględniono również prawdopodobieństwo roczne zgonu w populacji ogólnej Polski (Tabela 17; GUS 2016). Prawdopodobieństwo roczne zgonu w populacji ogólnej przeliczono w modelu na prawdopodobieństwo 6-miesięczne zgodnie z formułą, którą przedstawia Równanie 1 (str. 38).

Tabela 17. Prawdopodobieństwa roczne zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski w zależności od wieku i płci (GUS 2016).

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|------|-----------|----------|------|-----------|----------|------|-----------|----------|
| 0 | 0,004480 | 0,003550 | 34 | 0,001530 | 0,000460 | 68 | 0,029290 | 0,013150 |
| 1 | 0,000240 | 0,000240 | 35 | 0,001640 | 0,000500 | 69 | 0,031230 | 0,014200 |
| 2 | 0,000190 | 0,000150 | 36 | 0,001760 | 0,000550 | 70 | 0,033320 | 0,015350 |
| 3 | 0,000160 | 0,000090 | 37 | 0,001900 | 0,000600 | 71 | 0,035610 | 0,016620 |
| 4 | 0,000130 | 0,000080 | 38 | 0,002060 | 0,000670 | 72 | 0,038140 | 0,018050 |
| 5 | 0,000110 | 0,000080 | 39 | 0,002250 | 0,000740 | 73 | 0,040960 | 0,019710 |
| 6 | 0,000100 | 0,000080 | 40 | 0,002460 | 0,000830 | 74 | 0,044120 | 0,021660 |
| 7 | 0,000100 | 0,000080 | 41 | 0,002720 | 0,000920 | 75 | 0,047660 | 0,023970 |
| 8 | 0,000100 | 0,000070 | 42 | 0,003010 | 0,001030 | 76 | 0,051610 | 0,026730 |
| 9 | 0,000100 | 0,000060 | 43 | 0,003330 | 0,001160 | 77 | 0,056020 | 0,029990 |
| 10 | 0,000110 | 0,000060 | 44 | 0,003700 | 0,001300 | 78 | 0,060900 | 0,033830 |
| 11 | 0,000110 | 0,000070 | 45 | 0,004100 | 0,001450 | 79 | 0,066270 | 0,038290 |
| 12 | 0,000120 | 0,000080 | 46 | 0,004530 | 0,001620 | 80 | 0,072120 | 0,043400 |
| 13 | 0,000140 | 0,000090 | 47 | 0,005010 | 0,001810 | 81 | 0,078470 | 0,049200 |
| 14 | 0,000190 | 0,000110 | 48 | 0,005530 | 0,002010 | 82 | 0,085310 | 0,055680 |
| 15 | 0,000250 | 0,000140 | 49 | 0,006100 | 0,002240 | 83 | 0,092660 | 0,062840 |
| 16 | 0,000350 | 0,000170 | 50 | 0,006710 | 0,002490 | 84 | 0,100510 | 0,070700 |
| 17 | 0,000470 | 0,000210 | 51 | 0,007390 | 0,002760 | 85 | 0,108880 | 0,079250 |
| 18 | 0,000600 | 0,000220 | 52 | 0,008130 | 0,003060 | 86 | 0,117810 | 0,088510 |
| 19 | 0,000720 | 0,000220 | 53 | 0,008930 | 0,003400 | 87 | 0,127300 | 0,098500 |
| 20 | 0,000810 | 0,000210 | 54 | 0,009810 | 0,003770 | 88 | 0,137410 | 0,109250 |
| 21 | 0,000870 | 0,000200 | 55 | 0,010750 | 0,004170 | 89 | 0,148180 | 0,120810 |

| Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety | Wiek | Mężczyźni | Kobiety |
|------|-----------|----------|------|-----------|----------|------|-----------|----------|
| 22 | 0,000900 | 0,000210 | 56 | 0,011770 | 0,004610 | 90 | 0,159590 | 0,133180 |
| 23 | 0,000920 | 0,000220 | 57 | 0,012860 | 0,005080 | 91 | 0,171840 | 0,146520 |
| 24 | 0,000930 | 0,000240 | 58 | 0,014020 | 0,005590 | 92 | 0,184800 | 0,160770 |
| 25 | 0,000960 | 0,000250 | 59 | 0,015260 | 0,006140 | 93 | 0,198480 | 0,175940 |
| 26 | 0,000990 | 0,000250 | 60 | 0,016570 | 0,006730 | 94 | 0,212890 | 0,192050 |
| 27 | 0,001020 | 0,000260 | 61 | 0,017950 | 0,007370 | 95 | 0,228020 | 0,209090 |
| 28 | 0,001060 | 0,000270 | 62 | 0,019390 | 0,008040 | 96 | 0,243870 | 0,227040 |
| 29 | 0,001110 | 0,000300 | 63 | 0,020890 | 0,008770 | 97 | 0,260430 | 0,245900 |
| 30 | 0,001180 | 0,000320 | 64 | 0,022440 | 0,009540 | 98 | 0,277680 | 0,265640 |
| 31 | 0,001250 | 0,000350 | 65 | 0,024060 | 0,010360 | 99 | 0,295620 | 0,286230 |
| 32 | 0,001340 | 0,000380 | 66 | 0,025720 | 0,011240 | 100 | 0,314210 | 0,307640 |
| 33 | 0,001430 | 0,000420 | 67 | 0,027460 | 0,012160 | | | |

W każdym cyklu modelu, model sprawdza czy prawdopodobieństwo zgonu przyjęte z analizy ekonomicznej *Rombach 2013* jest mniejsze od prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej według danych GUS (*GUS 2016*). Jeśli w danym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu z analizy ekonomicznej *Rombach 2013* jest mniejsze od prawdopodobieństwa zgonu z populacji ogólnej według danych GUS, to w tym cyklu modelu wartość z analizy *Rombach 2013* jest zastępowana wartością z danych GUS. Powyższe gwarantuje, że prawdopodobieństwo zgonu w populacji pacjentów z chorobą Fabry’ego nie będzie niższe od prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej Polski.

4.9.2.5 Współczynniki kalibrujące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (dopasowanie modelu względem oczekiwanej całkowitej długości życia pacjentów z chorobą Fabry’ego)

Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy ekonomicznej: „jeśli istnieją zewnętrzne (niezależne od użytych w modelu) źródła danych wejściowych i wyjściowych, model powinien być kalibrowany” (*AOT-MiT 2016*). Model służy m.in. oszacowaniu całkowitej oczekiwanej długości życia w oparciu o roczne prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych komplikacji oraz prawdopodobieństwa zgonu. Jednocześnie dostępne są opublikowane dane dotyczące oczekiwanej całkowitej długości życia; wobec powyższego zasadne jest zweryfikowanie wyników modelu w porównaniu z danymi epidemiologicz-

nymi oraz ewentualna kalibracja modelu celem dopasowania wyników modelowania do tychże danych epidemiologicznych.

W analizie *NICE 2016* zwrócono uwagę, że średnia całkowita liczba lat życia pacjenta z chorobą Fabry'ego, w modelu złożonym przez wnioskodawcę w warunkach brytyjskich (83,4 lat życia), była znacząco wyższa od oczekiwanej przeciętnej całkowitej długości życia w oparciu o publikację *Waldek 2009* (58,2 lat życia w przypadku mężczyzn i 75,4 lat życia w przypadku kobiet). Aby dostosować wyniki modelowania do danych z publikacji *Waldek 2009*, w ramach analizy *NICE 2016* zaproponowano aby prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (za wyjątkiem śmiertelności z populacji ogólnej oraz przejść ze stanów odpowiadających wielorakim komplikacjom) przemnożone zostały przez odpowiednio wyznaczony współczynnik (wynoszący 3,431 w analizie ERG).

W analizie *NICE 2016* korygowanie miało na celu dostosowanie wyników analizy do oczekiwanej długości życia w chorobie Fabry'ego leczonej enzymatyczną terapią zastępczą; nie uwzględniono korygowania prawdopodobieństw zdarzeń w przebiegu choroby Fabry'ego bez zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej. Wobec powyższego zasadne jest uwzględnienie współczynnika również dla naturalnego przebiegu choroby.

Oczekiwane długości życia przyjęto w oparciu o dane z publikacji wykorzystanych w opracowaniu *NICE 2016*:

- w przebiegu choroby z zastosowaniem ERT: *Waldek 2009*;
W publikacji *Waldek 2009* przedstawiono dane z rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego; nie podano dokładnych informacji o odsetku pacjentów leczonych z zastosowaniem ERT; podano jedynie informację, że 61 spośród 75 zmarłych mężczyzn (81,3%) i 5 spośród 12 zmarłych kobiet (41,7%) otrzymywało ERT. W sytuacji gdy nie wszyscy chorzy z rejestru otrzymywali ERT oczekiwana całkowita długość życia z publikacji *Waldek 2009* może być zaniżona w stosunku do scenariusza, w którym wszyscy chorzy otrzymywali by ERT.
- w naturalnym przebiegu choroby (tj. bez enzymatycznej terapii zastępczej): *MacDermot 2011(M)* i *MacDermot 2011(F)*.

Tabela 18 przedstawia przeprowadzone na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej oszacowanie współczynnika korygującego służącego kalibracji modelu.

Tabela 18. Oszacowanie współczynników kalibrujących służących dopasowaniu modelu do danych o oczekiwanej długości życia z zastosowaniem ERT i bez zastosowania ERT.

| | Odsetek | Oczekiwana całkowita długość życia (modelowanie) | Oczekiwane całkowite długość życia (publikacje) | Współczynnik kalibrujący prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu |
|--|---------------|--|--|---|
| Przebieg choroby z zastosowaniem ERT | | | | |
| Mężczyźni | 0,44 | | 58,2 | |
| Kobiety | 0,56 | | 75,4 | |
| łącznie w populacji chorych | | 68,75* | 67,8** | 1,210 |
| Komentarz | według modelu | według modelu | Według <i>Waldek 2009</i> | Obliczone w modelu z wykorzystaniem narzędzia „Solver” (Excel) |
| BSC (naturalny przebieg choroby, bez enzymatycznej terapii zastępczej) | | | | |
| Mężczyźni | 0,44 | | 48,53 | |
| Kobiety | 0,56 | | 70,00 | |
| łącznie w populacji chorych | | 67,15* | 60,60** | 2,250 |
| Komentarz | według modelu | według modelu | Według <i>MacDermot 2011(M)</i> i <i>MacDermot 2011(F)</i> | Obliczone w modelu z wykorzystaniem narzędzia „Solver” (Excel) |

* wiek początkowy w modelu + dalsze (niezdyskontowane) oczekiwane przeżycie w modelu.

** średnia ważona oczekiwanej całkowitej długości życia z wagami w postaci odsetków kobiet/mężczyzn.

4.9.3 Użyteczności stanów zdrowia

4.9.3.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności przeprowadzono w celu zgromadzenia wiarygodnych informacji o jakości życia w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry’ego.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMI 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów;

- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie użyteczności zostało przeprowadzone w oparciu o skonstruowaną strategią wyszukiwania charakteryzującą się wysoką czułością, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji ani języka. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D; użyteczności wyznaczone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D są zalecane przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*).

Tabele zawierające wyszukiwane hasła oraz wyniki dla poszczególnych kwerend przedstawiono poniżej.

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry'ego

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|--|----------------|
| 1 | ((("Fabry Disease"[Title/Abstract]) OR "Fabry's Disease"[Title/Abstract]) OR "Anderson-Fabry Disease"[Title/Abstract]) OR "Fabry-Anderson disease"[Title/Abstract] | 3 495 |
| 2 | ("quality of well-being"[tiab] OR QoL[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR "time tradeoff"[tiab] OR hui[tiab] OR hui1[tiab] OR hui2[tiab] OR hui3[tiab] OR euroqol[tiab] OR "euro qol"[tiab] OR "eq5d"[tiab] OR "eq 5d"[tiab]) | 40 118 |
| 3 | #1 AND #2 | 23 |

Data wyszukiwania 18.04.2018 r.

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry'ego

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|--|----------------|
| 1 | ('fabry disease':ab,ti OR 'fabry/s disease':ab,ti OR 'anderson-fabry disease':ab,ti OR 'fabry-anderson disease':ab,ti) AND [embase]/lim | 4 504 |
| 2 | ('quality of well-being':ab,ti OR qol:ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR 'time trade-off':ab,ti OR tto:ab,ti OR 'time tradeoff':ab,ti OR hui:ab,ti OR hui1:ab,ti OR hui2:ab,ti OR hui3:ab,ti OR eu- | 63 001 |

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|--|----------------|
| | roqol:ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'eq5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti) AND [embase]/lim | |
| 3 | #1 AND #2 | 29 |

Data wyszukiwania 18.04.2018 r.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry'ego

| Nr | Zapytania (kwerendy) | Liczba wyników |
|----|---|----------------|
| #1 | "Fabry Disease" or "Fabry's Disease" or "Anderson-Fabry Disease" or "Fabry-Anderson disease":ti,ab | 182 |
| #2 | ("quality of well-being" or QoL or "standard gamble" or "time trade-off" or TTO or "time trade off" or hui or hui1 or hui2 or hui3 or euroqol or "euro qol" or "eq5d" or "eq 5d"):ti,ab | 16 035 |
| | #1 AND #2 | |
| #3 | (All Results (2); Cochrane Reviews (1); Other Reviews (0); Trials (0); Methods Studies (0); Technology Assessments (0); Economic Evaluations (1); Cochrane Groups (0)) | 2 |

Data wyszukiwania 18.04.2018 r.

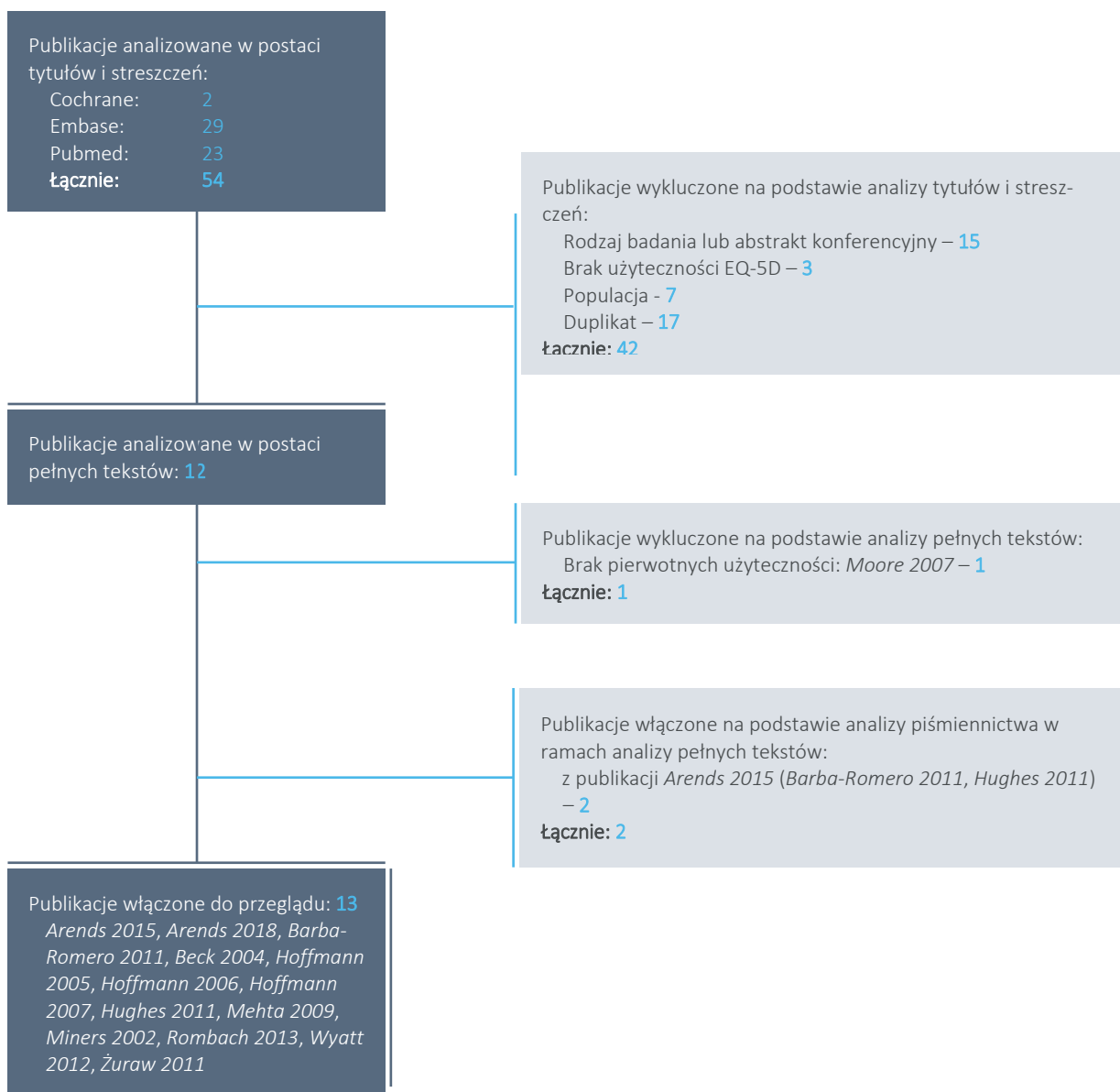
Przyjęto, że do analizy zostaną włączone publikacje przedstawiające użyteczności oraz przeglądy systematyczne związane z chorobą Fabry'ego. Tabela 22 przedstawia kryteria wykluczenia.

Tabela 22. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry'ego

| Powód wykluczenia | Opis powodu wykluczenia |
|--------------------------------|--|
| Duplikat | Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach) |
| Rodzaj badania/analizy | Publikacje nie przedstawiające wyników pomiaru użyteczności w chorobie Fabry'ego |
| Wskazanie kliniczne | Wskazanie inne niż choroba Fabry'ego |
| Interwencja | Nie zawężono wyszukiwania względem technologii medycznej |
| Narzędzie pomiaru użyteczności | Inne niż kwestionariusz EQ-5D |

Wykres 3 przedstawia diagram prezentujący liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry'ego.



W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego baz publikacji medycznych odnaleziono 54 rekordów potencjalnie zawierających użyteczności w chorobie Fabry'ego. Analizie pełnych tekstów poddano 12 publikacji, z których 11 ostatecznie włączono do wyników przeglądu. W ramach przeglądu piśmiennictwa z publikacji analizowanych na etapie pełnych tekstów, włączono dodatkowe 2 publikacje (*Barba-Romero 2011, Hughes 2011*); obie publikacje odnaleziono w piśmiennictwie z przeglądu

systematycznego *Arends 2015*. Tabela 23 zestawia podstawowe informacje o publikacjach przedstawiających użyteczności u pacjentów z chorobą Fabry'ego.

Tabela 23. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności u pacjentów z chorobą Fabry'ego.

| Publikacja | Kraj | Charakterystyka metodyki gromadzenia danych | Charakterystyka ogólna populacji | Liczba pacjentów (mężczyzn), u których oceniono QoL | Informacje o powikłaniach i zaawansowaniu choroby Fabry'ego | Wartości użyteczności |
|--------------------------|-----------|---|---|---|---|--|
| <i>Arends 2018</i> | Holandia | Badanie kohortowe, retrospektywne | Średni wiek: 42,5 lat Dorośli: 100% Wiek, w którym zdiagnozowano FD: lat Odsetek leczonych ERT: 40,9% (kiedykolwiek leczeni ERT: 43,7%) Czas leczenia ERT: 2,97 lat | 286 (114) | Powikłania, które wystąpiły przed pierwszą oceną użyteczności; n (%) Jakiegokolwiek powikłanie: 50 (17,5%) Powikłanie sercowe: 33 (11,5%) Powikłanie nerkowe: 8 (2,8%) Powikłanie cerebralne: 20 (7%) | brak wpływu choroby na narządy ¹ : 0,851 95% CI: 0,77–0,93 (n=31) Ból neuropatyczny: 0,725 95% CI: 0,63–0,82 (n=21; p= 0,053) ² Choroba wpłynęła na funkcjonowanie narządów: 0,783 95% CI: 0,75–0,81 (n=221; p=0,123) ² ESRD: 0,828 95% CI: 0,67–0,99 (n=7; p= 0,796) ² Powikłanie mózgowo-naczyniowe: 0,705 95% CI: 0,60–0,81 (n=16; 0,037) ² Powikłania sercowe: 0,732 95% CI: 0,67–0,80 (n= 45; 0,026) ² Powikłania wielorakie: 0,530 95% CI: 0,42–0,64 (n= 18; p <0,001) ² |
| <i>Barba-Romero 2011</i> | Hiszpania | Analiza danych z bazy FOS; dane hiszpańskie | (Populacja ogólna) Średni wiek: brak informacji Dorośli: 85% Wiek, w którym zdiagnozowano FD: mężczyźni 34 lata; kobiety 32 lata Odsetek leczonych ERT: mężczyźni: 94%; kobiety: 48% Czas leczenia ERT: brak informacji. | 10 (2) | Brak informacji dla grupy, w której oceniono jakość życia. | Mężczyźni: 0,92 Kobiety: 0,75 |
| <i>Beck 2004,</i> | 11 krajów | Analiza danych z | Średni wiek: brak danych | 120 (73) | Nie podano szczegółowych | Pacjenci leczeni 1 rok: |

| Publikacja | Kraj | Charakterystyka metodyki gromadzenia danych | Charakterystyka ogólna populacji | Liczba pacjentów (mężczyzn), u których oceniono QoL | Informacje o powikłaniach i zaawansowaniu choroby Fabry'ego | Wartości użyteczności |
|-------------------------------------|------------------------|---|---|--|---|---|
| <i>Hoffmann 2005, Hoffmann 2006</i> | europijskich | bazy FOS (pacjenci leczeni agalzydazą alfa w praktyce klinicznej) | Dorośli: brak danych Wiek, w którym zdiagnozowano FD: kobiety 32,8 lat; mężczyźni 25,2 lat Odsetek leczonych ERT: 58% Czas leczenia ERT: 60% pacjentów leczonych co najmniej 12 miesięcy; 29% pacjentów leczonych co najmniej 24 miesiące. | | informacji. | początek leczenia: 0,66 po 1 roku: 0,74 Pacjenci leczeni 2 lata: początek leczenia: 0,5 po 1 roku: 0,72 ³ po 2 latach: 0,68 ³ |
| <i>Hoffmann 2007</i> | 11 krajów europejskich | | Średni wiek: 35 lat Dorośli: 82% Wiek, w którym zdiagnozowano FD: nie podano Odsetek leczonych ERT: 100% Czas leczenia ERT: nie podano dokładnych danych | 262 (133) [=35% pacjentów włączonych do badania; 714 (345)] | objawy żołądkowo-jelitowe: 342 pacjentów (nieleczeni ERT przed włączeniem do FOS) | (użyteczności w momencie włączenia do badania) Pacjenci z objawami żołądkowo-jelitowymi: 0,63 Pacjenci bez objawów żołądkowo-jelitowych: 0,78 Pacjenci z biegunką: 0,56 Pacjenci bez biegunki: 0,61 |
| <i>Hughes 2011</i> | Badanie międzynarodowe | Analiza danych z bazy FOS | (Populacja ogólna) Wiek, w którym rozpoczęto ERT: mężczyźni 33,9 lata; kobiety 48,6 lat | 60 (37) [=24% pacjentów włączonych do badania] | Brak informacji dla grupy, w której oceniono jakość życia. | Kobiety wartość wyjściowa: 0,61 po 4 latach ERT: 0,69 Mężczyźni wartość wyjściowa: 0,63 po 4 latach ERT: 0,72 |
| <i>Mehta 2009</i> | 19 krajów | Analiza danych z bazy FOS (pacjenci leczeni agalzydazą | Średni wiek: 39 lat (w całkowitej populacji włączonej do badania) Dorośli: 100% | 51 (brak danych) [=28% pacjentów włączonych do bada- | Nie podano informacji. | Pacjenci leczeni ERT przez 5 lat: wartość początkowa: -0,24 w porównaniu z populacją ogólną; |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Publikacja | Kraj | Charakterystyka metodyki gromadzenia danych | Charakterystyka ogólna populacji | Liczba pacjentów (mężczyzn), u których oceniono QoL | Informacje o powikłaniach i zaawansowaniu choroby Fabry'ego | Wartości użyteczności |
|---------------------|-----------------|---|---|---|---|---|
| | | alfa w praktyce klinicznej) | Wiek, w którym zdiagnozowano FD: brak danych Odsetek leczonych ERT: 100% | nia] | | wartość na koniec 5. roku: -0,17 w porównaniu z populacją ogólną. |
| <i>Miners 2002</i> | Wielka Brytania | Badanie przekrojowe; porównanie z populacją ogólną | Średni wiek: 37,2 lat Dorośli: brak informacji Wiek, w którym zdiagnozowano FD: brak informacji Odsetek leczonych ERT: brak informacji Czas leczenia ERT: brak informacji | 38 (38) | objawy żołądkowo-jelitowe: 53% dolegliwości związane z sercem: 74% udar: 13% ESRF: 16% | Użyteczność średnia: 0,56 EQ-5D; model regresji liniowej, jednoczynnikowej: wiek: -0,017 dolegliwości związane z sercem: -0,20 objawy żołądkowo-jelitowe: -0,07 ESRD: -0,25 udar: -0,28 |
| <i>Rombach 2013</i> | Holandia | Analiza ekonomiczna wykorzystująca wyniki oceny użyteczności z rejestru chorych | Odsetek leczonych ERT: 65% | 96 (35) | Stopień zaawansowania zgodnie z kategoryzacją podaną w wynikach przedstawiających użyteczności. | Wartości użyteczności wg stanów modelu: bez objawów (n=19) 0,874; Akroparestezja/objawy (n=55) 0,762; Pojedyncze powikłanie (n=18) 0,744; Powikłania wielorakie (n=5) 0,584; łącznie (n=97) 0,772. |
| <i>Wyatt 2012</i> | Wielka Brytania | Prospektywne badanie kohortowe | Populacja ogólna dorosłych w badaniu Średni wiek: 44 lata Dorośli: 100% Wiek, w którym zdiagnozowano FD: 35 lat Odsetek leczonych ERT: 73% | 289 (120) | Nie podano szczegółowych informacji. | EQ-5D oceniono w populacji > 13 roku życia: brak zależności pomiędzy czasem terapii ERT i użytecznością (EQ-5D) |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Publikacja | Kraj | Charakterystyka metodyki gromadzenia danych | Charakterystyka ogólna populacji | Liczba pacjentów (mężczyzn), u których oceniono QoL | Informacje o powikłaniach i zaawansowaniu choroby Fabry'ego | Wartości użyteczności |
|------------|--------|---|--|---|---|--|
| | | | Czas leczenia ERT: 3,74 lat | | | |
| Żuraw 2011 | Polska | badanie przekrojowe (cross sectional) | Średni wiek: 31 lat Dorośli: 76% Wiek, w którym zdiagnozowano FD: 26 lat Odsetek leczonych ERT: 42% Czas leczenia ERT: 3,4 lat | 33 (20) | Nie podano informacji. | EQ-5D index: wszyscy chorzy: 0,79 kobiety: 0,88 mężczyźni: 0,74 leczeni ERT: 0,80 nie leczeni ERT: 0,58 |

¹ Wpływ choroby na narządy: hipertrofia lewej komory, choroba nerek, zmiany w istocie białej lub powikłania.

² Wartość p została wyznaczona w odniesieniu do grupy „brak wpływu choroby na narządy”.

³ Wartości szcztane z wykresów.

4.9.3.2 Użyteczności przyjęte w modelu

Spośród publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, dwie prace zawierały użyteczności ściśle odpowiadające stanom chorobowym wyróżnionym w modelu: *Arends 2018* oraz *Rombach 2013*. W pracy *Arends 2018* użyteczności wyznaczono w większej grupie badanych (286 uczestników badania) niż miało to miejsce w pracy *Rombach 2013* (96 uczestników badania). W związku z większą liczbą badanych w pracy *Arends 2018*, zdecydowano o wykorzystaniu użyteczności z tej publikacji. W publikacji *Arends 2018* podano wartość 0,828 dla użyteczności w stanie ESRD, co jest wartością nierealistycznie dużą; wobec powyższego, w stanie tym przyjęto użyteczność jak dla powikłań mózgowo-sercowych (0,705), tj. najniższą wartość spośród innych użyteczności w stanach odpowiadających pojedynczym powikłaniom).

4.9.3.3 Obniżenie użyteczności związane z drogą podania: infuzje dożyłne

Spośród publikacji (włączonych do przeglądów systematycznych) przedstawiających użyteczności oraz prac przedstawiających wyniki analiz ekonomicznych, w analizie *NICE 2016* odnaleziono wartości obniżenia użyteczności związanej z drogą podania w terapii pacjentów z chorobą Fabry'ego, rozważając dwie drogi podania: doustną oraz infuzje. W analizie *NICE 2016* wykorzystano wyniki badania *Lloyd 2016*, w której obniżenie użyteczności obliczono z wykorzystaniem metody wyborów dyskretnych. Metoda wyborów dyskretnych opierała się na przeprowadzeniu w brytyjskiej populacji ogólnej badania ankietowego, w którym ankietowani dokonywali wyborów pomiędzy zdefiniowanymi stanami; odpowiedzi zostały poddane analizie statystycznej (z wykorzystaniem regresji logistycznej) aby wyznaczyć krańcową stopę substytucji (MRS, ang. *marginal rate of substitution*); w następnym kroku obliczono roczne obniżenie użyteczności przy założeniu dalszej oczekiwanej długości życia z populacji ogólnej (obniżenie użyteczności = $1/\text{MRS}/\text{oczekiwana dalsza długość życia}$) (*Lloyd 2016*). Obniżenie użyteczności nie zostało zatem wyznaczone metodą EQ-5D. Obliczone w pracy *Lloyd 2016* roczne obniżenie użyteczności dotyczyło spadku użyteczności przy podawaniu drogą infuzji w porównaniu z doustną drogą podania (przy założeniu braku różnic w skuteczności klinicznej), i wynosiło 0,0520 w przypadku infuzji przeprowadzonej przez pielęgniarkę oraz 0,0543 w przypadku infuzji przeprowadzanej samodzielnie przez chorego.

W analizie *NICE 2016* zwrócono uwagę, że przyjęte obniżenie użyteczności związane z drogą podania jest obarczone dużą niepewnością, wskazując, że utrudnione jest porównanie wyników uzyskanych metodą wyborów dyskretnych z potencjalnymi wynikami uzyskanymi z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Dodatkowo wskazano, że obniżenie użyteczności związane z drogą podania jest większe niż

różnica w użytecznościach pomiędzy stanem „Ból neuropatyczny” oraz stanami odpowiadającymi wystąpieniu pojedynczych powikłań, co zdaniem ERG jest niewiarygodne. W obliczeniach własnych ERG założyło obniżenie użyteczności związane z drogą podania na poziomie 50% wartości z analizy podstawowej (NICE 2016).

Należy podkreślić, że w badaniu *Lloyd 2016* oszacowano obniżenie użyteczności związane z przeprowadzaniem infuzji w porównaniu z terapią doustną, tj. oszacowano o ile jest mniejsza użyteczność w przypadku infuzji w porównaniu z przyjmowaniem leku doustnie. Powyższe sprawia, że oszacowana w analizie ekonomicznej NICE 2016 różnica w wynikach zdrowotnych (QALY) pomiędzy ERT i migalastatem generalnie powinna uwzględnić różnice w użytecznościach wynikające z drogi podania.

Niniejsza analiza ekonomiczna uwzględnia infuzje enzymatycznej terapii zastępczej, bez uwzględniania doustnej drogi podania właściwej dla migalastatu jak w analizie NICE 2016 i w pracy *Lloyd 2016*. W niniejszej analizie jako komparator uwzględniono najlepsze leczenie objawowe, wobec czego konieczne byłoby uwzględnienie obniżenia użyteczności związanego z przeprowadzaniem infuzji w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego (o ile jest mniejsza użyteczność w przypadku infuzji w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono takich użyteczności.

Można oczekiwać, że aktywne – z wykorzystaniem ERT – leczenie choroby Fabry’ego, nawet już w krótkim czasie od rozpoczęcia leczenia, podnosi jakość życia w porównaniu ze stanem, w którym pacjent nie jest poddawany enzymatycznej terapii zastępczej. Polskie dane dotyczące użyteczności u pacjentów z chorobą Fabry’ego wyraźnie wskazały, że użyteczność (EQ-5D) w grupie leczonych (0,80) jest wyższa niż w grupie nie leczonej z zastosowaniem ERT (0,58) (*Żuraw 2011*). Na podstawie pracy *Żurawski 2011* nie można jednak stwierdzić, w jakiej części wzrost użyteczności wynikał z samego tylko wdrożenia leczenia z zastosowaniem ERT.

Wobec powyższego w modelu zdecydowano o nieuwzględnieniu obniżenia użyteczności związanego z przeprowadzeniem infuzji.

4.9.3.4 Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Tabela 24 przedstawia oszacowanie 6-miesięcznego obniżenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Założenia dotyczące obniżenia użyteczności przyjęto za analizą NICE 2016,

w której wartości obniżenia zaczerpnięto z publikacji *Turner 2003* (grypa) oraz *Sullivan 2011* (pozostałe zdarzenia niepożądane).

Czas trwania zdarzenia został przyjęty przy założeniu, że zdarzenia niepożądane nie cechują się ciężkim przebiegiem i nie wymagają długiego leczenia (*NICE 2016*). Założenie to jest zgodne z wynikami analizy klinicznej, z której wynika, że większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (*AKL Replagal 2018*).

Tabela 24. Oszacowanie obniżenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

| Zdarzenie niepożądane | Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia: ERT | Obniżenie użyteczności | | | Czas trwania zdarzenia | | | Długość leczenia w skali 6-miesięcy |
|--|--|------------------------|--------------|---------------|------------------------|--------------|---------------|-------------------------------------|
| | | wartość podst. | wartość min. | wartość maks. | wartość podst. | wartość min. | wartość maks. | |
| Ból głowy | 18,80% | -0,078 | -0,09 | -0,07 | 1 | 0,5 | 2 | 0,0027 |
| Grypa | 14,90% | -0,162 | -0,19 | -0,13 | 5 | 3 | 7 | 0,0137 |
| Duszność | 7,40% | -0,09 | -0,12 | -0,06 | 3 | 1 | 5 | 0,0082 |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 3,70% | -0,018 | -0,03 | -0,01 | 3 | 1 | 5 | 0,0082 |
| Zakażenie dróg moczowych | 3,70% | -0,053 | -0,07 | -0,04 | 2 | 1 | 3 | 0,0055 |
| Nieżyt żołądka | 7,40% | -0,13 | -0,16 | -0,1 | 3 | 1 | 5 | 0,0082 |
| Źródło: | NCE 2016 | NCE 2016 | NCE 2016 | NCE 2016 | NCE 2016 | NCE 2016 | NCE 2016 | czas trwania / 365,25 dni |
| Obniżenie użyteczności w skali 6 miesięcy: (połowa iloczynu rocznego prawdopodobieństwa wartości podstawowej obniżenia użyteczności oraz czasu trwania zdarzenia) | | | | | | | | -0,00026 |

Obniżenie użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych w skali okresu 6-miesięcznego oszacowano na poziomie 0,00026.

4.9.4 Koszty jednostkowe

4.9.4.1 Koszt agalzydazy alfa

Tabela 25 przedstawia oszacowanie kosztu refundacji agalzydazy alfa, przypadającego na jedno podanie oraz jeden rok nieprzerwanej terapii.

Tabela 25. Oszacowanie kosztu refundacji agalzydazy alfa, przypadającego na jedno podanie oraz jeden rok nieprzerwanej terapii.

| | Wysokość limitu finansowania bez RSS | Kwota refundacji po uwzględnieniu RSS |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|
| Kwota refundacji za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Replagal | | |
| Kwota refundacji za 1 mg | | |
| Średnia masa ciała | | |
| Liczba mg agalzydazy alfa przypadająca na jedno podanie | | |
| Kwota refundacji agalzydazy alfa przypadająca na jedno podanie | | |
| Liczba podań w skali roku (365,25, dni) | | |
| Kwota refundacji agalzydazy alfa przypadająca na rok terapii | | |
| | | |
| | | |
| | | |

4.9.4.2 Koszt podania agalzydazy alfa

Produkt leczniczy Replagal dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Roztwór należy podawać we wlewie przez okres 40 minut używając dostępu dożylnego z filtrem. W analizie podstawowej przyjęto, że infuzja odbywać się będzie w ramach wizyty ambulatoryjnej „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (NFZ 2018/25/DGL/1).

Tabela 26. Jednostkowy koszt podania agalzydazy alfa.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Jednostkowy koszt świadczenia | Referencja |
|-----------------|---|-------------------------------|-------------------|
| 5.08.07.0000007 | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 108,16 zł | NFZ 2018/25/DGL/1 |

Jednostkowy koszt podania agalzydazy alfa przyjęto na poziomie 108,16 zł.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym podanie agalzydazy alfa miało się odbywać w ramach jednodniowej hospitalizacji („hospitalizacja w trybie jednodniowy związana z wykonaniem programu” – 486,72 zł).

4.9.4.3 Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

Wobec powyższego przyjęto, że przy kwalifikacji do programu lekowego oraz przy każdorazowej ocenie skuteczności rozliczana zostaje procedura „kwalifikacja do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacja jego skuteczności” (NFZ 2018/25/DGL/1). Tabela 27 przedstawia jednostkowy koszt kwalifikacji do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacji jego skuteczności.

Tabela 27. Jednostkowy koszt kwalifikacji do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacji jego skuteczności.

| Kod świadczenia | Nazwa świadczenia | Jednostkowy koszt świadczenia | Referencja |
|-----------------|---|-------------------------------|-------------------|
| 5.08.07.0000007 | kwalifikacja do leczenia chorób ultrazadkich oraz weryfikacja jego skuteczności | 338,00 zł | NFZ 2018/25/DGL/1 |

Koszt monitorowania przebiegu leczenia w ramach programów lekowych rozliczany jest w ramach rocznych ryczałtów diagnostycznych (MZ 26/02/2018). Aktualnie finansowanych ze środków publicznych jest 10 programów lekowych dedykowanych chorobom rzadkim (NFZ 2018/25/DGL/5). Ryczałty

roczne za diagnostykę różnią się znacząco pomiędzy poszczególnymi programami: od 1 297,92 zł do 4 542,72 zł. Różnice w ryczałcie wynikają z różnic w rodzaju i częstotliwości badań oraz wizyt ambulatoryjnych składających się na monitorowanie przebiegu leczenia (NFZ 2018/25/DGL/2, MZ 26/02/2018).

Tabela 28. Ryczałty roczne za diagnostykę w programach lekowych dotyczących chorób leczenia chorób ultrazadkowych.

| Numer załącznika Z Obwieszczenia MZ (MZ 26/02/2018) | Rozpoznanie kliniczne icd-10 (NFZ 2018/25/DGL/5) | Nazwa programu (NFZ 2018/25/DGL/5) | Substancje czynne (NFZ 2018/25/DGL/5) | Ryczałt roczny (NFZ 2018/25/DGL/2) |
|---|--|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| B.21. | E 72.1 | Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii | BETAINA BEZWODNA | 3 352,96 zł |
| B.22. | E 74.0 | Leczenie choroby Pompego | ALGLUKOZYDAZA ALFA | 1 973,92 zł |
| B.23. | E 75.2 | Leczenie choroby Gaucher'a | IMIGLUCERAZA | 1 460,16 zł |
| B.24. | E 76.0 | Leczenie choroby Hurler | LARONIDAZA | 1 297,92 zł |
| B.25. | E 76.1 | Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera) | IDURSULFAZA | 2 487,68 zł |
| B.26. | E 76.2 | Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux – Lamy) | GALSULFAZA | 2 433,60 zł |
| B.60. | E 75.2 | Leczenie choroby Gaucher'a typu I | WELAGLUCERAZA ALFA | 1 460,16 zł |

Replagal® (agalazydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Numer załącznika Z Obwieszczenia MZ (MZ 26/02/2018) | Rozpoznanie kliniczne icd-10 (NFZ 2018/25/DGL/5) | Nazwa programu (NFZ 2018/25/DGL/5) | Substancje czynne (NFZ 2018/25/DGL/5) | Ryczałt roczny (NFZ 2018/25/DGL/2) |
|---|--|---|--|---------------------------------------|
| B.61. | E 72.0 | Leczenie wczesnodziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej | CYSTEAMINA | 4 056,00 zł |
| B.76. | E 70.2 | Leczenie tyrozyнемii typu 1 (HT-1) | NITYZYNON | 4 542,72 zł |
| B.86 | E 85, R 50.9, D 89.8, D 89.9 | Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych | ANAKINRA | 1 375,80 zł |

Zgodnie z zasadami rozliczania ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, rozliczenie dokonywane jest:

- 1) w całości nie częściej niż raz w roku kalendarzowym, w trakcie leczenia świadczeniobiorcy w ramach programu albo
- 2) w częściach wykonanych - do wysokości nie wyższej niż wysokość kwoty określonej w katalogu ryczałtów

- proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie, po upływie danego okresu leczenia (NFZ 2017/125/DGL).

4.9.4.4 Koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego (BSC)

W ramach przeprowadzenia analizy problemu decyzyjnego nie odnaleziono polskich wytycznych ani standardów leczenia choroby Fabry'ego (APD Replagal 2018). Nie odnaleziono również polskich danych przedstawiających koszty leczenia choroby Fabry'ego (zobacz wyniki przeglądu w rozdziale 10.2 str. 134).

W analizach ekonomicznych *Rombach 2013* oraz *NICE 2016* przedstawiono informacje o zużytych zasobach zgromadzonych w ramach holenderskiego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego. W związku z brakiem polskich wytycznych i zaleceń dotyczących leczenia choroby Fabry'ego niemożliwe jest stwierdzenie czy dane z holenderskiego rejestru pacjentów odpowiadają polskiej praktyce klinicznej w przypadku braku terapii. Wobec powyższego, w niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że schemat oraz koszt monitorowania przebiegu choroby będzie kształtował się na poziomie kosztu monitorowania w programie lekowym dla agalzydazy alfa. W analizie wrażliwości rozważano alternatywne założenia

nia dotyczące kosztu monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego (BSC).

4.9.4.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Schemat leczenia (dawkowanie leków oraz liczba wizyt ambulatoryjnych) przyjęto w oparciu o dane o zużyciu zasobów z analizy *NICE 2016*.

Tabela 29 przedstawia koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 29. Koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych

| Lek | Dawka | Wielkość opakowania | Koszt za opakowanie | Koszt / 1 mg | Źródło danych |
|-------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------|---|
| Paracetamol | 500 mg (tabletki) | 20 | 4,60 zł | 0,0005 zł | Medycyna Praktyczna, dostęp online: https://bazalekow.mp.pl/lek/57940,Laboratoria-PolfaLodz-Paracetamol-tabletki , data dostępu: 2018.02.15. |
| Pseudoefedryna | 60 mg (tabletki) | 12 | 21,17 zł | 0,0294 zł | Medycyna Praktyczna, dostęp online: https://bazalekow.mp.pl/lek/51412,Sudafed-tabletki-powlekane , data dostępu: 2018.02.15. |
| Amoksylicyna | 1 000mg (kapsułki) | 20 | 17,73 zł * | 0,0009 zł | MZ 26/02/2018 |
| Omeprazol / esomeprazol | 20 mg (tabletki) | 28 | 8,87 zł ** | 0,0158 zł | MZ 26/02/2018 |

* Na poziomie limitu finansowania produktu leczniczego Amotaks, 20 tabl. 1000 mg

** Na poziomie limitu finansowania produktu leczniczego Emanera, 28 kaps. 20 mg

W obliczeniach cen jednostkowych leków refundowanych uwzględniono wartości limitów refundacji dla wybranych preparatów zawierających daną substancję czynną. W analizie nie rozróżniano kosztów zdarzeń niepożądanych z perspektywy płatnika oraz perspektywy wspólnej, jednak ze względu na znikomą udział kosztów AEs w całkowitym koszcie leczenia choroby Fabry'ego, przyjęte uproszczenie nie stanowi ograniczenia analizy.

Tabela 30 przedstawia oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta w skali 12 miesięcy). Dla uproszczenia przyjęto, że wizyty ambulatoryjne odbywają się w ramach świadczeń związanych z programem lekowym (np. wizyty mogłyby mieć również miejsce

w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej). Łączny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przypadających na jednego pacjenta w skali roku oszacowano na 46,20 zł.

Tabela 30. Oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta w skali 12 miesięcy)

| Zdarzenie niepożądane | Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia | Schemat leczenia lek / dawkowanie / liczba wizyt ambulatoryjnych | Liczba dawek leku przyjętych w ramach leczenia | Przyjęta liczba mg | Koszt za 1 mg substancji | Liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem | Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej | Koszt leczenia zdarzenia niepożądanego |
|------------------------------------|---------------------------------------|--|--|--------------------|--------------------------|---|---|--|
| Ból głowy | 18,80% | Paracetamol 500 mg / 8 tabletek przez 1 dzień | 8 | 4 000 mg | 0,0005 zł | 0 | nie dotyczy | 1,84 zł |
| Grypa | 14,90% | Pseudoefedryna 60 mg / cztery razy dziennie przez 5 dni / 1 wizyta | 20 | 1 200 mg | 0,0294 zł | 1 | 108,16 zł | 143,44 zł |
| Duszność | 7,40% | Brak farmakoterapii / 1 wizyta | nie dotyczy | nie dotyczy | nie dotyczy | 1 | 108,16 zł | 108,16 zł |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 3,70% | Paracetamol 500 mg / 8 tabletek dziennie przez 3 dni / 1 wizyta | 24 | 12 000 mg | 0,0005 zł | 1 | 108,16 zł | 113,68 zł |
| Zakażenie dróg moczowych | 3,70% | Amoksylicyna 500 mg / 3 g dwa razy dziennie / 1 wizyta | 6 | 6 000 mg | 0,0009 zł | 1 | 108,16 zł | 113,49 zł |
| Nieżyt żołądka | 7,40% | Omeprazol 20 mg / raz dziennie przez 3 dni / 1 wizyta | 3 | 60 mg | 0,0158 zł | 1 | 108,16 zł | 109,11 zł |
| Źródło: | NICE 2016 | NICE 2016 | NICE 2016 | NICE 2016 | zobacz Tabela 29 | NICE 2016 | przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (NFZ 2018/25/DGL/1) | łącznie koszt przypadający na jednego pacjenta: 46,20 zł / rok |

4.9.4.6 Koszt jednostkowy powikłań

W modelu uwzględnione zostały następujące komplikacje mogące wystąpić w przebiegu choroby Fabry'ego: uszkodzenie substancji białej, hipertrofia lewej komory, przewlekła choroba nerek (stadia 1-4), przewlekła choroba nerek (stadium 5), migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji, wszczepienie rozrusznika serca, zawał serca, przezskórna interwencja wieńcowa, wszczepienie defibrylatora serca, pomostowanie aortalno-wieńcowe, udar.

Model uwzględnia koszty jednorazowe odpowiadające pierwszym 6 miesiącom leczenia danego powikłania. Jako koszty w dalszym przebiegu powikłań uwzględniono koszty leczenia powikłań sercowych, koszty dializoterapii (przewlekła niewydolność nerek w stadium 5) oraz koszty leczenia po wystąpieniu udaru.

W celu odnalezienia polskich danych dotyczących kosztów powikłań uwzględnionych w niniejszej analizie przeprowadzono przegląd analiz ekonomicznych ocenionych przez AOTMiT. Przeszukano stronę internetową Biuletynu Informacji Publicznej (<http://bipold.aotm.gov.pl/>; data dostępu 16.02.2018 r.), w zakresie zleceń Ministra Zdrowia z roku 2017. Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną zawierającą przegląd powikłań – *Jardiance 2017* (analiza uwzględnia m.in. powikłania sercowe, nerkowe oraz udaru). Przegląd przeprowadzony w analizie *Jardiance 2017* nie objął wszystkich powikłań uwzględnionych w niniejszej analizie, wobec powyższego koszt leczenia powikłań nie uwzględnionych w analizie *Jardiance 2017* oszacowano w oparciu o dane NFZ opublikowane w formie statystyk JGP (przyjmując średnią wartość hospitalizacji w wybranych grup JGP).

Tabela 31 przedstawia, przyjęte w niniejszej analizie ekonomicznej, oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych.

Tabela 31. Oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych

| Stan modelu (bez powikłań wielorakich) | Symptomy / powikłania związane z chorobą Fabry'ego | Udział powikłania w danym stanie modelu (w oparciu o NICE 2016) | Koszt jednorazowy (pierwsze 6 miesięcy leczenia powikłania) | Koszt w dalszym przebiegu komplikacji | Źródło danych dotyczących kosztów/ komentarz |
|---|--|---|---|---------------------------------------|--|
| CEFD (kliniczne objawy choroby Fabry'ego ang. <i>Clinically evident Fabry disease</i>) | uszkodzenie substancji białej | 50,90% | 1 785,06 zł /epizod | nie uwzględnione w modelu | grupa JGP A87A Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=WAMBerzR34%3d |
| | hipertrofia lewej komory | 48,70% | 2 953,54 zł /epizod | nie uwzględnione w modelu | grupa JGP E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż. https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=ufl3pwH6elw%3d |
| | przewlekła choroba nerek (stadia 1-4) | 0,30% | 2 139,07 zł /epizod | nie uwzględnione w modelu | Grupa JGP L83 - Przewlekła niewydolność nerek https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=SAfPC-cm3oc%3d |
| ESRD (schroniona niewydolność nerek ang. <i>End-stage renal disease</i>) | przewlekła choroba nerek (stadium 5) | 100,00% | 77 741,85 zł / rok | 75 035,73 zł / rok | <i>Jardiance 2017</i> |
| CC (komplikacje sercowe, ang. <i>Cardiac complications</i>) | migotanie przedsionków | 18,40% | 971,46 zł /epizod | nie uwzględnione w modelu | grupa JGP E62 Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=Tx8N4V5Xqz4%3d |
| | zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji | 1,20% | 971,46 zł /epizod | nie uwzględnione w modelu | grupa JGP E62 Zaburzenia rytmu serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=Tx8N4V5Xqz4%3d |
| | wszczepienie rozrusznika | 32,00% | 6 393,36 zł /epizod | nie uwzględnione w | grupa JGP E31 Wszczepienie/ wymiana rozrusznika jednojawnego https://prog.nfz.gov.pl/app- |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Stan modelu (bez powikłań wielorakich) | Symptomy / powikłania związane z chorobą Fabry'ego | Udział powikłania w danym stanie modelu (w oparciu o NICE 2016) | Koszt jednorazowy (pierwsze 6 miesięcy leczenia powikłania) | Koszt w dalszym przebiegu komplikacji | Źródło danych dotyczących kosztów/ komentarz |
|--|--|---|---|---------------------------------------|---|
| | serca | | | modelu | jgp/Grupa.aspx?id=j7RxfqKzp_s%3d |
| | zawał serca | 27,90% | 11 861,55 zł /epizod | 2 959,49 zł / rok | Jardiance 2017 |
| | przezskórna interwencja wieńcowa | 0,10% | 11 062,46 zł /epizod | nie uwzględnione w modelu | grupa JGP E23 ANGIOPLASTYKA WIĘNCOWA Z IMPLANTACJĄ JEDNEGO STENTU DES https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=LrTwY1Kegag%3d |
| | wszczepienie defibrylatora serca | 0,60% | 25 110,94 zł /epizod | nie uwzględnione w modelu | grupa JGP E34 Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=WpBQf_hF-Ok%3d |
| | pomostowanie aortalno-wieńcowe | 1,40% | 23 356,29 zł /epizod | nie uwzględnione w modelu | grupa JGP E06 Pomostowanie naczyń wieńcowych < 70 r.ż. bez pw https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=NMpik-Kk7Vg%3d |
| Udar | udar | 100,00% | 17 357,52 zł /epizod | 5 256,43 zł /rok | Jardiance 2017 |

4.10 Walidacja modelu

Wytyczne AOTMiT 2016 zalecają, aby w celu oceny wiarygodności o modelowania przeprowadzone zostały następujące walidacje:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu;
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych;
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji.

4.10.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- 1) przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel);
- 2) przeprowadzono analizę kodu (VBA, ang. *Visual Basic for Application*) w modelu;
- 3) sprawdzono poprawność wyniki przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- 4) sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Wyniki walidacji dla punktów 3) i 4) testowania przedstawia Tabela 32 (str. 71). Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

Tabela 32. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu.

| Przeprowadzony test | Modyfikowana zmienna modelu | Oczekiwany wynik | Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku |
|---|--|---|--|
| Parametry związane z kosztami i zużyciem zasobów | | | |
| Zmniejszenie ceny leku Replagal | $C_Cost_Agal_Alfa_Mg = 0$ | Całkowita kwota refundacji za produkt leczniczy Replagal = 0 (arkusz „Disaggregated results”) Pozostałe koszty bez zmian. | Potwierdzono |
| Zwiększenie ceny leku Replagal | $C_Cost_Agal_Alfa_Mg = \text{cena z analizy podstawowej} \times 2$ | Całkowita kwota refundacji za produkt leczniczy Replagal = dwukrotnie większa niż wartość z analizy podstawowej (arkusz „Disaggregated results”). Pozostałe koszty bez zmian. | Potwierdzono |
| Zmniejszenie masy ciała | Arkusz „Costs”: D23:E29 = 0 | Całkowita kwota refundacji za produkt leczniczy Replagal = 0 (arkusz „Disaggregated results”). Pozostałe koszty bez zmian. | Potwierdzono |
| Zwiększenie masy ciała | Arkusz „Costs”: D23:E29 = masa ciała z analizy podstawowej $\times 2$ | Całkowita kwota refundacji za produkt leczniczy Replagal = dwukrotnie większa niż wartość z analizy podstawowej (arkusz „Disaggregated results”). Pozostałe koszty bez zmian. | Potwierdzono |
| Zerowe koszty podania ERT | Arkusz „Costs”: C80 = 0 | Całkowite koszty podania ERT = 0. Pozostałe koszty bez zmian. (arkusz „Disaggregated results”) | Potwierdzono |
| Zerowe koszty komplikacji | Arkusz „Costs”: D89:D100 = 0 | Całkowite koszty powikłań = 0. Pozostałe koszty bez zmian. (arkusz „Disaggregated results”) | Potwierdzono |
| Zerowe koszty monitorowania / badań diagnostycznych | Arkusz „Costs”: C115:C117 = 0 | Całkowite koszty monitorowania / badań diagnostycznych = 0. Pozostałe koszty bez zmian. (arkusz „Disaggregated results”) | Potwierdzono |
| Zerowe leczenie zdarzeń niepożądanych | Arkusz „Costs”: C183:C188 = 0 | Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych = 0. Pozostałe koszty bez zmian. (arkusz „Disaggregated results”) | Potwierdzono |

| Przeprowadzony test | Modyfikowana zmienna modelu | Oczekiwany wynik | Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku |
|---|--|---|--|
| Parametry związane z użytecznością | | | |
| Wszystkie użyteczności równe 0 | arkusz „Utilities”: wszystkie użyteczności = 0 | Wyniki w postaci QALY równe 0. | Potwierdzono |
| Wszystkie użyteczności równe 1 obniżenia użyteczności wynikające z wystąpienia zdarzeń niepożądanych = 0 | arkusz „Utilities”: C18:C26 = 1 D31:D34 = 0 | Uzyskane QALY równe LY (w arkuszu „Base Case Results”) | Potwierdzono |
| Parametry związane ze skutecznością | | | |
| Zerowe prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej | Arkusz „Mortality” „Background mortality rates” = 0 | Wyższe wyniki QALY i LY. Wyższe koszty. (arkusz „Base case Results”) | Potwierdzono |
| Dwukrotnie większe prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej | Arkusz „Mortality” „Background mortality rates” = x 2 | Niższe wyniki QALY i LY. Niższe koszty. (arkusz „Base case Results”) | Potwierdzono |
| Zerowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych | Arkusz „Adverse Events” C17:F24 = x 2 | Całkowite koszty leczenia zdarzeń niepożądanych = 0 Pozostałe wyniki bez zmian. (arkusz „Disaggregated results”) | Potwierdzono |
| Zmniejszenie współczynnika korygującego prawdopodobieństwa | E_Transition_Multiplier = 1 | Wyższe wyniki QALY i LY. Wyższe koszty. (arkusz „Base case Results”) | Potwierdzono |
| Zwiększenie współczynnika korygującego prawdopodobieństwa | E_Transition_Multiplier = 2 | Niższe wyniki QALY i LY. Niższe koszty. (arkusz „Base case Results”) | Potwierdzono |
| Zmniejszenie prawdopodobieństwa przerwania leczenia | E_Annual_Discontinuation_Rate_ERT = 0 | Wyższe wyniki QALY i LY. Wyższe koszty. (arkusz „Base case Results”) | Potwierdzono |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry’ego

| Przeprowadzony test | Modyfikowana zmienna modelu | Oczekiwany wynik | Potwierdzenie / brak potwierdzenia oczekiwanego wyniku |
|--|--|---|--|
| Zwiększenie prawdopodobieństwa przerwania leczenia | E_Annual_Discontinuation_Rate_ERT = 5% | Niższe wyniki QALY i LY. Niższe koszty. (arkusz „Base case Results”) | Potwierdzono |
| Parametry związane z dyskontowaniem | | | |
| Brak dyskontowania kosztów | Cont_Disc_Rate_Costs = 0 | Wyższe koszty w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w wynikach zdrowotnych. | Potwierdzono |
| Brak dyskontowania wyników QALY | Cont_Disc_Rate_LYs = 0 | Wyższe wyniki QALY. Brak zmian w kosztach i brak zmian LY. | Potwierdzono |
| Brak dyskontowania wyników LY | Cont_Disc_Rate_QALYs = 0 | Wyższe wyniki LY. Brak zmian w kosztach i brak zmian QALY. | Potwierdzono |
| Zwiększenie stopy dyskontowania kosztów | Cont_Disc_Rate_Costs = 10% | Niższe koszty w porównaniu z analizą podstawową. Brak zmian w wynikach zdrowotnych. | Potwierdzono |
| Zwiększenie stopy dyskontowania wyników QALY | Cont_Disc_Rate_LYs = 10% | Niższe wyniki QALY. Brak zmian w kosztach i brak zmian LY. | Potwierdzono |
| Zwiększenie stopy dyskontowania wyników LY | Cont_Disc_Rate_QALYs = 10% | Niższe wyniki LY. Brak zmian w kosztach i brak zmian QALY. | Potwierdzono |
| Parametry związane z horyzontem analizy | | | |
| Skrócenie horyzontu analizy | Cont_Time_Horizon = 40 | Koszty i wyniki (LY, QALY) w obu ramionach nie wyższe niż w analizie podstawowej. | Potwierdzono |

4.10.2 Walidacja konwergencji

Przeprowadzone zostało porównanie założeń oraz wyników niniejszej analizy ekonomicznej z założeniami i wynikami przedstawionymi w innych analizach ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Fabry'ego. Wykonany został przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących zastosowania enzymatycznej terapii zastępczej w chorobie Fabry'ego. Wyniki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3 str. 18).

Tabela 33 (str. 75.) przedstawia zestawienie wyników zdrowotnych (LY – lata życia; QALY – lata życia skorygowane o jakość) niniejszej analizy z innymi analizami ekonomicznymi odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego. Tabela zawiera komentarze o najważniejszych podobieństwach i różnicach w porównywanych analizach.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* różnice pomiędzy wynikami niniejszej analizy i wynikami odnalezionych analiz przedstawiono w Dyskusji (rozdział 6, str. 121).

Tabela 33. Zestawienie wyników zdrowotnych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania agalzydazy alfa w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego.

| Analiza | Lata życia (LY) | | Lata życia skorygowane o jakość (QALY) | | | Komentarze dotyczące założeń modelowania | | |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|--|-----------------|------------|--|---|---|
| | agalzydaza alfa | BSC | agalzydaza alfa vs BSC | agalzydaza alfa | BSC | agalzydaza alfa vs BSC | Założenia wspólne z niniejszą analizą | Najistotniejsze różnice w odnalezionej analizie w odniesieniu do niniejszej analizy ekonomicznej |
| Niniejsza analiza (dyskontowane 3,5%) | 17,82 LY | 14,80 LY | 3,02 LY | 13,53 QALY | 11,21 QALY | 2,32 QALY | | |
| Niniejsza analiza (dyskontowanie 0%) | 31,80 LY | 24,60 LY | 7,20 LY | 24,11 QALY | 18,59 QALY | 15,52 QALY | | |
| Connock 2006 | nie oszacowano | nie oszacowano | nie oszacowano | 24,76 QALY | 14,69 QALY | 10,07 QALY | <ul style="list-style-type: none"> dyskontowanie wyników zdrowotnych: 3,5% horyzont dożywni zbliżone stany chorobowe uwzględnione w modelach | <ul style="list-style-type: none"> przyjęto „idealną skuteczność leczenia”: pacjenci leczeni z zastosowaniem ERT są „wyleczeni”, i przypisana im zostaje jedynie śmiertelność z populacji ogólnej oraz brak powikłań prawdopodobieństwa powikłań w populacji nieleczonej: wyniki badań klinicznych (oddzielne dla poszczególnych komplikacji) użyteczności w populacji leczonej: na poziomie populacji ogólnej użyteczności w populacji nieleczonej: stała wartość 0,6 (bez względu na stany modelu) brak kalibracji względem całkowitej oczekiwanej długości życia według danych epidemiologicznych |

| Analiza | Lata życia (LY) | | Lata życia skorygowane o jakość (QALY) | | | | Komentarze dotyczące założeń modelowania | |
|---------------------|-----------------|----------------|--|----------------------------------|----------------------------------|------------------------|--|--|
| | agalzydaza alfa | BSC | agalzydaza alfa vs BSC | agalzydaza alfa | BSC | agalzydaza alfa vs BSC | Założenia wspólne z niniejszą analizą | Najistotniejsze różnice w odnalezionej analizie w odniesieniu do niniejszej analizy ekonomicznej |
| <i>NICE 2016</i> | 19 LY | nie oszacowano | nie oszacowano | 13,36 QALY | nie oszacowano | nie oszacowano | <ul style="list-style-type: none"> dyskontowanie wyników zdrowotnych: 3,5% horyzont dożywni zbliżone stany chorobowe uwzględnione w modelach prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu: <i>Rombach 2013</i> brak kalibracji względem całkowitej oczekiwanej długości życia według danych epidemiologicznych. | <ul style="list-style-type: none"> uwzględnienie obniżenia użyteczności wynikające z drogi podania (infuzje; ERT) w porównaniu z lekami podawanymi doustnie śmiertelność ogólna: dane brytyjskie użyteczności: <i>Rombach 2013</i> brak kalibracji względem całkowitej oczekiwanej długości życia według danych epidemiologicznych. |
| <i>Rombach 2013</i> | nie oszacowano | nie oszacowano | nie oszacowano | 50,2 QALY (od narodzin do zgonu) | 48,6 QALY (od narodzin do zgonu) | 1,6 QALY | <ul style="list-style-type: none"> horyzont dożywni zbliżone stany chorobowe uwzględnione w modelach prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu wyniki z publikacji <i>Rombach 2013</i> podano przy stopie dyskontowej 0% | <ul style="list-style-type: none"> modelowano przeżycie chorego od momentu narodzin do zgonu, ze średnim wiekiem rozpoczęcia leczenia na poziomie 40 r.ż. zbliżone wartości użyteczności brak kalibracji względem całkowitej oczekiwanej długości życia według danych epidemiologicznych brak kalibracji względem całkowitej oczekiwanej długości życia według danych epidemiologicznych |

4.10.3 Walidacja zewnętrzna

Model został poddany kalibracji w celu dopasowania wyników modelowania w zakresie oczekiwanej całkowitej długości życia do opublikowanych danych epidemiologicznych.

Szczegółowy opis kalibracji przedstawiono w rozdziale 4.9.2.5 (*Współczynniki kalibrujące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (dopasowanie modelu względem oczekiwanej całkowitej długości życia pacjentów z chorobą Fabry'ego)*, str. 46).

4.11 Zestawienie parametrów modelu

Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów wejściowych do analizy ekonomicznej.

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości | Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości | Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|-------------------------------------|--|---|--|--|
| Charakterystyka wyjściowa pacjentów | | | | |
| Wiek początkowy | 36 lat | Średnia z analizy podstawowej \pm SD (8,46) z publikacji <i>Schiffmann 2001</i> | Rozkład normalny: średnia z analizy podstawowej; SE (2,26) z publikacji <i>Schiffmann 2001</i> (liczba pacjentów = 14) | Analiza podstawowa: na podstawie analiz <i>Replagal BIA 2018</i> (zgodnie z charakterystyką populacji kwalifikującej się do programu lekowego wnioskowanego dla produktu leczniczego <i>Replagal</i>). Analiza wrażliwości: maksymalny możliwy zakres przyjęty w celu przetestowania wpływu płci na wyniki analizy ekonomicznej. |
| Odsetek kobiet | 56% | 0%; 100% | Nie wprowadzono | Analiza podstawowa: na podstawie statystyk prowadzonych przez Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego (dane Polskie) <i>Fabryzyczne AWA 2013</i> (opinia eksperta, str. 12 AWA). Analiza wrażliwości: maksymalny możliwy zakres przyjęty w celu przetestowania wpływu płci na wyniki analizy ekonomicznej. |
| Masa ciała | 74,1 kg | Średnia z analizy podstawowej \pm SD (11,60) z publikacji <i>Schiffmann 2001</i> | Rozkład normalny: średnia z analizy podstawowej; SE (3,1) z publikacji <i>Schiffmann 2001</i> (liczba pacjentów = 14) | Analiza podstawowa: zgodnie z charakterystyką populacji włączonej do badania ATTRACT (za analizą <i>NICE 2016</i>). Analiza wrażliwości: na podstawie zakresu zmienności z badania <i>Schiffmann 2001</i> , włączonego do analizy klinicznej. |
| Odsetek pacjentów z komplikacjami | Tabela złożona (zobacz Tabela 10, str. 36) | wszyscy pacjenci wchodzą do powikłań CEFD, ESRD, CC, Udar (w proporcjach: po 25% do każdego stanu). | Nie wprowadzono | Analiza podstawowa: <i>NICE 2016</i> . Analiza wrażliwości: alternatywne założenia własne, mające na celu zbadać wpływ parametru na stabilność wyników. |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości | Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości | Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|--|--------------------------------|--|--|--|
| Koszty | | | | |
| agalzydaza alfa | ██████████ ██████████ | nie dotyczy | nie dotyczy | Zgodnie z wnioskiem o refundację i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Replagal. |
| koszt podania agalzydazy alfa | 108,16 zł / jedno podanie | 486,72 zł (podanie w ramach hospitalizacji 1-dniowej) | nie dotyczy | Przyjęto, że infuzja odbywać się będzie w ramach wizyty ambulatoryjnej „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. W analizie wrażliwości przyjęto podanie w ramach hospitalizacji 1-dniowej. |
| Kwalifikacja do leczenia chorób ultrarzadkich oraz weryfikacja jego skuteczności | 338,00 zł / świadczenie | nie dotyczy | nie dotyczy | W oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ (NFZ 2018/25/DGL/1): świadczenie rozliczane jest na początku leczenia, po 6 miesiącach oraz co 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia |
| Koszt monitorowania leczenia z zastosowaniem agalzydazy alfa | 1 297,92 zł / rok | 1 297,92 zł × 0,5 / rok | nie dotyczy | Zapisy wnioskowanego programu (<i>Replagal PL</i>) wskazują na mniejszą liczbę badań w porównaniu z aktualnie finansowanymi programami lekowymi w chorobach rzadkich (zobacz Tabela 42, str. 135). Wobec powyższego należy zakładać, że roczny ryczałt diagnostyczny w programie lekowym dla agalzydazy alfa nie będzie większy od najmniejszego z ryczałtów rocznych dla aktualnie finansowanych programów lekowych w chorobach rzadkich. Wobec powyższego przyjęto w modelu, że roczny ryczałt za diagnostykę w programie lekowym leczenia choroby Fabry'ego wyniesie 1 297,92 zł. W analizie wrażliwości: wartość testowano w celu zweryfikowania wpływu zmiany kosztu na wyniki analizy. |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości | Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości | Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|---|---|---|--|--|
| Koszt monitorowania przebiegu choroby podczas najlepszego leczenia objawowego (BSC) | 1 297,92 zł / rok | 0 zł / rok | nie wprowadzono | Wobec polskich danych dotyczących praktyki klinicznej przyjęto koszt jak dla agalzydazy alfa. W analizie wrażliwości: wartość testowano w celu zweryfikowania wpływu zmiany kosztu na wyniki analizy. |
| Koszt leczenia powikłań związanych z postępowaniem choroby Fabry'ego | Tabela złożona (Tabela 31, str. 68) | Dla każdego zdarzenia niepożądanego: percentyle 0,025 i 0,975 z rozkładu beta przyjętego w probabilistycznej analizie wrażliwości | Dla każdego zdarzenia niepożądanego: rozkład normalny o średniej z analizy podstawowej oraz SE = 0,2 × średnia | W oparciu o przegląd <i>Jardiance 2017</i> oraz dane NFZ opublikowane w formie statystyk JGP (przyjmując średnią wartość hospitalizacji w wybranych grup JGP). |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych | 46,20 zł / rok | Nie modyfikowano | Nie wprowadzono | Analiza podstawowa: w oparciu o koszty farmakoterapii oraz wizyty ambulatoryjne (zobacz rozdział 4.9.4.5, str. 64). Analiza wrażliwości: w związku z bardzo małym wpływem na wyniki końcowe odstąpiono od wprowadzenia zakresu zmienności (zgodnie z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i>). |
| Efektywność kliniczna | | | | |
| Prawdopodobieństwa roczne przejść pomiędzy stanami modelu | Tabele złożone (zobacz rozdział 4.9.2.1 str 39) | ±10% w stosunku do wartości z analizy podstawowej | Rozkład Dirichleta (w związku z dużą liczbą danych, w niniejszym dokumencie nie przedstawiono szczegółowych informacji o rozkładach; dokładne dane i obliczenia znajdują się w modelu w arkuszu „Effectiveness”) | W oparciu o dane z publikacji <i>Rombach 2013</i> . W analizie wrażliwości: wartość testowano w celu zweryfikowania wpływu zmiany kosztu na wyniki analizy. |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości | Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości | Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|--|---------------------------------------|---|--|--|
| Prawdopodobieństwo prze- rwanienia leczenia: agalzydaza alfa | 0,05% / rok | 0% i 1% /rok | Rozkład beta (parametry rozkładu: 0,05; 99,5) | W oparciu o dane z analizy <i>NICE 2016</i> . |
| Prawdopodobieństwa wy- stąpienia zdarzeń niepożą- danych | Tabela złożona (Tabela 16 str. 44) | Dla każdego zdarzenia niepo- żądanego: percentyle 0,025 i 0,975 z rozkładu beta przyjętego w probabilistycznej analizie wrażliwości. | Rozkład beta | Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych zosta- ły zaczerpnięte z badania ATTRACT (badanie RCT z porównaniem migalastat vs ERT), przytoczone w analizie <i>NICE 2016</i> . |
| Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejsć pomiędzy stanami (kalibrowanie modelu) | BSC: 2,2501 | wariant 1: współczynnik = 2 wariant 2: współczynnik = 2,5 | Nie wprowadzono | Analiza podstawowa: współczynnik korygujący wprowadzono aby oczekiwane długość życia chorego w modelu była równa oczekiwanej długości życia chorego z publikacji <i>MacDermot 2011(M)</i> i <i>MacDermot 2011(F)</i> . Analiza podstawowa: wartość testowano w celu zweryfikowania wpływu zmiany kosztu na wyniki analizy. |
| Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejsć pomiędzy stanami (kalibrowanie modelu) | ERT: 1,2103 | wariant 1: współczynnik = 1 wariant 2: współczynnik = 1,5 | Nie wprowadzono | Analiza podstawowa: współczynnik korygujący wprowadzono aby oczekiwane długość życia chorego w modelu była równa oczekiwanej długości życia chorego z publikacji <i>Waldek 2009</i> . Analiza podstawowa: wartość testowano w celu zweryfikowania wpływu zmiany kosztu na wyniki analizy. |
| Użyteczności | | | | |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości | Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości | Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|---|--|--|--|--|
| Ból neuropatyczny | 0,725 | Lewy i prawy koniec 95% CI: 0,63–0,82 | Rozkład normalny Średnia: analiza podstawowa SE: 0,2 × średnia | |
| Choroba wptynęła na funkcjonowanie narządów | 0,783 | Lewy i prawy koniec 95% CI: 0,75–0,81 | Rozkład normalny Średnia: analiza podstawowa SE: 0,2 × średnia | |
| ESRD | (w publikacji Arends 2018 podano wartość 0,828, co jest wartością dużą; wobec powyższego przyjęto jak dla powikłań mózgowo-sercowych, tj. użyteczność najmniejszą spośród innych użyteczności w stanach odpowiadających pojedynczym powikłaniom) | Lewy i prawy koniec 95% CI: 0,67–0,99 | Rozkład normalny Średnia: analiza podstawowa SE: 0,2 × średnia | W analizie podstawowej: <i>Arends 2018</i> (narzędzie pomiaru EQ-5D) W deterministycznej analizie wrażliwości rozważano brzegi przedziału ufności (95% CI); <i>Arends 2018</i> . Rozważano również komplet użyteczności z publikacji <i>Rombach 2013</i> . W probabilistycznej analizie wrażliwości przyjęto rozkład beta. |
| Powikłanie mózgowo-naczyniowe | 0,705 | Lewy i prawy koniec 95% CI: 0,60–0,81 | Rozkład normalny Średnia: analiza podstawowa SE: 0,2 × średnia | |
| Powikłania sercowe | 0,732 | Lewy i prawy koniec 95% CI: 0,67–0,80 | Rozkład normalny Średnia: analiza podstawowa SE: 0,2 × średnia | |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości | Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości | Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|--|---|---|--|---|
| Powikłania wielorakie | 0,530 | Lewy i prawy koniec 95% CI: 0,42–0,64 | Rozkład normalny Średnia: analiza podstawowa SE: 0,2 × średnia | |
| Stan modelu „Zgon” | 0 | Nie dotyczy | Nie dotyczy | Z definicji stanu zgon, użyteczność wynosi 0 (Wolowacz 2016) |
| Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych | -0,00026 / 6 miesięcy (zobacz Tabela 24, str. 59) | Minimalne oraz maksymalne wartości obniżenia użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zobacz Tabela 24, str. 59). | Dla każdego zdarzenia niepożądanego: - obniżenia użyteczności: rozkład beta (średnia z analizy podstawowej; SE = 0,2×średnia) - długość leczenia: rozkład normalny (średnia z analizy podstawowej; SE = 0,2×średnia) | Założenia dotyczące obniżenia użyteczności oraz długości leczenia przyjęto za analizą <i>NICE 2016</i> , w której wartości obniżenia zaczerpnięto z publikacji <i>Turner 2003</i> (grypa) oraz <i>Sullivan 2011</i> (pozostałe zdarzenia niepożądane). |
| Pozostałe parametry modelu | | | | |
| Horyzont czasowy | Dożywotni (horyzont = 60 lat) | 40 lat | nie dotyczy (wartość stała) | W analizie podstawowej: horyzont zgodny z wytycznymi <i>AOTMiT 2016</i> oraz wymaganiami minimalnymi <i>Wymagania MZ</i> . W analizie wrażliwości: założenia własne przyjęte w celu testowania wpływu skrócenia długości horyzontu na wyniki końcowe analizy ekonomicznej. |

| Parametr modelu | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w deterministycznej analizie wrażliwości | Wartość w probabilistycznej analizie wrażliwości | Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości |
|---|-------------------------------------|--|--|---|
| Dyskontowanie (roczne stopy dyskontowe) | koszty 5% wyniki zdrowotne: 3,5% | koszty i wyniki zdrowotne: 0% | nie dotyczy (wartość stała) | W analizie podstawowej: zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 oraz wymaganiami minimalnymi <i>Wymagania MZ</i> . W analizie wrażliwości: zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 |
| Średnia liczba dni w roku kalendarzowym | 365,25 dni | nie dotyczy (wartość stała) | nie dotyczy (wartość stała) | Uwzględniono lata przestępne. |
| Długość cyklu modelu | 6 miesięcy | nie dotyczy (wartość stała) | nie dotyczy (wartość stała) | Uzasadnienie długości cyklu przedstawiono w rozdziale 4.7, str. 34 |

5 Wyniki analizy ekonomicznej: agalzydaza alfa vs BSC

5.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

Tabela 35 przedstawia zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych; wartości podano w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim, z rozróżnieniem na wyniki zdyskontowane i niezdykontowane.

Tabela 35. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim).

| Kategoria kosztu | Wartości niezdykontowane | | Wartości zdyskontowane | | Wyniki inkrementalne (zdyskontowane) |
|--|--------------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------------------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa vs. BSC |
| Koszty (perspektywa PPP/PPP+P) | | | | | |
| Koszty leku | | | | | |
| Koszty podania | 88 303 zł | 0 zł | 40 981 zł | 0 zł | 40 981 zł |
| Koszt monitorowania | 52 529 zł | 31 929 zł | 24 497 zł | 16 183 zł | 8 314 zł |
| Koszt leczenia powikłań (pierwsze 6 miesięcy) | 12 066 zł | 21 451 zł | 5 214 zł | 10 209 zł | -4 995 zł |
| Koszt leczenia powikłań (po pierwszych 6 miesiącach) | 84 241 zł | 94 563 zł | 29 419 zł | 37 764 zł | -8 345 zł |
| Kosz leczenia zdarzeń niepożądanych | 1 457 zł | 0 zł | 674 zł | 0 zł | 674 zł |
| Łączny koszt | | | | | |
| Koszty społeczne | 0 zł | 0 zł | 0 zł | 0 zł | 0 zł |
| Lata życia (LY) | | | | | |
| Stan zdrowia wyróżniony w modelu | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa vs. BSC |
| Ból neuropatyczny | 1,26 | 0,69 | 0,98 | 0,59 | 0,39 |

| | Wartości niezdykontowane | | Wartości zdykontowane | | Wyniki inkrementalne (zdykontowane) |
|--|-----------------------------|--------------|--------------------------|--------------|--|
| CEFD | 20,00 | 15,76 | 11,33 | 9,60 | 1,73 |
| CC | 0,64 | 0,66 | 0,27 | 0,32 | -0,04 |
| ESRD | 6,99 | 4,79 | 3,71 | 2,79 | 0,93 |
| Udar | 2,55 | 2,01 | 1,35 | 1,14 | 0,21 |
| CC + ESRD | 0,08 | 0,17 | 0,04 | 0,09 | -0,05 |
| CC + udar | 0,16 | 0,32 | 0,08 | 0,18 | -0,10 |
| ESRD + udar | 0,03 | 0,03 | 0,01 | 0,01 | 0,00 |
| ESRD + CC + udar | 0,09 | 0,16 | 0,04 | 0,08 | -0,04 |
| łącznie | 31,80 | 24,60 | 17,82 | 14,80 | 3,02 |
| Lata życia skorygowane o jakość (QALY) | | | | | |
| Stan zdrowia wyróżniony w modelu | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa vs. BSC |
| Ból neuropatyczny | 0,91 | 0,50 | 0,71 | 0,43 | 0,28 |
| CEFD | 15,66 | 12,34 | 8,87 | 7,52 | 1,35 |
| CC | 0,45 | 0,46 | 0,19 | 0,22 | -0,03 |
| ESRD | 5,12 | 3,51 | 2,72 | 2,04 | 0,68 |
| Udar | 1,79 | 1,42 | 0,95 | 0,80 | 0,15 |
| CC + ESRD | 0,04 | 0,09 | 0,02 | 0,05 | -0,03 |
| CC + udar | 0,08 | 0,17 | 0,04 | 0,09 | -0,05 |
| ESRD + udar | 0,02 | 0,02 | 0,01 | 0,01 | 0,00 |
| ESRD + CC + udar | 0,05 | 0,09 | 0,02 | 0,04 | -0,02 |
| Zdarzenia niepożądane | -0,02 | 0,00 | -0,01 | 0,00 | -0,01 |
| łącznie | 24,11 | 18,59 | 13,53 | 11,21 | 2,32 |

W zakresie lat życia zastosowanie agalzydazy alfa pozwala osiągnąć 31,80 lat życia niezdykontowanych (17,82 lat życia zdykontowanych), podczas gdy najlepsze leczenie objawowe wiąże się z przeżyciem krótszym o ponad 7 lat życia niezdykontowanych (3 lata życia zdykontowane). Zastosowanie agalzydazy alfa pozwala wydłużyć czas do wystąpienia CEFD o 0,6 roku (0,39 roku zdykontowanego) oraz wydłużyć czas bez wystąpienia powikłań (CC, ESRD, udar) o 4,2 roku (1,73 lat zdykontowanych). Wyniki wskazują jednocześnie, że o ile już wystąpią powikłania wynikające z przebiegu choroby Fabry'ego (CEFD, ESRD, udar), to zastosowanie agalzydazy alfa spowalnia tempo progresji choroby (co jest widoczne wydłużeniem czasu życia w stanach CEFD, ESRD, udar).

W zakresie lat życia skorygowanych o jakość (QALY), stosowanie agalzydazy alfa pozwala osiągnąć łącznie 24,11 QALY (13,53 QALY zdykontowane), podczas gdy najlepsze leczenie objawowe generuje 18,59 QALY (11,21 QALY zdykontowane), czyli mniej o 5,5 QALY (2,32 QALY zdykontowane).

5.2 Wyniki analizy podstawowej

Tabela 36 przedstawia oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy porównaniu agalzydaza alfa vs BSC. Wyniki przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim z uwzględnieniem dykontowania.

Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy porównaniu agalzydaza alfa vs BSC (w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnim); wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P.

| Terapia | Wyniki łączne | | Wyniki inkrementalne | | ICUR [zł/QALY] |
|-----------------|---------------|-------|----------------------|------|----------------|
| | Koszty | QALY | Koszty | QALY | |
| bez RSS | | | | | |
| BSC | ██████ | 11,21 | - | - | - |
| Agalzydaza alfa | ██████ | 13,53 | ██████ | 2,32 | ██████ |
| z RSS | | | | | |
| BSC | ██████ | 11,21 | - | - | - |

| Terapia | Wyniki łączne | | Wyniki inkrementalne | | ICUR [zł/QALY] |
|-----------------|---------------|-------|----------------------|------|-------------------|
| | Koszty | QALY | Koszty | QALY | |
| Agalzydaza alfa | | 13,53 | | 2,32 | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

5.3 Analiza wrażliwości

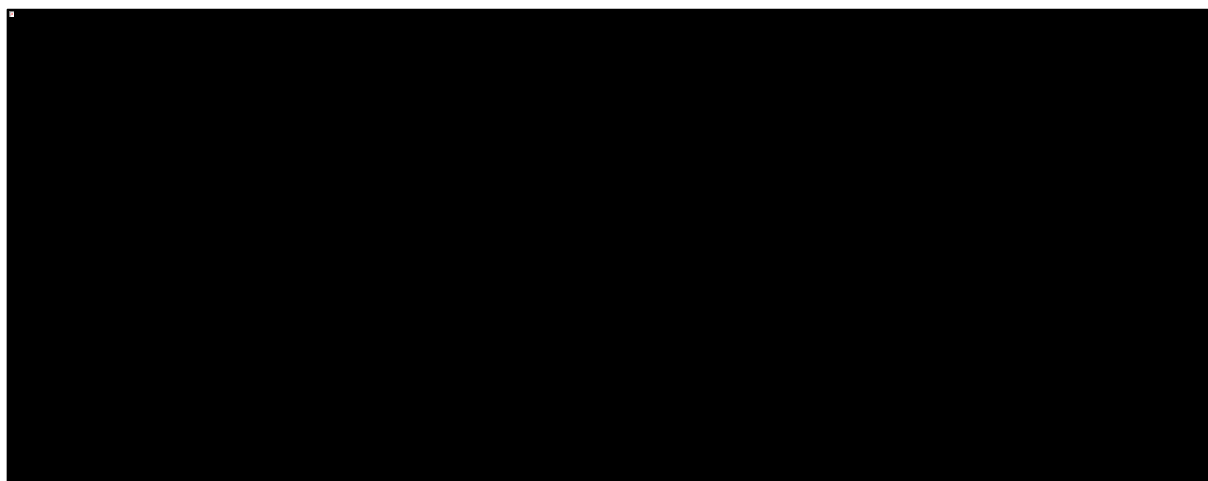
5.3.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

5.3.1.1 Wariant bez RSS

Tabela 37 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez RSS.


Wykres 4 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariantcie bez RSS w formie diagramu Tornado; przedstawiono 15 parametrów, dla których zmiany wartości pociągały za sobą największe zmiany w koszcie uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; diagram Tornado



Do pięciu parametrów, których modyfikacja wartości skutkowałą największym rozrzutem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość należały:





Należy wyraźnie podkreślić, że wartości parametrów w największym stopniu wpływających na wyniki analizy ekonomicznej zostały oszacowano w możliwie najprecyzyjniejszy sposób. W analizie ekonomicznej (zgodnie z wytycznymi *AOTMIT 2016*) analiza wrażliwości powinna nie tylko testować zakres zmienności wartości parametrów ale również wpływ, jaki na wyniki analizy może wywrzeć niepewność oszacowania wartości danego parametru. W zakresie współczynników kalibrujących, średniego wieku początkowego oraz rozkładu powikłań wśród pacjentów rozpoczynających leczenie przyjęto bardzo precyzyjne dane, cechujące się minimalnym zakresem zmienności. Wobec powyższego należy uznać, że w analizie ekonomicznej oszacowanie tych parametrów, które mogłyby istotnie wpłynąć na niepewność wyników ostatecznych, zapobiegło znacznej niepewności w zakresie wiarygodności modelowania.

Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS.

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|--|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Wyjściowy wiek pacjentów | ██████ | ████ | 14,53 | 11,77 | ██████ | ████ | 12,18 | 10,37 | ██████ | ██████ | 2,76 | 1,82 | ██████ | ██████ |
| Odsetek mężczyzn | ██████ | ████ | 14,16 | 11,68 | ██████ | ████ | 12,73 | 10,61 | ██████ | ██████ | 2,48 | 2,12 | ██████ | ██████ |
| Horyzont czasowy | ██████ | ████ | 13,13 | 10,99 | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,14 | 2,32 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Ból>CEFD | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,32 | 2,32 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Ból>Zgon | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,32 | 2,32 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>CC | ██████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,33 | 2,31 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>ESRD | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,33 | 2,32 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>Udar | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,33 | 2,32 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>Zgon | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,32 | 2,32 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>ESRD,CC | ██████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,33 | 2,32 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>CC,Udar | ██████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,33 | 2,31 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>Zgon | ██████ | ████ | 13,55 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,51 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,34 | 2,31 | ██████ | ██████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>CC,Udar | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ██████ | ██████ | 2,33 | 2,32 | ██████ | ██████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|--|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>ESRD.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>ESRD.CC | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Ból>CEFD | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Ból>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>CC | ████ | ██ | 13,53 | 11,24 | ████ | ██ | 13,53 | 11,17 | ████ | ████ | 2,29 | 2,36 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>ESRD | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,31 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>ESRD.CC | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,31 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,24 | ████ | ██ | 13,53 | 11,17 | ████ | ████ | 2,29 | 2,36 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,31 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>ESRD.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>ESRD.CC | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Ból>CEFD | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Ból>Zgon | ████ | ██ | 13,54 | 11,21 | ████ | ██ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>CC | ████ | ██ | 13,55 | 11,21 | ████ | ██ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,34 | 2,31 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>ESRD | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>Udar | ████ | ██ | 13,54 | 11,21 | ████ | ██ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>ESRD.CC | ████ | ██ | 13,54 | 11,21 | ████ | ██ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,31 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>CC.Udar | ████ | ██ | 13,55 | 11,21 | ████ | ██ | 13,51 | 11,21 | ████ | ████ | 2,34 | 2,31 | ████ | ████ |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): CC>Zgon | ████ | ██ | 13,56 | 11,21 | ████ | ██ | 13,50 | 11,21 | ████ | ████ | 2,35 | 2,30 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): Udar>CC.Udar | ████ | ██ | 13,54 | 11,21 | ████ | ██ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): Udar>ESRD.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,54 | 11,21 | ████ | ██ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): ESRD>ESRD.CC | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): ESRD>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): CC.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): ESRD.CC>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczzone): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Ból>CEFD | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Ból>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>CC | ████ | ██ | 13,53 | 11,26 | ████ | ██ | 13,53 | 11,16 | ████ | ████ | 2,27 | 2,37 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>ESRD | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,23 | ████ | ██ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>ESRD.CC | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,23 | ████ | ██ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,30 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,25 | ████ | ██ | 13,53 | 11,17 | ████ | ████ | 2,28 | 2,36 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,31 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>ESRD.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ██ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>ESRD.CC | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Odsetek wycofań z leczenia ERT | ████ | ██ | 13,54 | 11,21 | ████ | ██ | 13,30 | 11,21 | ████ | ████ | 2,34 | 2,09 | ████ | ████ |
| Częstość bólu głowy: Agalzydaza alfa | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Częstość grypy: Agalzydaza alfa | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Częstość duszności: Agalzydaza alfa | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Częstość zakażeń górnych dróg oddechowych: Agalzydaza alfa | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Częstość zakażeń dróg moczowych: Agalzydaza alfa | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Częstość nieżyty żołądka: Agalzydaza alfa | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Masa ciała mężczyzn | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Masa ciała kobiet | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: uszkodzenie substancji białej | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: hipertrofia lewej komory | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: przewlekła choroba nerek (stadia 1-4) | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: przewlekła choroba nerek (stadium 5) | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: migotanie przedsionków wymagające hospitalizacji | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: wszczepienie rozrusznika serca | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt zawału serca | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt przeszłona interwencja wieńcowa | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt wszczepienie defibrylatora serca | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt pomostowanie aortalno-wieńcowe | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Koszt udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Długookresowy koszt choroby wieńcowej | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: dializoterapia | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: leczenie po wystąpieniu udaru | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Użyteczność stanu zdrowia: Ból | ████ | ██ | 13,44 | 11,15 | ████ | ██ | 13,62 | 11,26 | ████ | ████ | 2,29 | 2,36 | ████ | ████ |
| Użyteczność: CEFD | ████ | ██ | 13,16 | 10,89 | ████ | ██ | 13,84 | 11,47 | ████ | ████ | 2,27 | 2,37 | ████ | ████ |
| Użyteczność: CC | ████ | ██ | 13,30 | 11,03 | ████ | ██ | 13,78 | 11,40 | ████ | ████ | 2,27 | 2,39 | ████ | ████ |
| Użyteczność: ESRD | ████ | ██ | 13,52 | 11,20 | ████ | ██ | 13,61 | 11,30 | ████ | ████ | 2,33 | 2,31 | ████ | ████ |
| Użyteczność: Udar | ████ | ██ | 13,39 | 11,09 | ████ | ██ | 13,67 | 11,33 | ████ | ████ | 2,30 | 2,35 | ████ | ████ |
| Użyteczność: CC + ESRD | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Użyteczność: CC + Udar | ████ | ██ | 13,52 | 11,19 | ████ | ██ | 13,54 | 11,23 | ████ | ████ | 2,33 | 2,31 | ████ | ████ |
| Użyteczność: ESRD + Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Użyteczność: ESRD + CC + Udar | ████ | ██ | 13,53 | 11,20 | ████ | ██ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu bólu głowy | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ██ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

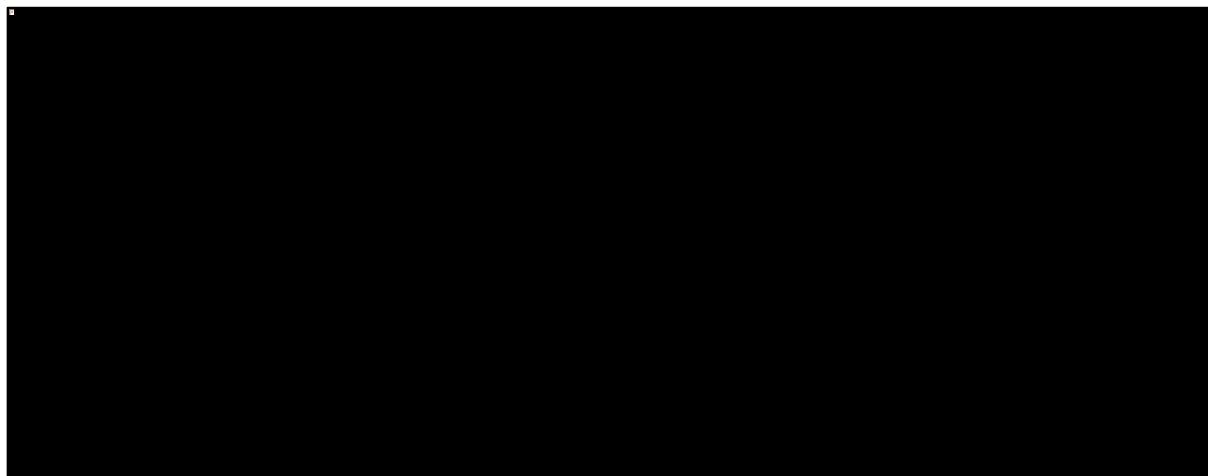
| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Utrata użyteczności z powodu grypy | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu duszności | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu zakażenia dróg moczowych | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu nieżytu żołądka | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszty podania: Agalzydaza alfa (na 6 mies.) | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt 6-mies.: ERT | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt 6-mies.: BSC | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejścia: BSC | ████ | ████ | 13,53 | 11,60 | ████ | ████ | 13,53 | 10,83 | ████ | ████ | 1,93 | 2,70 | ████ | ████ |
| Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejścia: ERT | ████ | ████ | 13,82 | 11,21 | ████ | ████ | 13,13 | 11,21 | ████ | ████ | 2,61 | 1,92 | ████ | ████ |
| Bez dyskontowania | ████ | ████ | 24,11 | 18,59 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 5,52 | 2,32 | ████ | ████ |
| Rozkład powikłań wśród pacjentów rozpoczynających leczenie: 25% | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 12,33 | 9,57 | ████ | ████ | 2,32 | 2,76 | ████ | ████ |
| Podanie ERT w trybie hospitalizacji | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

5.3.1.2 Wariant z RSS

Tabela 38 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z RSS.

Wykres 5 przedstawia wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w wariancie z RSS w formie diagramu Tornado; przedstawiono 15 parametrów, dla których zmiany wartości pociągały za sobą największe zmiany w koszcie uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS; diagram Tornado



Wobec wyniku z analizy podstawowej ([redacted]) do pięciu parametrów, których modyfikacja wartości skutkowała największym rozrzutem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość należały:



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analogicznie, jak to zaznaczono w rozdziale z wynikami analizy wrażliwości w wariancie bez RSS, należy wyraźnie podkreślić, że wartości parametrów w największym stopniu wpływających na wyniki analizy ekonomicznej zostały oszacowane w możliwie najprecyzyjniejszy sposób. W analizie ekonomicznej (zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*) analiza wrażliwości powinna nie tylko testować zakres zmienności wartości parametrów ale również wpływ, jaki na wyniki analizy może wywrzeć niepewność oszacowania wartości danego parametru. W zakresie współczynników kalibrujących , średniego wieku początkowego oraz rozkładu powikłań wśród pacjentów rozpoczynających leczenie przyjęto bardzo precyzyjne dane, cechujące się minimalnym zakresem zmienności. Wobec powyższego należy uznać, że w analizie ekonomicznej oszacowanie tych parametrów, które mogłyby istotnie wpłynąć na niepewność wyników ostatecznych, zapobiegło znacznej niepewności w zakresie wiarygodności modelowania.

Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS.

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|--|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Wyższy wiek pacjentów | ■ | ■ | 14,53 | 11,77 | ■ | ■ | 12,18 | 10,37 | ■ | ■ | 2,76 | 1,82 | ■ | ■ |
| Odsetek mężczyzn | ■ | ■ | 14,16 | 11,68 | ■ | ■ | 12,73 | 10,61 | ■ | ■ | 2,48 | 2,12 | ■ | ■ |
| Horyzont czasowy | ■ | ■ | 13,13 | 10,99 | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 2,14 | 2,32 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Ból>CEFD | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 2,32 | 2,32 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Ból>Zgon | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 2,32 | 2,32 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>CC | ■ | ■ | 13,54 | 11,21 | ■ | ■ | 13,52 | 11,21 | ■ | ■ | 2,33 | 2,31 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>ESRD | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 2,33 | 2,32 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>Udar | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 2,33 | 2,32 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>Zgon | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 2,32 | 2,32 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>ESRD,CC | ■ | ■ | 13,54 | 11,21 | ■ | ■ | 13,52 | 11,21 | ■ | ■ | 2,33 | 2,32 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>CC,Udar | ■ | ■ | 13,54 | 11,21 | ■ | ■ | 13,52 | 11,21 | ■ | ■ | 2,33 | 2,31 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>Zgon | ■ | ■ | 13,55 | 11,21 | ■ | ■ | 13,51 | 11,21 | ■ | ■ | 2,34 | 2,31 | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>CC,Udar | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 13,53 | 11,21 | ■ | ■ | 2,33 | 2,32 | ■ | ■ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|--|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>ESRD.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>ESRD.CC | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Ból>CEFD | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Ból>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>CC | ████ | ████ | 13,53 | 11,24 | ████ | ████ | 13,53 | 11,17 | ████ | ████ | 2,29 | 2,36 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>ESRD | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,31 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>ESRD.CC | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,31 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,24 | ████ | ████ | 13,53 | 11,17 | ████ | ████ | 2,29 | 2,36 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,31 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>ESRD.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>ESRD.CC | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Ból>CEFD | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Ból>Zgon | ████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>CC | ████ | ████ | 13,55 | 11,21 | ████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,34 | 2,31 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>ESRD | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>Udar | ████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>ESRD.CC | ████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,31 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>CC.Udar | ████ | ████ | 13,55 | 11,21 | ████ | ████ | 13,51 | 11,21 | ████ | ████ | 2,34 | 2,31 | ████ | ████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|--|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>Zgon | ████ | ████ | 13,56 | 11,21 | ████ | ████ | 13,50 | 11,21 | ████ | ████ | 2,35 | 2,30 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>CC.Udar | ████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>ESRD.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>ESRD.CC | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Ból>CEFD | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Ból>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>CC | ████ | ████ | 13,53 | 11,26 | ████ | ████ | 13,53 | 11,16 | ████ | ████ | 2,27 | 2,37 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>ESRD | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,23 | ████ | ████ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>ESRD.CC | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,23 | ████ | ████ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,30 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,25 | ████ | ████ | 13,53 | 11,17 | ████ | ████ | 2,28 | 2,36 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,31 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>ESRD.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,22 | ████ | ████ | 13,53 | 11,19 | ████ | ████ | 2,31 | 2,34 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>ESRD.CC | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,20 | ████ | ████ | 2,32 | 2,33 | ████ | ████ |
| Odsetek wycofań z leczenia ERT | ████ | ████ | 13,54 | 11,21 | ████ | ████ | 13,30 | 11,21 | ████ | ████ | 2,34 | 2,09 | ████ | ████ |
| Częstość bólu głowy: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Częstość grypy: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,52 | 11,21 | ████ | ████ | 2,33 | 2,32 | ████ | ████ |
| Częstość duszności: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Częstość zakażeń górnych dróg oddechowych: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Częstość zakażeń dróg moczowych: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Częstość niezytu żółdka: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Masa ciała mężczyzn | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Masa ciała kobiet | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: uszkodzenie substancji białej | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: hipertrofia lewej komory | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: przewlekła choroba nerek (stadia 1-4) | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: przewlekła choroba nerek (stadium 5) | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: migotanie przedsionków wymagające hospitalizacji | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt: wszczepienie rozrusznika serca | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt zawał serca | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt przeszskórna interwencja wieńcowa | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt wszczepienie defibrylatora serca | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt pomostowanie aortalno-wieńcowe | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|-----|----------------------|-------|------------------------|-----|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| | | | | | | | | | | | | | | |
| Koszt udar | | | 13,53 | 11,21 | | | 13,53 | 11,21 | | | 2,32 | 2,32 | | |
| Długookresowy koszt choroby wieńcowej | | | 13,53 | 11,21 | | | 13,53 | 11,21 | | | 2,32 | 2,32 | | |
| Koszt: dializoterapia | | | 13,53 | 11,21 | | | 13,53 | 11,21 | | | 2,32 | 2,32 | | |
| Koszt: leczenie po wystąpieniu udaru | | | 13,53 | 11,21 | | | 13,53 | 11,21 | | | 2,32 | 2,32 | | |
| Użyteczność stanu zdrowia: Ból | | | 13,44 | 11,15 | | | 13,62 | 11,26 | | | 2,29 | 2,36 | | |
| Użyteczność: CEFD | | | 13,16 | 10,89 | | | 13,84 | 11,47 | | | 2,27 | 2,37 | | |
| Użyteczność: CC | | | 13,30 | 11,03 | | | 13,78 | 11,40 | | | 2,27 | 2,39 | | |
| Użyteczność: ESRD | | | 13,52 | 11,20 | | | 13,61 | 11,30 | | | 2,33 | 2,31 | | |
| Użyteczność: Udar | | | 13,39 | 11,09 | | | 13,67 | 11,33 | | | 2,30 | 2,35 | | |
| Użyteczność: CC + ESRD | | | 13,53 | 11,20 | | | 13,53 | 11,22 | | | 2,33 | 2,32 | | |
| Użyteczność: CC + Udar | | | 13,52 | 11,19 | | | 13,54 | 11,23 | | | 2,33 | 2,31 | | |
| Użyteczność: ESRD + Udar | | | 13,53 | 11,21 | | | 13,53 | 11,21 | | | 2,32 | 2,32 | | |
| Użyteczność: ESRD + CC + Udar | | | 13,53 | 11,20 | | | 13,53 | 11,22 | | | 2,33 | 2,32 | | |
| Utrata użyteczności z powodu bólu głowy | | | 13,53 | 11,21 | | | 13,53 | 11,21 | | | 2,32 | 2,32 | | |

| Parameter | Koszty - dolna wartość | | QALY - dolna wartość | | Koszty - górna wartość | | QALY - górna wartość | | Różnica kosztów Agalzydaza alfa vs. BSC | | Różnica QALYs Agalzydaza alfa vs. BSC | | ICUR | |
|---|------------------------|------|----------------------|-------|------------------------|------|----------------------|-------|---|---------------|---------------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Agalzydaza alfa | BSC | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość | Dolna wartość | Górna wartość |
| Utrata użyteczności z powodu grypy | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu duszności | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu zakażenia dróg moczowych | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu nieżytu żołądka | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszty podania: Agalzydaza alfa (na 6 mies.) | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt 6-mies.: ERT | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Koszt 6-mies.: BSC | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |
| Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejścia: BSC | ████ | ████ | 13,53 | 11,60 | ████ | ████ | 13,53 | 10,83 | ████ | ████ | 1,93 | 2,70 | ████ | ████ |
| Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejścia: ERT | ████ | ████ | 13,82 | 11,21 | ████ | ████ | 13,13 | 11,21 | ████ | ████ | 2,61 | 1,92 | ████ | ████ |
| Bez dyskontowania | ████ | ████ | 24,11 | 18,59 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 5,52 | 2,32 | ████ | ████ |
| Rozkład powikłań wśród pacjentów rozpoczynających leczenie: 25% | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 12,33 | 9,57 | ████ | ████ | 2,32 | 2,76 | ████ | ████ |
| Podanie ERT w trybie hospitalizacji | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 13,53 | 11,21 | ████ | ████ | 2,32 | 2,32 | ████ | ████ |

5.3.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Tabela 39 przedstawia wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (dla porównania w tabeli powtórzone wyniki analizy podstawowej). W probabilistycznej analizie wrażliwości przeprowadzono 2 000 symulacji, w każdej losując wartości parametrów, dla których zdefiniowano rozkład prawdopodobieństwa. Poniższa tabela przedstawia wyniki średnie z 2 000 symulacji.

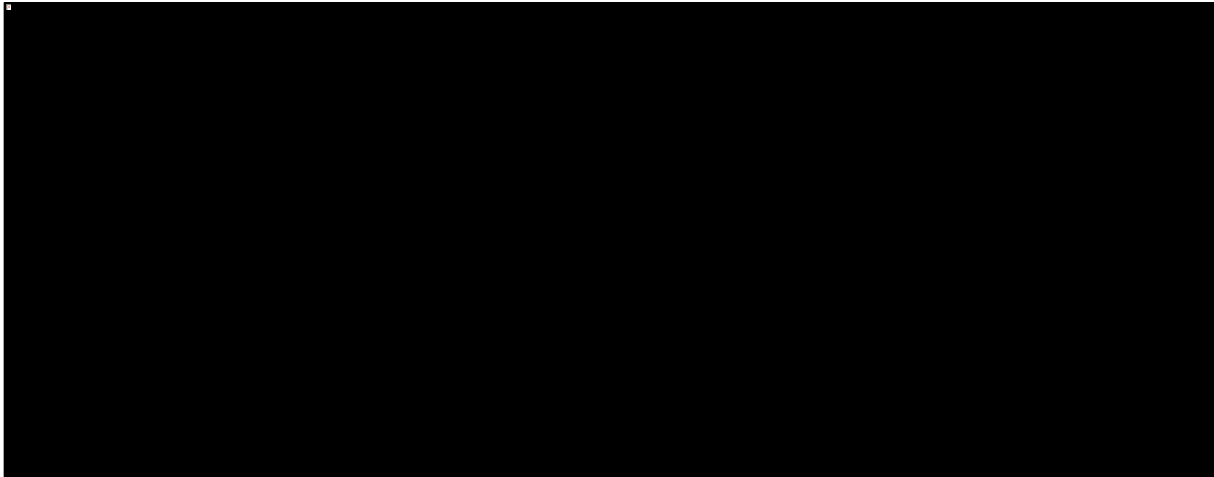
Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy porównaniu agalzydaza alfa vs BSC (w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywoć); wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P.

| Terapia | Wyniki łączne | | Wyniki inkrementalne | | ICUR [zł/QALY] |
|---|---------------|-------|----------------------|------|----------------|
| | Koszty | QALY | Koszty | QALY | |
| Analiza podstawowa | | | | | |
| bez RSS | | | | | |
| BSC | ██████ | 11,21 | █ | - | █ |
| Agalzydaza alfa | ██████ | 13,53 | ██████ | 2,32 | ██████ |
| z RSS | | | | | |
| BSC | ██████ | 11,21 | █ | - | █ |
| Agalzydaza alfa | ██████ | 13,53 | ██████ | 2,32 | ██████ |
| Probabilistyczna analiza wrażliwości | | | | | |
| bez RSS | | | | | |
| Prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) nie przekroczy progu opłacalności wyniosło 0% | | | | | |
| BSC | ██████ | 10,64 | █ | - | █ |
| Agalzydaza alfa | ██████ | 12,81 | ██████ | 2,17 | ██████ |
| z RSS | | | | | |
| Prawdopodobieństwo, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) nie przekroczy progu opłacalności wyniosło 0% | | | | | |
| BSC | ██████ | 10,67 | █ | - | █ |
| Agalzydaza alfa | ██████ | 12,82 | ██████ | 2,14 | ██████ |

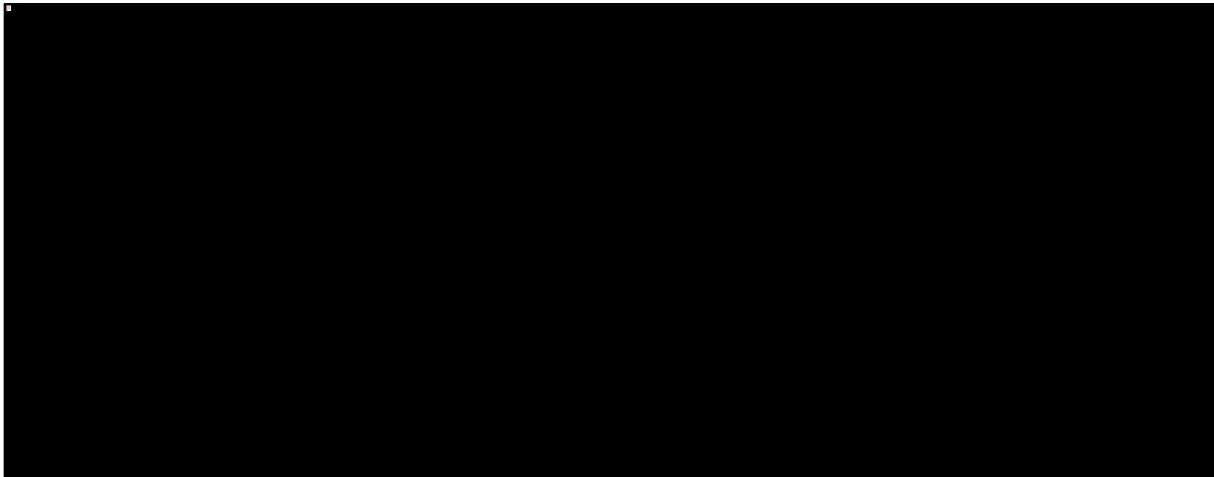
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości były zbliżone z wynikami analizy podstawowej w zakresie oszacowanych kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Wykres 6 i Wykres 7 przedstawiają rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) w wariantach, odpowiednio bez RSS i z RSS.

Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY); wariant bez RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P



Wykres 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY); wariant z RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P



5.4 Wyniki analizy progowej

Tabela 40 przedstawia wyniki analizy progowej. W analizie progowej wyznaczoną kwotę refundacji oraz cenę zbytu netto za opakowanie jednostkowe produktu leczniczego Replagal, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równy jest progowi opłacalności (134 514 zł/QALY).

Tabela 40. Wyniki analizy progowej; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P.

| Analiza podstawowa (<i>base case</i>) / Parametr w analizie wrażliwości | Wartość minimalna parametru w analizie wrażliwości | | Wartość maksymalna parametru w analizie wrażliwości | |
|--|---|--|--|--|
| | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie |
| Analiza podstawowa | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Wyjściowy wiek pacjentów | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Odsetek mężczyzn | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Horyzont czasowy | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Ból>CEFD | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Ból>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>CC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>ESRD | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>ESRD,CC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>CC, Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>CC, Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>ESRD, Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>ESRD, CC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>ESRD, Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |

| Analiza podstawowa (<i>base case</i>) / Parametr w analizie wrażliwości | Wartość minimalna parametru w analizie wrażliwości | | Wartość maksymalna parametru w analizie wrażliwości | |
|--|---|--|--|--|
| | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Ból>CEFD | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Ból>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>CC | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>ESRD | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>ESRD.CC | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>ESRD.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>ESRD.CC | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>ESRD.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Analiza podstawowa (<i>base case</i>) / Parametr w analizie wrażliwości | Wartość minimalna parametru w analizie wrażliwości | | Wartość maksymalna parametru w analizie wrażliwości | |
|--|---|--|--|--|
| | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Ból>CEFD | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Ból>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>CC | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>ESRD | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>ESRD.CC | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>ESRD.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>ESRD.CC | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>ESRD.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC.Udar>Zgon | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Ból>CEFD | ■ | ■ | ■ | ■ |

| Analiza podstawowa (<i>base case</i>) / Parametr w analizie wrażliwości | Wartość minimalna parametru w analizie wrażliwości | | Wartość maksymalna parametru w analizie wrażliwości | |
|--|---|--|--|--|
| | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Ból>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>CC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>ESRD | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>ESRD.CC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>CC.Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>CC.Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>ESRD.Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>ESRD.CC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>ESRD.Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.Udar>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC.Udar>Zgon | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Odsetek wycofań z leczenia ERT | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Częstość bólu głowy: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Częstość grypy: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Częstość duszności: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Częstość zakażeń górnych dróg oddechowych: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | ████ | ████ |

| Analiza podstawowa (<i>base case</i>) / Parametr w analizie wrażliwości | Wartość minimalna parametru w analizie wrażliwości | | Wartość maksymalna parametru w analizie wrażliwości | |
|--|---|--|--|--|
| | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie |
| Częstość zakażeń dróg moczowych: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Częstość niezłyty żołądka: Agalzydaza alfa | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Masa ciała mężczyzn | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Masa ciała kobiet | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt: uszkodzenie substancji białej | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt: hipertrofia lewej komory | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt: przewlekła choroba nerek (stadia 1-4) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt: przewlekła choroba nerek (stadium 5) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt: migotanie przedsionków wymagające hospitalizacji | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt: wszczepienie rozrusznika serca | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt zawału serca | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt przeszłona interwencja wieńcowa | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt wszczepienie defibrylatora serca | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt pomostowanie aortalno-wieńcowe | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Długookresowy koszt choroby wieńcowej | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt: dializoterapia | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt: leczenie po wystąpieniu udaru | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Użyteczność stanu zdrowia: Ból | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Użyteczność: CEFD | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Użyteczność: CC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Użyteczność: ESRD | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Użyteczność: Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Użyteczność: CC + ESRD | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Użyteczność: CC + Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |

| Analiza podstawowa (<i>base case</i>) / Parametr w analizie wrażliwości | Wartość minimalna parametru w analizie wrażliwości | | Wartość maksymalna parametru w analizie wrażliwości | |
|--|---|--|--|--|
| | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie | Progowa kwota refundacji /opakowanie | Progowa cena zbytu netto /opakowanie |
| Użyteczność: ESRD + Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Użyteczność: ESRD + CC + Udar | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu bólu głowy | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu grypy | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu duszności | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu zakażenia dróg moczowych | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Utrata użyteczności z powodu nieżytu żołądka | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Agalzydaza alfa (na 6 mies.) | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt 6-mies.: ERT | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Koszt 6-mies.: BSC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejścia: BSC | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejścia: ERT | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Bez dyskontowania | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Rozkład powikłań wśród pacjentów rozpoczynających leczenie: 25% | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Podanie ERT w trybie hospitalizacji | ████ | ████ | ████ | ████ |

6 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia pacjentów z chorobą Fabry'ego. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się pewną niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

1. Współczynnik kalibrujący prawdopodobieństwa progresji i zgonu w trakcie terapii agalzydazą alfa.

W analizie *NICE 2016* stwierdzono, że średnia całkowita liczba lat życia pacjenta z chorobą Fabry'ego, w modelu złożonym przez wnioskodawcę w warunkach brytyjskich (83,4 lat życia), była znacząco wyższa od oczekiwanej przeciętnej całkowitej długości życia w oparciu o publikację *Waldek 2009* (58,2 lat życia w przypadku mężczyzn i 75,4 lat życia w przypadku kobiet). Aby dostosować wyniki modelowania do danych z publikacji *Waldek 2009*, w ramach analizy *NICE 2016* zaproponowano aby prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami (za wyjątkiem śmiertelności z populacji ogólnej oraz przejść ze stanów odpowiadających wielorakim komplikacjom) przemnożone zostały przez odpowiednio wyznaczony współczynnik. W niniejszej analizie dostosowano się do zaleceń *NICE* i uwzględniono współczynnik kalibrujący, którego zadaniem było dopasowanie wyników zdrowotnych modelowania z wynikami publikacji. Należy jednak zauważyć, że w publikacji *Waldek 2009* przedstawiono dane z rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego, przy czym nie podano informacji o odsetku pacjentów leczonych z zastosowaniem ERT (po-dano jedynie informację, że 61 spośród 75 zmarłych mężczyzn (81,3%) i 5 spośród 12 zmarłych kobiet (41,7%) otrzymywało ERT). W sytuacji gdy nie wszyscy chorzy z rejestru otrzymywali ERT oczekiwana całkowita długość życia z publikacji *Waldek 2009* może być zaniżona w stosunku do scenariusza, w którym wszyscy chorzy otrzymywali by ERT. Powyższe oznacza, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość oszacowany w niniejszej analizie może być zawyżony.

2. Prawdopodobieństwa progresji lub zgonu wynikające z postępu choroby Fabry'ego.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami modelu zaczerpnięto z publikacji *Rombach 2013*. Rzeczone dane zostały również wykorzystano w analizie ekonomicznej dla migalastatu

(NICE 2016). W analizie ekonomicznej *Rombach 2013* wykorzystano dane z holenderskiego rejestru pacjentek i pacjentów z chorobą Fabry'ego. Dane z rejestru holenderskiego objęły historię przebiegu choroby z kohorty (116 dorosłych i 26 dzieci z chorobą Fabry'ego). Leczenie z zastosowaniem ERT rozpoczęto u 75 chorych. Dane dotyczące wystąpienia progresji uzyskano z kart historii pacjentów, rozróżniając czy progresja wystąpiła w trakcie leczenia z zastosowaniem ERT czy w okresie bez terapii ERT. Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczącą chorych nie leczonych, w celu estymacji ryzyka progresji przy braku ERT wykorzystano dane dotyczące progresji u pacjentów nieleczonych w okresie poprzedzającym wprowadzenie ERT; jednocześnie założono, że wprowadzenie ERT ogranicza postęp choroby. W następnym kroku wyznaczono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami; na podstawie tych krzywych wyznaczono roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami, przyjmując, że prawdopodobieństwa są stałe w czasie.

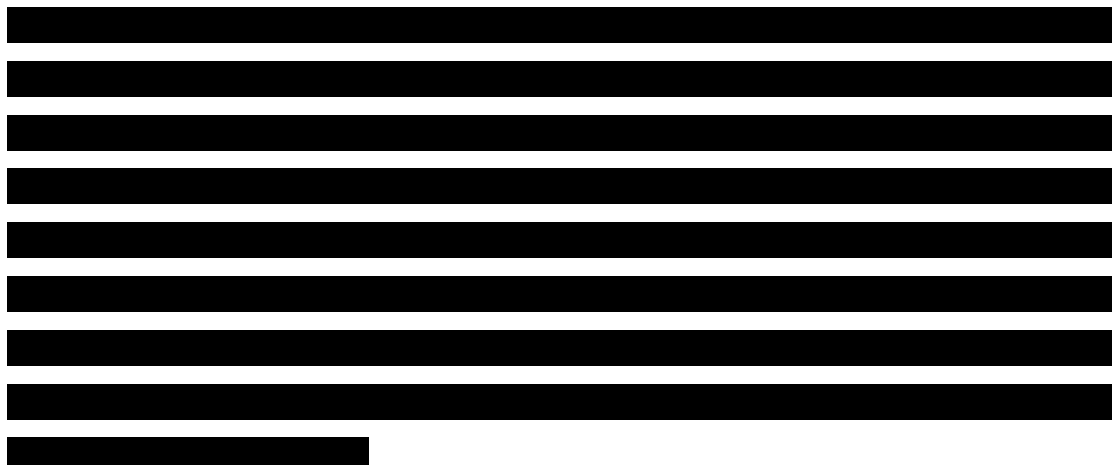
Wyznaczone w analizie *Rombach 2013* prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami były stałe w czasie (tj. nie były zależne od wieku pacjenta) co może nie w pełni odpowiadać tempu progresji choroby (im starszy chory, tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań), co zauważono w analizie *NICE 2016*. Jednocześnie dane z publikacji *Rombach 2013* wydają się najlepszymi – dostępnymi aktualnie – danymi pozwalającymi modelować dożywność przebieg choroby. Warto zauważyć, że przed publikacją pracy *Rombach 2013*, modelowanie przeżycia było bardzo mało wiarygodne opierając się na arbitralnym założeniu, że zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej skutkuje całkowitym zahamowaniem choroby Fabry'ego (*Connock 2006*).

Warto również zauważyć, że alternatywne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami testowane w ramach analizy wrażliwości, nie wpływały znacząco na wyniki analizy ekonomicznej.

3. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych zostały zaczerpnięte z badania ATTRACT. Badanie ATTRACT było badaniem RCT z porównaniem migalastat vs ERT (zgodnie z publikacją *Hudges 2017* w grupie ERT ponad 60% pacjentów leczonych było z zastosowaniem agalzydazy alfa), którego wyniki przytoczono w analizie *NICE 2016*. Generalnie agalzydaza alfa i agalzydaza beta cechują się bardzo zbliżonym profilem bezpieczeństwa wobec czego, przyjęte w modelu dane nie powinny wpływać na wiarygodność oszacowań.

4. Koszt monitorowania przebiegu leczenia agalzydazą alfa w ramach programu lekowego.



5. Koszt leczenia powikłań.

W celu oszacowania kosztów jednostkowych leczenia powikłań związanych z postępem choroby Fabry'ego przeszukano najaktualniejsze (z 2017 roku) analizy weryfikacyjne opracowane przez AOTMiT. Odnaleziono jedną analizę ekonomiczną *Jardiance 2017*; analiza uwzględniała m.in. powikłania sercowe, nerkowe oraz udaru. W analizie *Jardiance 2017* nie rozważano wszystkich powikłań uwzględnionych w niniejszej analizie, wobec powyższego koszt leczenia powikłań nie uwzględnionych w analizie *Jardiance 2017* oszacowano w oparciu o dane NFZ opublikowane w formie statystyk JGP (przyjmując średnią wartość hospitalizacji w wybranych grup JGP). Powyższa metodyka oszacowania kosztów w niniejszej analizie ekonomicznej, bazuje przede wszystkim na oszacowaniu kosztów leczenia w ramach hospitalizacji, co może przesądzić o niedoszacowaniu tych kosztów. Wobec większego ryzyka powikłań w przypadku braku terapii agalzydazą alfa, należy podkreślić, że potencjalne niedoszacowanie kosztów jednostkowych leczenia powikłań stanowi o konserwatywności założeń.

7 Dyskusja

Choroba Fabry'ego jest chorobą ultraradką o bardzo zróżnicowanym przebiegu, w trakcie którego może dojść do wielu powikłań (np. ostra niewydolność nerek, zawał serca, udar mózgu). Jednocześnie rozwój choroby może trwać nawet kilkadziesiąt lat, w związku z czym generalnie brak jest aktualnie badań RCT w chorobie Fabry'ego, w których ocenie podlegałoby wystąpienie wszystkich możliwych powikłań oraz zgonu związanego z postępowaniem choroby (*AKL Replagal 2018*). Wobec powyższego w ramach analizy ekonomicznej wymagane było uwzględnienie danych z rejestru holenderskiego (*Rombach 2013*), przyjmując, że skuteczność agalzydazy alfa w warunkach polskich będzie kształtować się na tym samym poziomie.

Wyznaczone w analizie *Rombach 2013* prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wydają się najlepszymi danymi pozwalającymi modelować dożywotni przebieg choroby. Warto zauważyć, że przed publikacją pracy *Rombach 2013*, modelowanie przeżycia było bardzo mało wiarygodne opierając się na arbitralnym założeniu, że zastosowanie enzymatycznej terapii zastępczej skutkuje całkowitym zahamowaniem choroby Fabry'ego (*Connock 2006*). Wobec powyższego w niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano możliwie najlepsze – dostępne aktualnie – dane dotyczące długookresowej skuteczności agalzydazy alfa.

W ramach modelowania konieczne było uwzględnienie użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, co pozwoliło oszacować liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zestaw użyteczności przyjęty w modelu został odnaleziony w ramach przeprowadzonego *de novo* przeglądu użyteczności. Odnalezione użyteczności odpowiadały precyzyjnie stanom wyróżnionym w modelu.

W modelowaniu uwzględniono również koszty jednostkowe leków, badań diagnostycznych, wizyt ambulatoryjnych oraz leczenia powikłań choroby Fabry'ego. Koszty jednostkowe oszacowano w oparciu o polskie cenniki świadczeń (Zarządzenia Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń opieki zdrowotnej), leków (Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych), statystyki JGP (dane statystyczne NFZ dotyczące średnich kosztów grup JGP). Przyjęte koszty odpowiadają zatem polskim realiom.

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z polskimi wytycznymi zaleceniami przeprowadzania analiz ekonomicznych, co zapewniło odpowiednią wiarygodność uzyskanych wyników (*MZ 02/04/2012, AOTMiT 2016*).

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu BSC przez agalzydazę alfa przekracza próg opłacalności. Należy zaznaczyć, że w przypadku chorób ultrazadkich – w tym przypadku: choroby Fabry’ego – wyniki analiz są znacząco wyższe od progów opłacalności (*Connock 2006, Rombach 2013, NICE 2016*). Z tego względu postulowano – w ramach projektu znowelizowanej ustawy refundacyjnej – zastosowanie w przypadku leków sierocych podejścia egalitarnego, tj. odejście od założenia jednakowego progu opłacalności dla leków stosowanych w chorobach rzadkich oraz dla leków stosowanych przy powszechnie występujących schorzeniach¹.

W ramach wyszukiwania badań kosztów enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce odnaleziono analizę weryfikacyjną AOTMiT, dotyczącą zastosowania agalzydazy beta w populacji pacjentów z chorobą Fabry’ego w Polsce (*Fabrazyme AE 2013*). Jednak w analizie tej wyniki zostały zaczerpnięte, wobec czego nie jest możliwe nawet przypuszczenie wielkości kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość dla leku Fabrazyme. Wiadomo jest, że koszt ten był bardzo duży, wielokrotnie przekraczając próg opłacalności (*Fabrazyme RP 2013*).

Wyniki (lata życia skorygowane o jakość; lata życia) niniejszej analizy nie odbiegały znacząco od wyników uzyskanych w innych, zagranicznych analizach ekonomicznych. Nieznaczne różnice wynikały z przyjęcia odmiennych zestawów użyteczności oraz z przyjęcia w niniejszej analizie współczynnika kalibrującego (służącego dopasowaniu całkowitej oczekiwanej długości życia w modelu do długości życia z publikacji). Natomiast porównanie z wynikami analizy *Rombach 2013* nie było możliwe, gdyż analiza ta w odmienny sposób szacowała całkowite wyniki zdrowotne: szacowano wyniki zdrowotne (QALY) od momentu narodzin do zgonu, podczas, gdy w niniejszej analizie ekonomicznej szacowano wyniki zdrowotne od momentu rozpoczęcia leczenia agalzydazą alfa do zgonu. W porównaniu z analizą ekonomiczną *Connock 2006* wyniki zdrowotne z niniejszej analizy były znacząco niższe, co wynika z faktu, że w analizie *Connock 2006* przyjęto arbitralnie, że stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej całkowicie powstrzymuje postęp choroby Fabry’ego.

¹ <http://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Landa-w-noweli-ustawy-refundacyjnej-m-in-zmiany-dla-osob-z-chorobami-rzadkimi,163424,14.html>

8 Wnioski końcowe

- Wnioskowane jest wprowadzenie programu lekowego dla terapii agalzydazą alfa (produkt leczniczy Replagal) w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego.
- W Polsce nie jest refundowana enzymatyczna terapia zastępcza w chorobie Fabry'ego, która to terapia zmniejsza tempo postępu choroby.
- Zastosowanie terapii agalzydazą alfa (produkt leczniczy Replagal) w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego, pozwala osiągnąć wymierne korzyści kliniczne w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań (AKL *Replagal 2018*).
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny efektywności kosztów stosowania agalzydazy alfa (produkt leczniczy Replagal) stosowanej w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego.
- W analizie ekonomicznej oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu obecnej praktyki w Polsce (najlepsze leczenie objawowe, tj. brak leczenia aktywnego nakierowanego na zahamowanie postępu choroby Fabry'ego). Oszacowanie kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono w ramach modelowania przebiegu choroby Fabry'ego u jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Według wyników modelowania przeprowadzonego w niniejszej analizie łączny zdyskontowany koszt wynikający z zastosowania agalzydazy alfa w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym oszacowano na poziomie 10,6 mln zł bez RSS oraz 9,5 mln zł z RSS dla produktu leczniczego Replagal. Największą składową kosztów jest kwota refundacji terapii produktem leczniczym Replagal: 10,5 mln zł bez RSS i 9,4 mln zł z RSS. Analogiczny koszt wynikający z zastosowania jedynie najlepszego leczenia objawowego oszacowano na 64,2 tys. zł, w czym największy udział mają koszty leczenia powikłań wynoszące 50 tys. zł. Dla porównania: koszt leczenia powikłań u pacjenta, u którego wdrożono terapię agalzydazą alfa oszacowano na 35 tys. zł.
- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy porównaniu agalzydaza alfa vs BSC oszacowano na poziomie 4 521 572 zł/QALY w wariancie bez RSS oraz 4 070 985 zł/QALY zł w wariancie z RSS. Uzyskane wartości są wyższe od progu ustalonego na poziomie 134 514 zł/QALY.
- Wyniki analizy wrażliwości – zarówno deterministycznej, jak i probabilistycznej – wskazały na stabilność wniosków z analizy ekonomicznej.
- Aktualnie nie jest w Polsce refundowana terapia pozwalająca zahamować tempo postępu choroby Fabry’ego. Wprowadzenie refundacji agalzydazy alfa zapewniłoby dostęp pacjentom do pierwszej skutecznej oraz bezpiecznej terapii.

9 Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 162/2013** Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydazy β) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry'ego. Analiza Weryfikacyjna. 2.08.2013 Warszawa. Dostęp on-line: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/AWA/AOTM-BP-4351-1-2013%20AWA%20FABRAZYME.pdf, data ostatniego dostępu: 16.08.2017
- AOTMiT 162/2013(1)** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza β) kod EAN 5909990013654 w programie lekowym „Leczenie choroby Fabry'ego”. Dostęp on-line: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/SRP/U_23_397_130812_stanowisko_162_Fabrazyme_5mg.pdf, Data ostatniego dostępu: 05.09.2017
- AOTMiT 162/2013(2)** Rekomendacja nr 101/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Fabrazyme 5 mg (agalzydaza beta), op. 1 fiolka, kod EAN 5909990013654 i Fabrazyme 35 mg (agalzydaza beta), op. 1 fiolka, kod EAN 5909990971213, we wskazaniu: długotrwała enzymatyczna terapia zastępcza u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A), w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Fabry'ego”. Dostęp on-line: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/REK/RP_101_2013_fabrazyme.pdf, Data ostatniego dostępu: 05.09.2017
- [REDACTED]**
- [REDACTED]**
- Arends 2015** Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:77.
- Arends 2018** Arends M, Korver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *J Inher Metab Dis* 2018; 41(1):141-149.
- Barba-Romero 2011** Barba-Romero MA, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G. Fabry disease in Spain: description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry outcome survey (FOS). *Int J Clin Pract*. 2011;65:903-10.
- Beck 2004** Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(12):838-844.
- Briggs 2012** Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making*. 2012 Sep-Oct;32(5):722-32.
- COMP 2011** Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Alpha-galactosidase A for the treatment of Fabry disease. 17 November 2011.

- EMA/COMP/235368/2008 Rev.1
- Connock 2006** Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess* 2006; 10(20):iii-iv, ix-113.
- Eng 2007** Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, Banikazemi M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):184-92. Epub 2007 Mar 8.
- EPAR Replagal 2015** European Medicines Agency. EMA/396624/2015 EMEA/H/C/000369. Replagal agalzydaza alfa. Dostęp on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000369/human_med_001029.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, data dostępu 28.02.2018.
- Fabrazyme AE 2013** MAHTA. FABRAZYME® (AGALZYDAZA BETA) W DŁUGOTRWAŁEJ ENZYMATYCZNEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ U CHORYCH Z POTWIERDZONYM ROZPOZNANIEM CHOROBY FABRY'EGO. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/AW/Fabrazyme%20AE%201.1.pdf, data dostępu 28.02.2018.
- Fabrazyme AWA 2013** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Fabrazyme (agalzydaza beta) w ramach programu lekowego: Leczenie choroby Fabry'ego. Analiza weryfikacyjna. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/AWA/AOTM-BP-4351-1-2013%20AWA%20FABRAZYME.pdf, data dostępu 28.02.2018.
- Fabrazyme BIA 2013** MAHTA. FABRAZYME® (AGALZYDAZA BETA) W DŁUGOTRWAŁEJ ENZYMATYCZNEJ TERAPII ZASTĘPCZEJ U CHORYCH Z POTWIERDZONYM ROZPOZNANIEM CHOROBY FABRY'EGO. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/AW/Fabrazyme_BIA_1.1.pdf, data dostępu 28.02.2018.
- Fabrazyme RP 2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 162/2013 z dnia 12 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Fabrazyme (agalzydaza beta) kod EAN 5909990013654 w programie lekowym „Leczenie choroby Fabry'ego”. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/126/SRP/U_23_397_130812_stanowisko_162_Fabrazyme_5mg.pdf, data dostępu 28.02.2018.
- Fabrazyme ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego Fabrazyme (agalzydaza beta). Dostęp online: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf, data dostępu 28.02.2018.
- Guest 2010** Guest JF, Jenssen T, Houge G, Aaseboe W, Tondel C, Svarstad E. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favours home infusion. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(12):1104-1112.
- Guest 2011** Guest JF, Concolino D, Di Vito R, Feliciani C, Parini R, Zampetti A. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Italy. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(7):710-718.
- GUS 2016** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia, 2016 r. Dostęp online: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=lifetables1990-2016.zip&sys=trwanie>, data dostępu 28.02.2018.
- GUS 31/10/2017** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015. Dostęp online: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztwn-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html>, data dostępu 01.12.2017 r.

- Hoffmann 2005** Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet* 2005; 42(3):247-252.
- Hoffmann 2006** Hoffmann B. Effects of enzyme replacement therapy on pain and overall quality of life. 2006. Dostęp online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11580/>, data dostępu 28.02.2018.
- Hoffmann 2007** Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: Prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12):1447-1453.
- Hughes 2011** Hughes DA, Barba Romero MA, Hollak CEM, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS—the Fabry outcome survey. *Mol Genet Metab*. 2011;103:207–14.
- Hudges 2017** Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T, Olivetto I, Sakai N, Deegan P, Dimmock D, Eyskens F, Germain DP, Goker-Alpan O, Hachulla E, Jovanovic A, Lourenco CM, Narita I, Thomas M, Wilcox WR, Bichet DG, Schiffmann R, Ludington E, Viereck C, Kirk J, Yu J, Johnson F, Boudes P, Benjamin ER, Lockhart DJ, Barlow C, Skuban N, Castelli JP, Barth J, Feldt-Rasmussen U. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017 Apr;54(4):288-296.
- Jardiance 2017** Aestimo. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących leczenie hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny, z brakiem kontroli glikemii oraz udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.0. Kraków 2017. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/029/AW/29_AW_OT_6_Jardiance_AE_21.04.2017.pdf, data dostępu 28.02.2018.
- Janoudi 2016** Janoudi G, Amegatse W, McIntosh B, Sehgal C, Richter T. Health technology assessment of drugs for rare diseases: insights, trends, and reasons for negative recommendations from the CADTH common drug review. *Orphanet journal of rare diseases* 2016; 11(1) (no pagination).
- Lloyd 2017** Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Hughes D, MacCulloch A. Social preference weights for treatments in Fabry disease in the UK: a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(1):23-29.
- MacDermot 2011(M)** MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet*. 2001 Nov;38(11):750-60.
- MacDermot 2011(F)** MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of Medical Genetics*. 2001;38(11):769-775.
- Mehta 2006** Mehta A, Widmer U. Natural history of Fabry disease. Dostęp online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11572/>, data dostępu 28.02.2018.
- Mehta 2009** Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374(9706):1986-1996.
- Miners 2002** Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* 2002; 11(2):127-133.
- Moore 2007** Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: The limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(3):201-208.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ 26/02/2018** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- NICE 2016** NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Highly Specialised Technology Evaluation. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]. Evaluation Report. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers>, data dostępu 28.02.2018.
- Replagal ChPL** Charakterystyka produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa). Dostęp online: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161006136213/anx_136213_pl.pdf, data dostępu 28.02.2018.
- Replagal PL** Program lekowy.
- Rombach 2013** Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 19;8:29.
- Schuller 2015** Schuller Y, Hollak CE, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Jul 30;10:92.
- Sullivan 2011** Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making.* 2011 Nov-Dec;31(6):800-4.
- Schiffmann 2001** Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001 Jun 6;285(21):2743-9.
- Szkultecka-Debek 2014a** Szkultecka-Debek M, Drozd M, Jahnz-Rozyk K, Kiepuska N, Mazurek J, Janowska A, Paprzycki P, Adamczyk-Korbel M, Paluchowska B, Drozd K. An analysis of potential costs of adverse events based on Drug Programs in Poland. *Pulmonology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2014. Volume 27, Issue 1, Pages 32–36.
- Szkultecka-Debek 2014b** Szkultecka-Debek M, Drozd M, Kiepuska N, Janowska A, Paprzycki P, Paluchowska B. An adverse events potential costs analysis based on Drug Programs in Poland. *Dermatology focus. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences.* 2014. Volume 27, Issue 3, Pages 183–186.
- Turner 2003** Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess* 2003;7(35).
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z późn. zm. *Dz.U.* 2011 nr 122 poz. 696.
- Waldek 2009** Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2009 Nov;11(11):790-6.
- Wolowacz 2016** Wolowacz SE, Briggs A, Belozeroff V, Clarke P, Doward L, Goeree R, Lloyd A, Norman R. Estimating Health-State Utility for Economic Models in Clinical Studies: An ISPOR Good Research Practices Task Force Report. *Value Health.* 2016 Sep - Oct;19(6):704-719.
- Wyatt 2012** Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, Klinger L, Hughes D, Waldek S, Lachmann R, Mehta A, Vellodi A, Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess* 2012; 16(39):1-543.
- Żuraw 2011** Żuraw W, Golicki D, Jurecka A, Tyłki-Szymańska A. Quality of life among Polish Fabry patients - A cross-sectional study quality of life among Polish Fabry patients. *Cent Eur J Med* 2011; 6(6):741-749.
- NFZ** Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. Katalog

-
- 2018/25/DGL/1** świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe.
- NFZ** Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych.
- 2018/25/DGL/2**
- NFZ** Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 3/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. Wykaz programów lekowych i kwalifikacji.
- 2018/25/DGL/5**
- NFZ** ZARZĄDZENIE Nr 125/2017/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe.
- 2017/125/DGL**

10 Załączniki

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

| Autorzy | Udział w opracowaniu raportu |
|------------|------------------------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

10.2 Przegląd polskich analiz kosztów leczenia choroby Fabry'ego

W celu identyfikacji polskich analiz ekonomicznych leczenia choroby Fabry'ego w warunkach polskich przeprowadzono przegląd baz publikacji medycznych, biuletynu informacji publicznych AOTMiT oraz zasobów internetu (z wykorzystaniem przeglądarki internetowej Google). Tabela 41 przedstawia kwerendę wyszukiwania w ramach przeglądu polskich analiz kosztów leczenia choroby Fabry'ego.

W ramach przeglądu odnaleziono dwie polskie analizy ekonomiczne dotyczące produktu leczniczego Fabrazyme, ocenione przez AOTMiT (*Fabrazyme AE 2013*, *Fabrazyme BIA 2013*). W rzeczonych analizach informacje o kosztach leczenia nie zostały upublicznione (tj. zostały zaczerpnięte).

Tabela 41. Kwerenda wyszukiwania w ramach przeglądu polskich analiz kosztów leczenia choroby Fabry'ego.

| Baza publikacji | Kwerenda / strategia wyszukiwania (data wyszukiwania 2018.02.16) | Liczba abstraktów (wyniki zastosowanej kwerendy) | Liczba publikacji przedstawiających polską analizę kosztów leczenia choroby Fabry'ego |
|-----------------|---|--|---|
| Pubmed | <i>Poland AND cost AND fabry disease</i> | 1 | 0 |
| Embase | <i>('poland'/exp OR poland) AND ('cost'/exp OR cost) AND fabry AND ('disease'/exp OR disease)</i> | 3 | 0 |
| AOTMiT | Przegląd zleceń Ministra Zdrowia (przegląd Biuletynu Informacji Publicznej: http://bipold.aotm.gov.pl) | nie dotyczy | 2 (<i>Fabrazyme AE 2013</i> , <i>Fabrazyme BIA 2013</i>) |
| Google | <i>„choroba Fabry'ego” „koszty”</i> | nie dotyczy | 0 |
| | <i>„Fabry disease” „costs” „Poland”</i> | nie dotyczy | 0 |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|---|--|---|
| B.21. | Leczenie ciężkich wrodzonych hiperhomocysteinemii | 1. Badania przy kwalifikacji: 1) poziom homocysteiny całkowitej we krwi; 2) poziom metioniny we krwi (aminoacydogram); 3) morfologia krwi; 4) stężenie witaminy B12 i kwasu foliowego we krwi; 5) profil kwasów organicznych moczu metodą GC/MS z ilościową oceną wydalania kwasu metylomalonowego; 6) profil acylokarnityn metodą MS/MS; 7) MRI OUN; 8) konsultacja neurologiczna; 9) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 10) badanie densytometryczne kośćca (dla pacjentów powyżej 5 roku życia); 11) konsultacja okulistyczna, z oceną narządu wzroku w lampie szczyłkowej (jeśli pacjent nie przebył lansektomii). | 2. Monitorowanie leczenia raz na 180 dni: 1) poziom homocysteiny całkowitej we krwi; 2) poziom metioniny we krwi (aminoacydogram); 3) morfologia krwi; 4) stężenie witaminy B12, kwasu foliowego, witaminy 25OHD3 we krwi; 5) poziom Ca, PO4 3-, fosfatazy alkalicznej we krwi; 6) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 7) badanie densytometryczne kośćca (dla pacjentów powyżej 5 roku życia); 8) konsultacja neurologiczna; 9) konsultacja dietetyczna. W przypadku napadowych objawów neurologicznych konieczne są aktualne badania MRI OUN lub EEG (zależnie od objawów). Okresowej skuteczności terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych po przedstawieniu przez lekarza prowadzącego wymaganych kart monitorowania pacjenta. |
| B.22. | Leczenie choroby Pompego | 1. Badania przy kwalifikacji 1.1 Postać klasyczna choroby 1) wykazanie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; 2) ocena miana CRIM (cross-reactive immunological material) – wynik badania nie jest konieczny do rozpoczęcia leczenia, ale jest | Monitorowanie leczenia 2.1 Co 180 dni (okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Pompego. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii); 2.1.1. Postać klasyczna choroby 1) morfologia krwi z rozmazem; |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|-------------------------|--|---|
| | | uzupełniany w karcie pacjenta oraz w rejestrze SMPT niezwłocznie po jego uzyskaniu; | 2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT; |
| | | 3) morfologia krwi z rozmazem; | 3) stężenie CK, CK-MB; |
| | | 4) układ krzepnięcia (INR, APTT); | 4) gazometria; |
| | | 5) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT; | 5) układ krzepnięcia (INR, APTT); |
| | | 6) aktywność CK, CK-MB; | 6) ocena masy i długości ciała; |
| | | 7) gazometria; | 7) ciśnienie tętnicze krwi; |
| | | 8) USG jamy brzusznej z oceną wątroby; | 8) EKG; |
| | | 9) pomiary antropometryczne; | 9) USG serca; |
| | | 10) ciśnienie tętnicze krwi; | 10) USG jamy brzusznej; |
| | | 11) EKG; | 11) RTG klatki piersiowej; |
| | | 12) USG serca; | 12) konsultacja neurologiczna; |
| | | 13) RTG klatki piersiowej; | 13) konsultacja kardiologiczna; |
| | | 14) konsultacja pulmonologiczna; | 14) konsultacja pulmonologiczna. |
| | | 15) konsultacja neurologiczna; | |
| | | 16) konsultacja kardiologiczna. | |
| | | 1.2. Postać nieklasyczna choroby | 2.1.2. Postać nieklasyczna choroby |
| | | 1) wykazanie braku lub głębokiego niedoboru aktywności alfa-glukozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; | 1) morfologia krwi z rozmazem; |
| | | 2) morfologia krwi z rozmazem; | 2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT; |
| | | 3) układ krzepnięcia (INR, APTT); | 3) stężenie CK, CK-MB; |
| | | | 4) saturacja krwi; |
| | | | 5) gazometria; |
| | | | 6) badanie spirometryczne (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania); |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|-------------------------|---|--|
| | | 4) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT, GGTP; | 7) pomiary antropometryczne; |
| | | 5) stężenie CK, CK-MB; | 8) ciśnienie tętnicze krwi; |
| | | 6) gazometria; | 9) EKG; |
| | | 7) USG jamy brzusznej; | 10) USG serca |
| | | 8) RTG kręgosłupa (odcinek piersiowy i lędźwiowy); | 11) test 3/6 minutowego marszu (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania); |
| | | 9) pomiary antropometryczne; | 12) konsultacja neurologiczna (z oceną siły mięśniowej np. za pomocą dynamometru); |
| | | 10) ciśnienie tętnicze krwi; | 13) konsultacja kardiologiczna. |
| | | 11) EKG; | 2.2. Co 365 dni |
| | | 12) USG serca; | 2.2.1. Postać klasyczna choroby |
| | | 13) RTG klatki piersiowej; | 1) badanie miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa (badanie nieobligatoryjne – zalecane przez Zespół Koordynacyjny). |
| | | 14) konsultacja pulmonologiczna (z oceną wydolności oddechowej); | 2.2.2. Postać nieklasyczna choroby |
| | | 15) badanie spirometryczne w pozycji siedzącej i stojącej (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania); | 1) badanie miana przeciwciał przeciwko alglukozydazie alfa (badanie nieobligatoryjne – zalecane przez Zespół Koordynacyjny); |
| | | 16) konsultacja laryngologiczna; | 2) konsultacja ortopedyczna (opcjonalnie RTG odcinka piersiowego lub lędźwiowego kręgosłupa); |
| | | 17) badanie audiometryczne; | 3) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel; |
| | | 18) badanie okulistyczne; | 4) konsultacja pulmonologiczna; |
| | | 19) konsultacja ortopedyczna (z oceną statyki kręgosłupa); | 5) RTG klatki piersiowej; |
| | | 20) konsultacja neurologiczna (z oceną siły mięśniowej np. za pomocą dynamometru); | 6) konsultacja laryngologiczna (w tym audiologia). |
| | | 21) konsultacja kardiologiczna; | |
| | | 22) konsultacja psychologiczna; | |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|----------------------------|--|---|
| | | 23) test 3/6 minutowego marszu (jeśli stan kliniczny pacjenta pozwala na wykonanie badania); 24) ocena sprawności ruchowej za pomocą wskaźnika Barthel. | |
| B.23. | Leczenie choroby Gaucher'a | Badania przy kwalifikacji 1) stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β -glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego; 2) morfologia krwi pełna z rozmazem; 3) układ krzepnięcia: APTT, INR; 4) próby wątrobowe: AlAT, AspAT; 5) aktywność fosfatazy alkalicznej; 6) stężenia witaminy D i B12; 7) chitotriozydaza; 8) USG jamy brzusznej, z określeniem wielkości wątroby śledziona; 9) pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała); 10) badanie densytometryczne kości (DEXA); 11) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych); 12) EKG; 13) UKG (w uzasadnionych przypadkach); | 2. Monitorowanie leczenia 2.1 Co 180 dni 1) morfologia krwi pełna z rozmazem; 2) układ krzepnięcia: APTT, INR; 3) chitotriozydaza; Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera. 2.2 Co 365 dni 1) badanie densytometryczne kości (DEXA); 2) MRI kości długich (badanie obligatoryjne jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych); 3) EKG; 4) UKG (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym); 5) konsultacja kardiologiczna (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym); 6) konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach) 7) USG jamy brzusznej z określeniem wielkości wątroby i śledziona; 8) pomiary antropometryczne, z oceną tempa wzrastania u dzieci do zakończenia |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|-------------------------|--|---|
| | | 14) konsultacja neurologiczna (jedynie u świadczeniobiorców z podejrzeniem typu III choroby); 15) konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach); 16) konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach) 17) spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia). | procesu wzrastania; 9) spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia). |
| B.24. | Leczenie choroby Hurler | Badania przy kwalifikacji 1) stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności α -L-iduronidazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym; 2) badanie wydalania glikozaminoglikanów z moczem; 3) ocena miana przeciwciał przeciwko α -L-iduronidazie (nie jest badaniem obligatoryjnym); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT; 6) stężenie fosfatazy alkalicznej; 7) stężenie witamin E i D; 8) ocena równowagi kwasowo-zasadowej; 9) USG jamy brzusznej, z oceną objętości wątroby i śledziony; 10) MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa; 11) RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa; 12) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 13) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; | Monitorowanie leczenia 2.1 Raz na 180 dni 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) aktywność enzymów wątrobowych: AlAT, AspAT; 3) stężenie fosfatazy alkalicznej; 4) test 3/6 minutowego marszu. Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Hurler. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. 2.2 Co 365 dni 1) ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem (po 6 miesiącach od wprowadzenia terapii, a następnie co 365 dni); 2) stężenie witaminy E i D; 3) USG jamy brzusznej, z oceną objętości wątroby i śledziony; 4) MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa (MRI OUN w przypadku nieprawi- |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|---|--|---|
| | | 14) EKG; 15) USG układu sercowo-naczyniowego; 16) konsultacja laryngologiczna; 17) badanie audiometryczne; 18) konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów; 19) EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka; 20) konsultacja neurologiczna; 21) konsultacja kardiologiczna; 22) test 3/6 minutowego marszu; 23) pomiary antropometryczne; 24) badanie spirometryczne układu oddechowego; 25) badanie okulistyczne z oceną w lampie szczelinowej. | długości w poprzednim badaniu lub pojawienia się lub nasilenia objawów neurologicznych); 5) pomiary antropometryczne; 6) EKG; 7) USG serca; 8) konsultacja kardiologiczna; 9) konsultacja laryngologiczna; 10) badanie audiometryczne; 11) konsultacja ortopedyczna z oceną zakresu ruchomości stawów; 12) EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka (w uzasadnionych przypadkach); 13) konsultacja neurologiczna; 14) badanie spirometryczne układu oddechowego; 15) badanie okulistyczne z oceną w lampie szczelinowej; 16) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 17) test 3/6 minutowego marszu; 18) RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa; 19) pomiar ciśnienia tętniczego krwi. |
| B.25. | Leczenie mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera) | Badania przy kwalifikacji 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) układ krzepnięcia; 3) proteinogram; | Monitorowanie leczenia 2.1 W pierwszym roku leczenia wykonywanie badań powinno być przeprowadzone co 6 miesięcy 1) morfologia krwi z rozmazem; |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|-------------------------|---|---|
| | | 4) gazometria; | 2) układ krzepnięcia; |
| | | 5) AspAT, AlAT, CK, bilirubina; | 3) gazometria; |
| | | 6) cholesterol; | 4) CK; |
| | | 7) witamina D i K; | 5) AspAT, AlAT, bilirubina; |
| | | 8) wydalanie mukopolisacharydów z moczem; | 6) wydalanie mukopolisacharydów z moczem; |
| | | 9) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne); | 7) poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne); |
| | | 10) parametry życiowe; | 8) ocena parametrów życiowych; |
| | | 11) pomiary antropometryczne; | 9) pomiary antropometryczne; |
| | | 12) EEG; | 10) EKG; |
| | | 13) EKG; | 11) echokardiografia; |
| | | 14) echokardiografia; | 12) EEG; |
| | | 15) RTG klatki piersiowej; | 13) USG jamy brzusznej; |
| | | 16) USG jamy brzusznej; | 14) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria); |
| | | 17) MRI OUN z uwzględnieniem odcinka szyjnego kręgosłupa; | 15) badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów; |
| | | 18) RTG kręgosłupa; | 16) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych; |
| | | 19) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG); | 17) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci; |
| | | 20) badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria); | 18) test 3/6 minutowego marszu; |
| | | 21) badanie audiometryczne; | 19) test SF36. |
| | | 22) badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów | Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Hunter. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, de- |
| | | 23) badanie okulistyczne; | |
| | | 24) badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub | |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|--|--|--|
| | | <p>rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci;</p> <p>25) badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych;</p> <p>26) test 3/6 minutowego marszu;</p> <p>27) test SF36.</p> | <p>cyżją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultraradkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.</p> <p>2.2 Co 365 dni</p> <p>1) cholesterol;</p> <p>2) witaminy D i K;</p> <p>3) RTG klatki piersiowej;</p> <p>4) RTG kręgosłupa;</p> <p>5) MRI OUN wskazane przede wszystkim w przypadku współistniejącego wodogłowia (w zależności od decyzji lekarza);</p> <p>6) badanie audiometryczne;</p> <p>7) badanie okulistyczne, z oceną dna oka;</p> <p>8) diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG).</p> |
| B.26. | Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux – Lamy) | <p>Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;</p> <p>2) ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem;</p> <p>3) ocena miana przeciwciał przeciwko 4-sulfatazie N-acetylogalaktozaminy (nie jest badaniem obowiązkowym);</p> <p>4) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>5) układ krzepnięcia;</p> <p>6) proteinogram;</p> | <p>Monitorowanie leczenia</p> <p>2.1 Raz na 180 dni</p> <p>1) morfologia krwi, z rozmazem;</p> <p>2) układ krzepnięcia;</p> <p>3) próby wątrobowe: AlAT, AspAT, CK, stężenie bilirubiny;</p> <p>4) stężenie fosfatazy alkalicznej;</p> <p>5) ocena równowagi kwasowo-zasadowej;</p> <p>6) proteinogram;</p> <p>7) pomiar ciśnienia tętniczego krwi;</p> <p>8) pomiary antropometryczne;</p> |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|-------------------------|--|---|
| | | 7) próby wątrobowe: AlAT, AspAT, CK, stężenie bilirubiny; 8) stężenie fosfatazy alkalicznej; 9) stężenie witamin D, K; 10) stężenie cholesterolu; 11) ocena równowagi kwasowo-zasadowej; 12) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości wątroby i śledziony; 13) MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa; 14) RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa; 15) badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji; 16) pomiar ciśnienia tętniczego krwi; 17) EKG; 18) USG układu sercowo-naczyniowego; 19) RTG klatki piersiowej; 20) konsultacja pulmonologiczna, z oceną spirometrii; 21) konsultacja laryngologiczna; 22) badanie audiometryczne; 23) badanie okulistyczne, z oceną oczu w lampie szczelinowej; 24) konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów; 25) EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka; 26) konsultacja neurologiczna; 27) konsultacja kardiologiczna; 28) test 3/6 minutowego marszu. | 9) EKG; 10) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości wątroby i śledziony; 11) USG układu sercowo-naczyniowego; 12) badanie okulistyczne, z oceną w lampie szczelinowej; 13) konsultacja pulmonologiczna, z badaniem spirometrycznym; 14) konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów; 15) test 3/6 minutowego marszu. Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjentów z chorobą Maroteaux-Lamy. Przedłużenie leczenia następuje, co 6 miesięcy, decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii; 2.2 Co 365 dni 1) ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem (po 6 miesiącach od wprowadzenia terapii, a następnie co 365 dni); 2) ocena miana przeciwciał przeciwko 4-sulfatazie N-acetylogalaktozaminie (badanie obowiązkowe w przypadku decyzji o zwiększeniu dawki leku lub braku efektywności dotychczasowej terapii); 3) stężenie cholesterolu; 4) stężenie witamin D, K; 5) RTG klatki piersiowej; 6) RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa; 7) MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa (MRI OUN w przypadku nieprawi- |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|-----------------------------------|---|--|
| | | | długości w poprzednim badaniu lub pojawienia się lub nasilenia objawów neurologicznych); 8) EMG do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka; 9) badanie audiometryczne; 10) badanie psychologiczne z oceną ilorazu inteligencji; 11) konsultacja laryngologiczna; 12) konsultacja neurologiczna; 13) konsultacja kardiologiczna (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym - konsultacja kardiologiczna - co 180 dni lub częściej). |
| B.60. | Leczenie choroby Gaucher'a typu I | <p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia welaglucerazą alfa:</p> <p>1) Stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu β-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;</p> <p>2) Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym);</p> <p>3) Morfologia krwi pełna, z rozmazem;</p> <p>4) Układ krzepnięcia;</p> <p>5) Próby wątrobowe: ALAT, AspAT, bilirubina;</p> <p>6) Stężenie fosfatazy alkalicznej;</p> <p>7) Stężenie witamin B12, E, D;</p> <p>8) Stężenie cholesterolu;</p> <p>9) Chitotriozydaza;</p> | <p>Monitorowanie leczenia welaglucerazą alfa</p> <p>2.1. Raz na 180 dni</p> <p>1) Ocena miana przeciwciał przeciwko welaglucerazie alfa (nie jest badaniem obligatoryjnym; decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych);</p> <p>2) Morfologia krwi pełna, z rozmazem;</p> <p>3) Układ krzepnięcia.</p> <p>Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Gaucher'a.</p> <p>2.2. Co 365 dni</p> <p>1) Chitotriozydaza;</p> <p>2) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziona</p> |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|--|---|---|
| | | 10) USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony; 11) EKG; 12) RTG płuc; 13) Pomiary antropometryczne; 14) Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich; 15) Ocena jakości życia SF 36; 16) Konsultacja ortopedyczna; 17) Konsultacja kardiologiczna. | ny; 3) EKG; 4) RTG płuc; 5) Pomiary antropometryczne (u dzieci do zakończenia fazy wzrostu); 6) Badanie densytometryczne kości (DXA) lub MRI kości długich; 7) Ocena jakości życia SF 36 (opcjonalnie); 8) Konsultacja ortopedyczna (opcjonalnie); 9) Konsultacja kardiologiczna (opcjonalnie). |
| B.61. | Leczenie wczesno-dziecięcej postaci cystynozy nefropatycznej | Badania przy kwalifikacji: 1) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej; 2) morfologia krwi; 3) stężenie kreatyniny, glukozy, cholesterolu, sodu, potasu, chloru, wapnia, magnezu, fosforu, kwasu moczowego, białka całkowitego, albumin, transaminaz (ASPAT, ALAT) w surowicy krwi na czczo; 4) stężenie kreatyniny, wapnia, magnezu, fosforu w porannej porcji moczu (nie dotyczy pacjentów z GFR<60 ml/min/1,73 m2 powierzchni ciała oraz pacjentów po przeszczepie nerki); 5) gazometria krwi żyłnej; 6) analiza moczu; 7) stężenie hormonów TSH, fT4; 8) ocena parametrów rozwojowych: wysokość, masa ciała, po- | 2. Monitorowanie leczenia: 2.1 Raz na 90 dni 1) morfologia krwi; 2) stężenie kreatyniny, glukozy, cholesterolu, sodu, potasu, chloru, wapnia, magnezu, fosforu w surowicy krwi na czczo; 3) stężenie kreatyniny, wapnia, magnezu, fosforu w porannej porcji moczu (nie dotyczy pacjentów z GFR<60 ml/min/1,73 m2 powierzchni ciała oraz pacjentów po przeszczepie nerki); 4) gazometria krwi żyłnej; 5) analiza moczu; 6) ocena parametrów rozwojowych: wysokość, masa ciała, powierzchnia ciała; 7) stężenie hemicystyny (cystyny) w leukocytach krwi obwodowej; 8) konsultacja nefrologiczna z oceną eGFR; |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|--|---|---|
| | | <p>wierzchnia ciała;</p> <p>9) USG jamy brzusznej;</p> <p>10) konsultacja nefrologiczna z oceną eGFR;</p> <p>11) konsultacja okulistyczna (badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub mikroskopem konfokalnym);</p> <p>12) konsultacja neurologiczna;</p> <p>13) konsultacja endokrynologiczna;</p> <p>14) konsultacja psychologiczna, u starszych dzieci z oceną ilorazu inteligencji;</p> <p>15) konsultacja pulmonologiczna z badaniem spirometrycznym u pacjentów > 10 r.ż.;</p> <p>16) konsultacja dermatologiczna.</p> | <p>9) konsultacja dermatologiczna.</p> <p>2.2 Raz na 180 dni</p> <p>1) stężenie hormonów TSH, fT4;</p> <p>2) konsultacja okulistyczna (badanie przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej lub mikroskopem konfokalnym).</p> <p>2.3 Raz na 365 dni</p> <p>1) USG jamy brzusznej;</p> <p>2) konsultacja neurologiczna;</p> <p>3) konsultacja endokrynologiczna;</p> <p>4) konsultacja psychologiczna;</p> <p>5) konsultacja gastrologiczna;</p> <p>6) konsultacja pulmonologiczna z badaniem spirometrycznym u pacjentów > 10 r.ż.</p> |
| B.76. | Leczenie tyrozyne- mii typu 1 (HT-1) | <p>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</p> <p>1) oznaczenie profilu kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (GC/MS) na obecność bursztynyloacetonu;</p> <p>2) oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas;</p> <p>3) oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny</p> <p>4) oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu;</p> | <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Monitorowanie terapii należy przeprowadzać co 3-6 miesięcy. U pacjentów zaraz po rozpoznaniu tyrozyne- mii typu 1 (zwłaszcza niemowląt) monitorowanie leczenia przeprowadzane jest co miesiąc. W ramach monitorowania leczenia wykonywane są następujące badania:</p> <p>1) oznaczenie bursztynyloacetonu w „suchej” kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas;</p> <p>2) oznaczenie poziomu alfa-fetoproteiny;</p> |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|-------------------------|--|--|
| | | 5) morfologia krwi, z płytkami krwi; | 3) oznaczenie ilościowe stężenia aminokwasów w osoczu; |
| | | 6) ALAT, AspAT; | 4) morfologia krwi, z płytkami krwi; |
| | | 7) bilirubina całkowita i frakcje; | 5) ALAT, AspAT; |
| | | 8) fosfataza alkaliczna; | 6) bilirubina całkowita i frakcje; |
| | | 9) GGTP; | 7) fosfataza alkaliczna; |
| | | 10) INR; | 8) GGTP; |
| | | 11) czas protrombinowy; | 9) INR; |
| | | 12) APPT; | 10) czas protrombinowy; |
| | | 13) białko całkowite, albuminy we krwi; | 11) APPT; |
| | | 14) gazometria; | 12) białko całkowite, albuminy we krwi; |
| | | 15) sód, potas, chlorki we krwi; | 13) gazometria; |
| | | 16) wapń, fosfor we krwi i moczu; | 14) sód, potas, chlorki we krwi; |
| | | 17) mocznik, kreatynina we krwi; | 15) wapń, fosfor we krwi i moczu; |
| | | 18) kwas moczowy we krwi i moczu; | 16) mocznik, kreatynina we krwi; |
| | | 19) kreatynina w moczu; | 17) kwas moczowy we krwi i moczu; |
| | | 20) USG jamy brzusznej, z oceną wątroby; | 18) kreatynina w moczu; |
| | | 21) badanie oczu z użyciem lampy szczelinowej; | 19) USG jamy brzusznej, z oceną wątroby; |
| | | 22) konsultacja dietetyczna. | 20) badanie oczu z użyciem lampy szczelinowej; |
| | | | 21) konsultacja dietetyczna. |

W przypadku wystąpienia ryzyka raka wątrobowokomórkowego konieczne jest częstsze monitorowanie wraz z wykonaniem rezonansu magnetycznego jamy brzusznej.

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|--|---|---|
| B.86 | Leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych | <p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>a) Badania obowiązkowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. OB, CRP, surowiczy amyloid (SAA), prokalcytonia, ferrytyna, 2. morfologia krwi pełna z rozmazem, 3. układ krzepnięcia: APTT, INR;D-dimery, fibrynogen, 4. próby wątrobowe: ALAT, AspAT;GGTP, 5. kreatynina, mocznik w surowicy; klirens kreatyniny, 6. albuminy; proteinogram, 7. ocena ciśnienia tętniczego, 8. badanie ogólne moczu, 9. badania serologiczne w kierunku zakażeń HBV, HCV, 10. RTG klatki piersiowej, 11. USG jamy brzusznej. <p>b) Badania opcjonalne, w zależności od wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego</p> | <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Monitorowanie terapii należy przeprowadzać co 3-6 miesięcy (zależnie od wieku pacjenta, jego stanu klinicznego i odpowiedzi na leczenie)</p> <p>a) Badania obowiązkowe</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. OB, CRP, surowiczy amyloid (SAA), 2. morfologia krwi pełna z rozmazem, 3. układ krzepnięcia: APTT, INR;D-dimery, fibrynogen, 4. próby wątrobowe: ALAT, AspAT;GGTP, 5. kreatynina, mocznik w surowicy; klirens kreatyniny, 6. badanie ogólne moczu; białko i mikroalbuminuria w moczu, 7. ocena ciśnienia tętniczego. <p>Badania kontrolne w monitorowaniu leczenia wymienione w punktach 1-6 należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 8 tygodni w pierwszych 6 miesiącach leczenia i nie rzadziej niż raz na 6 miesięcy w kolejnych.</p> <p>b) Badania opcjonalne, w zależności od wskazań klinicznych lub zgodnie z zaleceniami Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego</p> |

| Numer załącznika | Nazwa programu lekowego | Badania przy kwalifikacji | Badania przy monitorowaniu |
|------------------|-------------------------|--|--|
| | | <ol style="list-style-type: none"> 1. konsultacja laryngologiczna lub konsultacja laryngologiczna z badaniem słuchu, 2. konsultacja neurologiczna lub konsultacja neurologiczna z badaniem obrazowym (USG OUN i/lub MRI OUN), 3. badanie okulistyczne (odcinek przedni i dno oka), 4. ocena kardiologiczna lub ocena kardiologiczna z ECHO serca, 5. konsultacja stomatologiczna, 6. DZM na białko. | <ol style="list-style-type: none"> 8. konsultacja laryngologiczna lub konsultacja laryngologiczna z badaniem słuchu, 9. konsultacja neurologiczna lub konsultacja neurologiczna z badaniem obrazowym (USG OUN i/lub MRI OUN), 10. badanie okulistyczne (odcinek przedni i dno oka). <p>Badania kontrolne wymienione w punktach 8-10 należy przeprowadzać nie rzadziej niż raz na 12 miesięcy w zależności od stwierdzanych u pacjenta objawów klinicznych oraz nieprawidłowości w badaniach dodatkowych stwierdzonych w trakcie kwalifikacji do leczenia.</p> |

10.4 Zestawienie minimalnych oraz maksymalnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Tabela 43. Zestawienie minimalnych oraz maksymalnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości.

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|---|--------------------|------|------|----------|---------|--------------|--------------|---|
| <i>Charakterystyka wyjściowa kohorty</i> | | | | | | | | |
| <i>Wyjściowy wiek pacjentów</i> | 36 | 8,46 | 2,26 | | | 28,00 | 44,00 | <i>None</i> |
| <i>Odsetek mężczyzn</i> | 44,00% | | | | | 0,00% | 100,00% | <i>None</i> |
| <i>Horyzont czasowy</i> | 60 | | | | | 40 | 60 | <i>None</i> |
| <i>Prawdopodobieństwa przejść między stanami</i> | | | | | | | | |
| <i>Prawdopodobieństwa przejść: mężczyźni, leczeni</i> | | | | | | | | |
| <i>Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Ból>CEFD</i> | 0,071 | | | | | 0,064 | 0,078 | <i>Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness"</i> |
| <i>Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Ból>Zgon</i> | 0,001 | | | | | 0,001 | 0,001 | <i>Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness"</i> |
| <i>Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>CC</i> | 0,009 | | | | | 0,008 | 0,009 | <i>Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness"</i> |
| <i>Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>ESRD</i> | 0,002 | | | | | 0,002 | 0,002 | <i>Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness"</i> |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|--|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|--|
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>Udar | 0,003 | | | | | 0,003 | 0,003 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CEFD>Zgon | 0,001 | | | | | 0,001 | 0,001 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>ESRD.CC | 0,005 | | | | | 0,005 | 0,006 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>CC.Udar | 0,008 | | | | | 0,007 | 0,008 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC>Zgon | 0,013 | | | | | 0,012 | 0,015 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>CC.Udar | 0,009 | | | | | 0,008 | 0,010 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>ESRD.Udar | 0,005 | | | | | 0,004 | 0,005 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): Udar>Zgon | 0,012 | | | | | 0,011 | 0,013 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>ESRD.CC | 0,009 | | | | | 0,008 | 0,009 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>ESRD.Udar | 0,006 | | | | | 0,006 | 0,007 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD>Zgon | 0,011 | | | | | 0,010 | 0,012 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|--|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|--|
| | | | | | | | | "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): CC.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-leczeni): ESRD.CC.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwa przejść: mężczyźni, nieleczeni | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Ból>CEFD | 0,071 | | | | | 0,064 | 0,078 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Ból>Zgon | 0,001 | | | | | 0,001 | 0,001 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|---|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|--|
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>CC | 0,010 | | | | | 0,009 | 0,011 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>ESRD | 0,002 | | | | | 0,002 | 0,002 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>Udar | 0,003 | | | | | 0,003 | 0,004 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CEFD>Zgon | 0,001 | | | | | 0,001 | 0,001 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>ESRD.CC | 0,008 | | | | | 0,007 | 0,008 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>CC.Udar | 0,012 | | | | | 0,011 | 0,013 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC>Zgon | 0,021 | | | | | 0,019 | 0,023 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>CC.Udar | 0,015 | | | | | 0,013 | 0,016 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>ESRD.Udar | 0,001 | | | | | 0,001 | 0,001 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): Udar>Zgon | 0,019 | | | | | 0,017 | 0,020 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>ESRD.CC | 0,013 | | | | | 0,012 | 0,015 | Dirichlet distribution - See sheet |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|---|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|--|
| | | | | | | | | "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>ESRD.Udar | 0,010 | | | | | 0,009 | 0,011 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD>Zgon | 0,017 | | | | | 0,015 | 0,019 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): CC.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (mężczyźni-nieleczeni): ESRD.CC.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwa przejść: kobiety, leczone | | | | | | | | |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|--|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|--|
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Ból>CEFD | 0,102 | | | | | 0,092 | 0,112 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Ból>Zgon | 0,010 | | | | | 0,009 | 0,011 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>CC | 0,006 | | | | | 0,006 | 0,007 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>ESRD | 0,002 | | | | | 0,001 | 0,002 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>Udar | 0,002 | | | | | 0,002 | 0,003 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CEFD>Zgon | 0,001 | | | | | 0,001 | 0,001 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>ESRD.CC | 0,005 | | | | | 0,005 | 0,006 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>CC.Udar | 0,008 | | | | | 0,007 | 0,008 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC>Zgon | 0,013 | | | | | 0,012 | 0,015 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>CC.Udar | 0,009 | | | | | 0,008 | 0,010 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>ESRD.Udar | 0,005 | | | | | 0,004 | 0,005 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|--|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|--|
| | | | | | | | | "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): Udar>Zgon | 0,012 | | | | | 0,011 | 0,013 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>ESRD.CC | 0,009 | | | | | 0,008 | 0,009 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>ESRD.Udar | 0,006 | | | | | 0,006 | 0,007 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD>Zgon | 0,011 | | | | | 0,010 | 0,012 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): CC.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|---|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|--|
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-leczone): ESRD.CC.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwa przejść: kobiety, nieleczone | | | | | | | | |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Ból>CEFD | 0,102 | | | | | 0,092 | 0,112 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Ból>Zgon | 0,010 | | | | | 0,009 | 0,011 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>CC | 0,007 | | | | | 0,006 | 0,008 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>ESRD | 0,002 | | | | | 0,002 | 0,002 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>Udar | 0,003 | | | | | 0,002 | 0,003 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CEFD>Zgon | 0,001 | | | | | 0,001 | 0,001 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>ESRD.CC | 0,008 | | | | | 0,007 | 0,008 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>CC.Udar | 0,012 | | | | | 0,011 | 0,013 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC>Zgon | 0,021 | | | | | 0,019 | 0,023 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|---|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|--|
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>CC.Udar | 0,015 | | | | | 0,013 | 0,016 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>ESRD.Udar | 0,001 | | | | | 0,001 | 0,001 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): Udar>Zgon | 0,019 | | | | | 0,017 | 0,020 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>ESRD.CC | 0,013 | | | | | 0,012 | 0,015 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>ESRD.Udar | 0,010 | | | | | 0,009 | 0,011 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD>Zgon | 0,017 | | | | | 0,015 | 0,019 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC.Udar>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): CC.Udar>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC>ESRD.CC.Udar | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC>Zgon | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |
| Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): | 0,138 | | | | | 0,124 | 0,152 | Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness" |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|--|--------------------|-------|-----|----------|---------|--------------|--------------|---|
| <i>ESRD.Udar>ESRD.CC.Udar</i> | | | | | | | | |
| <i>"Effectiveness"</i> | | | | | | | | |
| <i>Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.Udar>Zgon</i> | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | <i>Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness"</i> |
| <i>Prawdopodobieństwo przejścia (kobiety-nieleczone): ESRD.CC.Udar>Zgon</i> | 0,407 | | | | | 0,366 | 0,447 | <i>Dirichlet distribution - See sheet "Effectiveness"</i> |
| <i>Wycofanie z leczenia</i> | | | | | | | | |
| <i>Odsetek wycofań z leczenia ERT</i> | 0,05% | 0,01% | | 0,05 | 99,95 | 0,00% | 1,00% | <i>Beta</i> |
| <i>Roczne częstości AEs</i> | | | | | | | | |
| <i>Częstość bólu głowy: Agalzydaza alfa</i> | 18,80% | 3,76% | | 3,95 | 17,05 | 5,59% | 37,58% | <i>Beta</i> |
| <i>Częstość grypy: Agalzydaza alfa</i> | 14,90% | 2,98% | | 3,13 | 17,87 | 3,51% | 32,53% | <i>Beta</i> |
| <i>Częstość duszności: Agalzydaza alfa</i> | 7,40% | 1,48% | | 1,55 | 19,45 | 0,61% | 21,51% | <i>Beta</i> |
| <i>Częstość zakażeń górnych dróg oddechowych: Agalzydaza alfa</i> | 3,70% | 0,74% | | 0,78 | 20,22 | 0,04% | 14,71% | <i>Beta</i> |
| <i>Częstość zakażeń dróg moczowych: Agalzydaza alfa</i> | 3,70% | 0,74% | | 0,78 | 20,22 | 0,04% | 14,71% | <i>Beta</i> |
| <i>Częstość nieżytu żołądka: Agalzydaza alfa</i> | 7,40% | 1,48% | | 1,55 | 19,45 | 0,61% | 21,51% | <i>Beta</i> |
| <i>Masa ciała</i> | | | | | | | | |
| <i>Masa ciała mężczyzn</i> | 74,10 | 11,60 | 3,1 | | | 62,50 | 85,70 | <i>None</i> |

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|---|--------------------|--------------|-------------|----------|---------|--------------|---------------|---------------|
| Masa ciała kobiet | 74,10 | 11,60 | 3,1 | | | 62,50 | 85,70 | None |
| <i>Koszty ostrych powikłań</i> | | | | | | | | |
| Koszt: uszkodzenie substancji białej | 1 785,06 zł | 357,01 zł | 35,70 zł | | | 1 085,33 zł | 2 484,79 zł | Normal |
| Koszt: hipertrofia lewej komory | 2 953,54 zł | 590,71 zł | 59,07 zł | | | 1 795,77 zł | 4 111,31 zł | Normal |
| Koszt: przewlekła choroba nerek (stadia 1-4) | 2 139,07 zł | 427,81 zł | 42,78 zł | | | 1 300,57 zł | 2 977,57 zł | Normal |
| Koszt: przewlekła choroba nerek (stadium 5) | 77 741,85 zł | 15 548,37 zł | 1 554,84 zł | | | 47 267,60 zł | 108 216,10 zł | Normal |
| Koszt: migotanie przedsionków wymagające hospitalizacji | 971,46 zł | 194,29 zł | 19,43 zł | | | 590,65 zł | 1 352,27 zł | Normal |
| Koszt: wszczepienie rozrusznika serca | 971,46 zł | 194,29 zł | 19,43 zł | | | 590,65 zł | 1 352,27 zł | Normal |
| Koszt zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji | 6 393,36 zł | 1 278,67 zł | 127,87 zł | | | 3 887,21 zł | 8 899,51 zł | Normal |
| Koszt zawał serca | 11 861,55 zł | 2 372,31 zł | 237,23 zł | | | 7 211,91 zł | 16 511,19 zł | Normal |
| Koszt przezskórna interwencja wieńcowa | 11 062,46 zł | 2 212,49 zł | 221,25 zł | | | 6 726,06 zł | 15 398,86 zł | Normal |
| Koszt wszczepienie defibrylatora serca | 25 110,94 zł | 5 022,19 zł | 502,22 zł | | | 15 267,63 zł | 34 954,25 zł | Normal |
| Koszt pomostowanie aortalno-wieńcowe | 23 356,29 zł | 4 671,26 zł | 467,13 zł | | | 14 200,79 zł | 32 511,79 zł | Normal |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|---------------------------------------|--------------------|--------------|-------------|----------|---------|--------------|---------------|---------------|
| Koszt udar | 17 357,52 zł | 3 471,50 zł | 347,15 zł | | | 10 553,50 zł | 24 161,54 zł | Normal |
| <i>Koszty długookresowe powikłań</i> | | | | | | | | |
| Długookresowy koszt choroby wieńcowej | 824,49 zł | 164,90 zł | 16,49 zł | | | 501,30 zł | 1 147,68 zł | Normal |
| Koszt: dializoterapia | 75 035,73 zł | 15 007,15 zł | 1 500,71 zł | | | 45 622,26 zł | 104 449,20 zł | Normal |
| Koszt: leczenie po wystąpieniu udaru | 5 256,43 zł | 1 051,29 zł | 105,13 zł | | | 3 195,95 zł | 7 316,91 zł | Normal |
| <i>Użyteczności stanów zdrowia</i> | | | | | | | | |
| Użyteczność stanu zdrowia: Ból | 0,725 | | 0,145 | 6,875 | 2,608 | 0,630 | 0,820 | Beta |
| Użyteczność: CEFD | 0,783 | | 0,157 | 5,425 | 1,503 | 0,750 | 0,810 | Beta |
| Użyteczność: CC | 0,732 | | 0,146 | 6,700 | 2,453 | 0,670 | 0,800 | Beta |
| Użyteczność: ESRD | 0,705 | | 0,141 | 7,375 | 3,086 | 0,670 | 0,990 | Beta |
| Użyteczność: Udar | 0,705 | | 0,141 | 7,375 | 3,086 | 0,600 | 0,810 | Beta |
| Użyteczność: CC + ESRD | 0,53 | | 0,106 | 11,750 | 10,420 | 0,420 | 0,640 | Beta |
| Użyteczność: CC + Udar | 0,53 | | 0,106 | 11,750 | 10,420 | 0,420 | 0,640 | Beta |
| Użyteczność: ESRD + Udar | 0,53 | | 0,106 | 11,750 | 10,420 | 0,420 | 0,640 | Beta |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|--|--------------------|----|-------|----------|----------|--------------|--------------|---------------|
| <i>Użyteczność: ESRD + CC + Udar</i> | 0,53 | | 0,106 | 11,750 | 10,420 | 0,420 | 0,640 | <i>Beta</i> |
| <i>Utrata użyteczności z powodu AEs</i> | | | | | | | | |
| <i>Utrata użyteczności z powodu bólu głowy</i> | -0,078 | | 0,016 | 23,050 | 272,463 | -0,09 | -0,07 | <i>Beta</i> |
| <i>Utrata użyteczności z powodu grypy</i> | -0,162 | | 0,032 | 20,950 | 108,371 | -0,19 | -0,13 | <i>Beta</i> |
| <i>Utrata użyteczności z powodu duszności</i> | -0,09 | | 0,018 | 22,750 | 230,028 | -0,12 | -0,06 | <i>Beta</i> |
| <i>Utrata użyteczności z powodu zakażenia górnych dróg oddechowych</i> | -0,018 | | 0,004 | 24,550 | 1339,339 | -0,03 | -0,01 | <i>Beta</i> |
| <i>Utrata użyteczności z powodu zakażenia dróg moczowych</i> | -0,053 | | 0,011 | 23,675 | 423,023 | -0,07 | -0,04 | <i>Beta</i> |
| <i>Utrata użyteczności z powodu nieżyty żołądka</i> | -0,13 | | 0,026 | 21,750 | 145,558 | -0,16 | -0,1 | <i>Beta</i> |
| <i>Koszty podania leczenia</i> | | | | | | | | |
| <i>Koszty podania: Agalzydaza alfa (na 6 mies.)</i> | 1 410,91 zł | | | | | 6 349,09 zł | 1 410,91 zł | |
| <i>Koszty diagnostyki/monitorowania</i> | | | | | | | | |
| <i>Koszt 6-mies.: ERT</i> | 648,96 zł | | | | | 324,48 zł | 648,96 zł | <i>Beta</i> |
| <i>Koszt 6-mies.: BSC</i> | 648,96 zł | | | | | 0,00 zł | 648,96 zł | <i>Beta</i> |
| <i>Współczynniki kalibrujące</i> | | | | | | | | |
| <i>Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejścia: BSC</i> | 2,2500844 | | | | | 2 | 2,5 | |

| Parametr | Wartość podstawowa | SD | SE | α | β | Dolny zakres | Górny zakres | Rozkład (PSA) |
|--|--------------------|----|----|----------|---------|--------------|--------------|---------------|
| <i>Współczynnik korygujący prawdopodobieństwa przejścia: ERT</i> | 1,2103063 | | | | | 1 | 1,5 | |

Replagal® (agalzydaza α)

w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego

11 Spis tabel

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Replagal (agalzydaza alfa). | 17 |
| Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego. | 19 |
| Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier: analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego. | 20 |
| Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library: analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego. | 20 |
| Tabela 5. Strategia wyszukiwania z wykorzystaniem przeglądarki internetowej (Google): analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego. | 21 |
| Tabela 6. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych: analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego. | 21 |
| Tabela 7. Zestawienie podstawowych informacji o analizach ekonomicznych w chorobie Fabry'ego. | 24 |
| Tabela 8. Objawy oraz powikłania związane z chorobą Fabry'ego wchodzące w skład poszczególnych stanów modelu. | 32 |
| Tabela 9. Oszacowanie średniego wieku pacjenta rozpoczynającego leczenie w ramach programu lekowego dla produktu leczniczego Replagal. | 35 |
| Tabela 10. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu. | 36 |
| Tabela 11. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu: mężczyźni poddani leczeniu. | 39 |
| Tabela 12. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu: mężczyźni nie poddani leczeniu. | 40 |
| Tabela 13. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu: kobiety poddane leczeniu. | 41 |
| Tabela 14. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami modelu: kobiety nie poddane leczeniu. | 42 |
| Tabela 15. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z zastosowaniem ERT. | 43 |
| Tabela 16. Prawdopodobieństwo roczne wystąpienia zdarzeń niepożądanych. | 44 |
| Tabela 17. Prawdopodobieństwa roczne zgonu na poziomie populacji ogólnej Polski w zależności od wieku i płci (GUS 2016). | 45 |

| | |
|--|----|
| Tabela 18. Oszacowanie współczynników kalibrujących służących dopasowaniu modelu do danych o oczekiwanej długości życia z zastosowaniem ERT i bez zastosowania ERT. | 48 |
| Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed; użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry’ego | 49 |
| Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase przez Elsevier: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry’ego..... | 49 |
| Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry’ego..... | 50 |
| Tabela 22. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach związanych z przebiegiem choroby Fabry’ego | 50 |
| Tabela 23. Zestawienie podstawowych informacji o publikacjach przedstawiających użyteczności u pacjentów z chorobą Fabry’ego..... | 53 |
| Tabela 24. Oszacowanie obniżenia użyteczności wynikającego z wystąpienia zdarzeń niepożądanych. | 59 |
| Tabela 25. Oszacowanie kosztu refundacji agalzydazy alfa, przypadającego na jedno podanie oraz jeden rok nieprzerwanej terapii..... | 60 |
| Tabela 26. Jednostkowy koszt podania agalzydazy alfa. | 61 |
| Tabela 27. Jednostkowy koszt kwalifikacji do leczenia chorób ultrarzadkich oraz weryfikacji jego skuteczności..... | 61 |
| Tabela 28. Ryczałty roczne za diagnostykę w programach lekowych dotyczących chorób leczenia chorób ultrarzadkich. | 62 |
| Tabela 29. Koszty jednostkowe leków stosowanych w leczeniu zdarzeń niepożądanych..... | 64 |
| Tabela 30. Oszacowanie kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych (w przeliczeniu na jednego pacjenta w skali 12 miesięcy) | 66 |
| Tabela 31. Oszacowanie kosztów jednostkowych leczenia zdarzeń niepożądanych | 68 |
| Tabela 32. Raport z przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu..... | 71 |
| Tabela 33. Zestawienie wyników zdrowotnych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania agalzydazy alfa w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry’ego..... | 75 |
| Tabela 34. Zestawienie wartości parametrów wejściowych do analizy ekonomicznej. | 78 |
| Tabela 35. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywočním)..... | 85 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 36. Wyniki analizy ekonomicznej: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy porównaniu agalzydaza alfa vs BSC (w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywoćnim); wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P. | 87 |
| Tabela 37. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS. | 91 |
| Tabela 38. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS. | 103 |
| Tabela 39. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy porównaniu agalzydaza alfa vs BSC (w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywoćnim); wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P. | 113 |
| Tabela 40. Wyniki analizy progowej; wariant z RSS i bez RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P. | 115 |
| Tabela 41. Kwerenda wyszukiwania w ramach przeglądu polskich analiz kosztów leczenia choroby Fabry’ego. | 134 |
| Tabela 42. Zestawienie zapisów dotyczących monitorowania przebiegu leczenia w programach lekowych w chorobach ultrazadkich (MZ 26/02/2018) oraz w proponowanym programie leczenia choroby Fabry’ego agalzydazą alfa. | 135 |
| Tabela 43. Zestawienie minimalnych oraz maksymalnych wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości. | 152 |

12 Spis wykresów

| | |
|---|-----|
| Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania: analizy ekonomiczne w chorobie Fabry'ego. | 22 |
| Wykres 2. Schemat modelu przebiegu życia pacjenta z chorobą Fabry'ego..... | 32 |
| Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności w wyróżnionych w modelu stanach zawiązanych z przebiegiem choroby Fabry'ego. | 51 |
| Wykres 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant bez RSS; diagram Tornado | 89 |
| Wykres 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości; wariant z RSS; diagram Tornado | 101 |
| Wykres 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY); wariant bez RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P | 114 |
| Wykres 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY); wariant z RSS dla produktu leczniczego Replagal; perspektywa PPP/PPP+P | 114 |