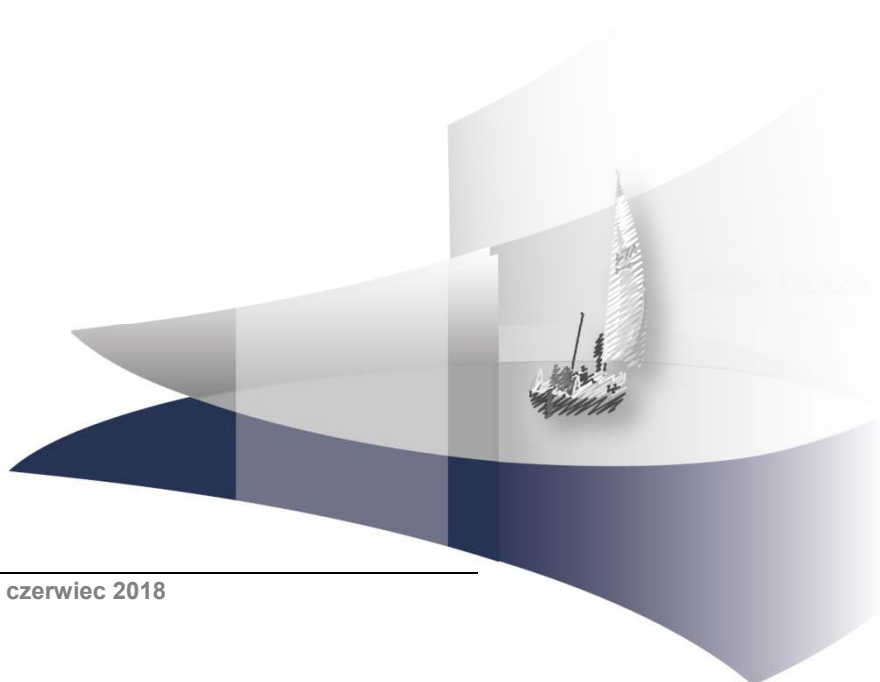


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

### **AGALZYDAZA BETA (FABRAZYME®) W LECZENIU CHOROBY FABRY'EGO**

Wersja 1.00



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>12</b>
1.1. Problem zdrowotny .....	12
1.2. Cel.....	14
1.3. Interwencja oceniana .....	15
1.4. Komparatory.....	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	20
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>21</b>
2.1. Technika analityczna.....	21
2.2. Struktura modelu .....	22
2.3. Populacja docelowa .....	26
2.4. Porównywane interwencje .....	26
2.5. Perspektywa analizy .....	26
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	26
2.7. Efekty zdrowotne.....	26
2.8. Koszty.....	27
■ ■■■■■ .....	27
2.10. Dyskontowanie.....	29
2.11. Korekta połowy cyklu .....	29
2.12. Próg opłacalności.....	29
2.13. Analiza wrażliwości .....	30
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>33</b>
3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji.....	33
3.2. Ryzyko wystąpienia powikłań .....	45
3.3. Prawdopodobieństwa przejścia .....	48
3.4. Użyteczności stanów zdrowia .....	58
■ ■■■■■ .....	68
■ ■■■■■ .....	68
■ ■■■■■ .....	70
■ ■■■■■ .....	77



A.2. Parametry modelu .....	179
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	180
A.4. Cena preparatu Replagal .....	182
A.5. Porównanie z lekiem Galafold® .....	184
A.5.1. Galafold® – charakterystyka interwencji .....	184
A.5.2. Koszty .....	186
A.5.3. Analiza minimalizacji kosztów .....	187

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AMC</b>	Szpital kliniczny przy Uniwersytecie amsterdamskim ( <i>Academisch Medical Center</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CADTH</b>	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CC</b>	Powikłania sercowe ( <i>Cardiac Complications</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ( <i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CEAR</b>	Rejestr analiz ekonomicznych ( <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> )
<b>ChF</b>	Choroba Fabry'ego
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CVA</b>	Zdarzenie sercowo-naczyniowe ( <i>Cardio-vascular Accident</i> )
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową ( <i>Defined Daily Dose</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>ERT</b>	Enzymatyczna terapia zastępcza ( <i>Enzyme Replacement Therapy</i> )
<b>ESRD</b>	Schyłkowa niewydolność nerek ( <i>End-stage Renal Disease</i> )
<b>FOS</b>	Rejestr Fabry Outcome Survey ( <i>Fabry Outcome Survey</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HR</b>	Hazard względny ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )

<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
<b>KT</b>	Transplantacja nerki ( <i>Kidney Transplant</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RFH</b>	Szpital Royal Free w Londynie ( <i>Royal Free Hospital</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>■</b>	■
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności agalzydazy beta (Fabrazyme®) w porównaniu z leczeniem objawowym (brak agalzydazy beta), stosowanej w populacji pacjentów [REDACTED]

### ■ Metodyka

W ramach analizy porównywane są wyniki zdrowotne pacjentów leczonych agalzydazą beta (podawaną w dawce 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej) oraz pacjentów poddanych najlepszemu leczeniu objawowemu (brak ERT), a także dodatkowo pacjentów leczonych agalzydazą alfa (podawaną w dawce 0,2 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej).

Analizę przeprowadzono jako analizę kosztów-użyteczności w porównaniu z brakiem leczenia ERT w oparciu o kohortowy model Markowa, bazujący na uprzednio opracowanym modelu Rombach 2013a [1]. Model obejmuje 15 stanów zdrowia związanych z postępem choroby Fabry'ego. Przebieg, tak jak zostało to uwzględnione w modelu, rozpoczyna się w stanie bez objawów, po czym występują pierwsze objawy takie jak akroparestezje oraz upośledzenie narządów (niewydolność nerek, przerost lewej komory serca, zmiany w istocie białej). W kolejnym etapie choroby następują powikłania i dalsze uszkodzenia lub skutki niewydolności narządów (schyłkowa niewydolność nerek, udar mózgu, powikłania krążenia). W ostatnim etapie choroby powikłania kumulują się poprzez rozwój kolejnych powikłań. W modelu uwzględniono występowanie następujących powikłań: schyłkowa niewydolność nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*), powikłania sercowo naczyniowe (CC, ang. *cardiac complications*), udar mózgu (CVA, ang. *cerebrovascular accident*).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki (NFZ + pacjent). Uwzględniono koszty leczenia objawów choroby Fabry'ego, koszty agalzydazy beta oraz koszty administracyjne związane z proponowanym programem lekowym. [REDACTED]

Efekty działania rozważanych opcji terapeutycznych w zakresie redukcji ryzyka występowania ciężkich powikłań wyznaczono w oparciu o publikację Rombach 2013b [2], zaś w zakresie poprawy jakości życia podczas wczesnych objawów na podstawie Żuraw 2011 [3]. Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 134 514 zł. Wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu



wyodrębniono na podstawie badań Arends 2017 [4] oraz Miners 2002 [5] odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego publikacji medycznych dotyczących analizowanego zagadnienia.

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W porównaniu z agalzydazą alfa zastosowano analizę minimalizacji kosztów, przeprowadzając w rocznym horyzoncie czasowym, bez uwzględnienia dyskontowania. Zestawiono wyłącznie koszty leków.

## ■ Wyniki

### ■ Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 18,84 QALY dla Fabrazyme® oraz 13,64 QALY dla braku ERT. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy Fabrazyme® a brakiem ERT wynosi 5,2 QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano Fabrazyme® wynosi 21,3 lat, a w przypadku braku ERT – 20,49 lat. Różnica wynosi 0,81 roku na korzyść Fabrazyme®.

### ■ Podsumowanie oceny ekonomicznej

### ■ Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted content]

## ■ Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## ■ Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza wrażliwości obejmowała 18 scenariuszy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Największy wzrost ICUR, o 414%, spowodował scenariusz U\_ERT3, polegający na nieuwzględnianiu przewagi ERT w zakresie jakości życia w stanach z objawami i akroparestezjami. Wysoki wzrost ICUR (o 78% i 55%), zanotowano również w przypadku pozostałych scenariuszy dotyczących przewagi ERT w jakości życia (odpowiednio U\_ERT2 i U\_ERT\_1). Największy spadek ICUR, o 24%, spowodował scenariusz A, polegający na uwzględnieniu kohorty pacjentów o początkowym wieku wynoszącym 8 lat, a więc minimalnym dopuszczalnym wieku zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. W podobnym stopniu, o 23%, zmniejszył się ICUR w ramach scenariuszy P1 oraz P2, które dotyczyły przyjęcia alternatywnych źródeł dla oszacowania prawdopodobieństw powikłań, wskazujących na ich wyższe ryzyko.

Analiza wrażliwości pokazała, że wpływ na wyniki analizy przewagi w jakości życia w przypadku stosowania agalzydazy beta jest znaczący. Analiza wykazała również, że w przypadku wcześniejszego włączenia do leczenia, zwiększa się opłacalność stosowania Fabrazyme®. Ostatnim wnioskiem jest to, że opłacalność leku może być niedoszacowana, biorąc pod uwagę możliwość, że ryzyko wystąpienia powikłań jest większe niż to, oszacowane w analizie podstawowej.

## ■ Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości wskazuje, że stosowanie Fabrazyme® wiąże się ze 100% prawdopodobieństwem osiągnięcia wyższych efektów zdrowotnych (QALY, LY) oraz ze 100% prawdopodobieństwem poniesienia wyższych kosztów leczenia w porównaniu do braku terapii enzymozastępczej.

## ■ Wnioski końcowe

Wyniki analizy wskazują na korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania Fabrazyme® w postaci zyskanych lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość. Terapia Fabrazyme® wiąże się także z wyższymi kosztami niż brak terapii enzymozastępczej a ponadto wynik analizy wskazuje na brak opłacalności kosztowo-efektywnej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż próg ten jest stosowany do każdego rodzaju terapii, również w przypadku leków na choroby rzadkie. Z uwagi na specyfikę leków sierocych w wielu krajach odstąpiono od ustalonego progu opłacalności przy ocenie leków z tej grupy. Również w zapowiadanej w Polsce nowelizacji Ustawy refundacyjnej ma nastąpić odejście od oceniania leków sierocych w porównaniu do progu opłacalności. W związku z tym, do podejmowania decyzji refundacyjnej, nie powinno się stosować podejścia utylitarnego, które wymaga przedstawienia analizy ekonomicznej oraz zastosowania kryterium progu opłacalności właściwego dla chorób powszechnych. Ocena raportu powinna być przeprowadzona przy uwzględnieniu zaprezentowanych argumentów i danych, bez względu na stosunek korzyści do kosztów, który w przypadku leku sierociego nie jest właściwą miarą do oceny technologii medycznej.

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego (ChF) (ICD-10-CM: E75.21) jest ultrazadką, wrodzoną, wieloukładową chorobą spichrzeniową z grupy sfingolipidoz, której przyczyną jest niedobór aktywności lizosomalnego enzymu alfa-galaktozydazy A (alfa-GAL A), spowodowany mutacją w zlokalizowanym na chromosomie X genie dla tego enzymu (*GLA Xq22*). Niedobór alfa-GAL A prowadzi do zaburzeń metabolizmu glikosfingolipidów, a w szczególności globotriaosyloceramidu (Gb3), który stopniowo gromadząc się w komórkach tkanek i narządów prowadzi do ich niewydolności [6].

Przyczyną ChF jest obecność mutacji w obrębie genu kodującego lizosomalny enzym alfa-galaktozydazę A (alfa-GAL A), znajdującego się na długim ramieniu chromosomu X (*GLA Xq22*). Do najczęściej występujących mutacji, będących przyczyną ChF należą mutacje zmiany sensu (zamiana pojedynczego nukleotydu) oraz mutacje nonsensowne, powodujące skrócenie cząsteczki enzymu, jak również delecje w obrębie genu. Do tej pory wg *Human Gene Mutation Database* opisano ponad 764 mutacji, będących przyczyną ChF (stan na dzień: 27.04.2018 r.). Rzeczywista liczba mutacji może być nieco zawyżona, ze względu na błędny i niedokładny opis mutacji w tego typu bazach [6].

Obecność mutacji w genie *GLA* prowadzi do niedoboru aktywności alfa-GAL A, które skutkuje zaburzeniem katabolizmu glikosfingolipidów i gromadzeniem się (spichrzeniem) ich w komórkach tkanek i narządów. Wewnątrzkomórkowemu spichrzeniu podlega głównie globotriaosyloceramid (Gb3), zwany również triheksozylem ceramidu (CTH) oraz w nieznacznym stopniu galabiozyloceramid (Gb2). Największe znaczenie kliniczne ma gromadzenie się Gb3 w obrębie komórek śródbłonna i mięśni gładkich naczyń krwionośnych, włókien mięśnia sercowego, neuronach zwojów rdzeniowych, komórkach gruczołów potowych oraz komórkach rogówki i soczewki, które prowadzi do zmian morfologicznych i funkcjonalnych wyżej wymienionych narządów, skutkując ich niewydolnością. Dokładny mechanizm uszkodzenia tkanek na skutek spichrzenia Gb3 pozostaje niewyjaśniony, aczkolwiek sugeruje się, iż szczególnie istotną rolę w większości powikłań stanowią zmiany naczyniowe powodujące niedokrwienie narządów oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych [6].

Mimo iż mutacja dotyczy chromosomów płci, choroba nie jest dziedziczona w pełni recesywnie. U nosicieli mutacji również obserwowane są objawy chorobowe, zależnie od wzoru inaktywacji chromosomu X [6].

Obraz kliniczny ChF jest heterogeny i zależy od postaci oraz postępu choroby. Na podstawie zachowanej aktywności resztkowej alfa-GAL A w obrazie klinicznym ChF wyróżnia się dwie postacie choroby: klasyczną i nieklasyczną. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie najważniejszych charakterystyk obydwu postaci (Tabela 1). Obraz kliniczny różni się w zależności od stadium choroby, co przedstawiono w kolejnej tabeli (Tabela 2). Zazwyczaj u pacjentów dochodzi do progresji choroby ze stadium bezobjawowego lub stadium bólu neuropatycznego do stadium objawowego, a następnie kolejno ze stadium objawowego do stadium powikłań w obrębie jednego narządu i niewydolności wielonarządowej [6].

Tabela 1.  
Postacie ChF [6]

Charakterystyka	Postać klasyczna	Postać nieklasyczna („late-onset”)
Resztkowa aktywność alfa-GAL A	≤1% średniej wartości normy (wg niektórych źródeł ≤3%)	>1% średniej wartości normy (wg niektórych źródeł >3%)
Początek kliniczny	wczesny (pierwsze objawy w wieku 3–10 lat)	późniejszy
Występowanie	zwykle u hemizygotycznych mężczyzn	zwykle u heterozygotycznych kobiet
Przebieg	ciężki, postępujący	zróżnicowany (od bezobjawowego do ciężkiego)
Objawy choroby	Wczesne	niespecyficzne, często ograniczone do jednego narządu
	Późne	
		niewydolność nerek, kardiomiopatia przerostowa, epizody niedokrwienia mózgu, udary

Tabela 2.  
Charakterystyka stadiów ChF [6]

Stadium ChF	Charakterystyka	
Bezobjawowe (brak manifestacji choroby ze strony narządów)	Brak hipertrofii lewej komory, brak choroby nerek, brak uszkodzeń istoty białej lub innych objawów	
Objawowe	Ból neuropatyczny	Ból neuropatyczny odczuwany w kończynach, wywołany najczęściej ciepłem, gorączką lub wysiłkiem fizycznym (akroparestezje)
	Objawy narządowe	Hipertrofia lewej komory, przewlekła choroba nerek w stadium 2–4, albuminuria/proteinuria lub uszkodzenia istoty białej
Powikłania w obrębie jednego narządu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Krańcowe stadium choroby nerek:</b> stadium 5 przewlekłej choroby nerek (eGFR &lt;15ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dializoterapia, lub przeszczep nerek</li> <li>• <b>Powikłania sercowo-naczyniowe:</b> migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji, wszczepienie rozrusznika lub kardiowertera-defibrylatora serca, zator serca wymagający hospitalizacji, zawał mięśnia sercowego, przezskórna interwencja sercowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe</li> <li>• <b>Zdarzenia mózgowo-naczyniowe:</b> epizod przemijającego niedokrwienia mózgu, udar mózgu zdiagnozowany przez neurologa</li> </ul>	

Stadium ChF	Charakterystyka
<b>Niewydolność wielonarządowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krańcowe stadium choroby nerek i pow kłania sercowo-naczyniowe</li> <li>• Krańcowe stadium choroby nerek i zdarzenia mózgowo-naczyniowe</li> <li>• Powikłania sercowo-naczyniowe i zdarzenia-mózgowo naczyniowe</li> <li>• Krańcowe stadium choroby nerek i pow kłania sercowo-naczyniowe, i zdarzenia mózgowo-naczyniowe</li> </ul>

Choroba Fabry'ego ma charakter postępujący. Wraz z upływem czasu oraz akumulacją glikosfingolipidów w komórkach tkanek zwiększa się ryzyko powstawania nieodwracalnych uszkodzeń narządowych, w wyniku których dochodzi do skrócenia życia pacjentów. Przeżycie mężczyzn z ChF jest krótsze o ok. 20 lat względem populacji ogólnej, natomiast przeżycie kobiet o ok. 10–15 lat. Według danych zebranych w ramach *Fabry Registry* najczęstszymi przyczynami przedwczesnych zgonów pacjentów z ChF są zaawansowana choroba sercowo-naczyniowa (ok. 50%), choroba naczyniowo-mózgowa (12,5%) oraz niewydolność nerek (10,7%) [6].

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [6].

## 1.2. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności agalzydazy beta (Fabrazyme®) w porównaniu z leczeniem objawowym, stosowanej w populacji pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

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

### Populacja

[REDACTED]

## Interwencja

Interwencję stanowi agalzydaza beta (Fabrazyme®) podawana w dawce 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej.

## Komparatory

Leczenie objawowe (brak ERT) oraz dodatkowo, nierefundowana interwencja, agalzydaza alfa (Replagal®) podawana w dawce 0,2 mg/kg raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej.

## Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR w oparciu o QALY),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER w oparciu o LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

### 1.3. Interwencja oceniana

Agalzydaza beta przywraca aktywność enzymatyczną do poziomu wystarczającego do usunięcia nagromadzonego podłoża w tkankach narządów, które wynika z nadmiernego spichrzania Gb3 w lizosomach komórek, co stabilizuje lub odwraca postępujące pogarszanie się czynności tych narządów przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian [6].

Agalzydaza beta jest stosowana w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ChF (niedobór alfa-galaktozydazy A). Agalzydaza beta jest wskazana u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych [6].

Zalecana dawka agalzydazy beta (Fabrazyme®) wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej.

Produkt leczniczy Fabrazyme® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Genzyme Europe B. V. 3 sierpnia 2001 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 3 sierpnia 2006 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [6].

Produkt leczniczy Fabrazyme® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych [6].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [6].

## 1.4. Komparatory

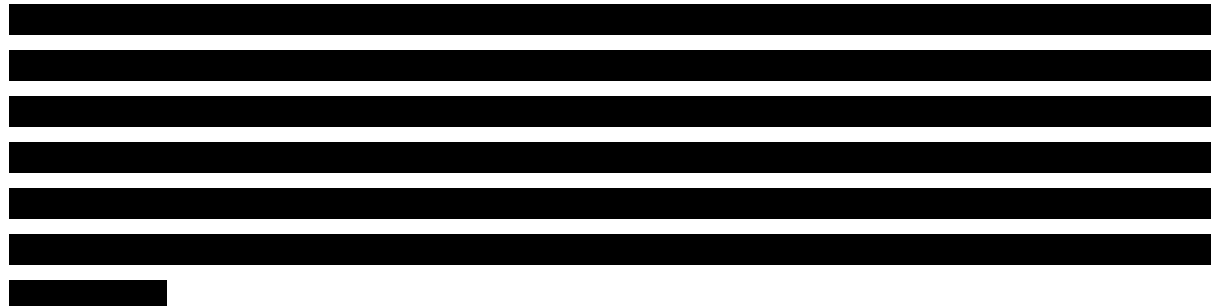
Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez agalzydazę beta. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [7, 8].

Choroba Fabry'ego należy do ultrarazdkich chorób spichrzeniowych, której przyczyną jest akumulacja złogów glikosfingolipidów (głównie Gb3), wywołanych wrodzonym niedoborem enzymu alfa-GAL A. W wyniku ww. akumulacji Gb3 w komórkach u pacjentów z chorobą Fabry'ego dochodzi do rozwinięcia ciężkich i utrudniających codzienne funkcjonowanie objawów chorobowych, takich jak przewlekłe i bardzo silne dolegliwości bólowe, zmniejszone pocenie prowadzące do przegrzewania organizmu, zaburzenia pracy układu pokarmowego oraz zaburzenia psychiczne obejmujące, m.in. depresję oraz chroniczne zmęczenie. Nieuniknione postępowanie w czasie nieleczonej choroby Fabry'ego jest związane nie tylko ze znacznym pogorszeniem psychicznej i fizycznej jakości życia pacjentów, ale również z występowaniem zagrażającej życiu niewydolności narządowej, prowadzącej do przedwczesnej śmierci pacjentów w wyniku zdarzeń takich jak udary, zawały serca czy krańcowe stadium przewlekłej choroby nerek [9–11]. Ponadto, jak wynika z opublikowanego raportu „Niewidoczna choroba, niewidoczni pacjenci” z 2017 r., postęp choroby Fabry'ego wpływa nie tylko na pogorszenie ogólnego stanu zdrowia i samopoczucia pacjentów, ale również na pogorszenie ich sytuacji materialnej, ze względu na częstą konieczność zrezygnowania z pracy zarobkowej [9].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej chorobę Fabry'ego należy leczyć przede wszystkim przyczynowo, w razie konieczności uzupełniając terapię o leczenie objawowe w zależności od przebiegu choroby i dolegliwości towarzyszących poszczególnym pacjentom. Podstawowym celem leczenia przyczynowego jest zapobieganie niewydolności narządowej, wywołanej akumulacją Gb3 oraz o ile to możliwe cofnięcie już istniejących zmian w obrębie narządów. Obecnie w Polsce żadna z zarejestrowanych opcji terapeutycznych z zakresu leczenia przyczynowego (Fabrazyme®, Replagal® oraz Galafold®) nie jest finansowana ze środków publicznych. W związku z czym należy przyjąć, iż aktualnie podstawową formą leczenia polskich pacjentów z chorobą Fabry'ego jest terapia objawowa mająca charakter najlepszej dostępnej terapii podtrzymującej (BSC, *best supportive care*). Leczenie objawowe niezależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta podlega finansowaniu ze środków publicznych i obejmuje np. leczenie przeciwzakrzepowe, leczenie przeciwarytmiczne, leczenie przeciwbólowe oraz leczenie nerkozastępcze. **Mając na uwadze powyższe informacje, leczenie objawowe (rozumiane jako brak leczenia przyczynowego) i mające charakter najlepszej**



**dostępnej terapii podtrzymującej należy uznać za podstawowy komparator dla produktu leczniczego Fabrazyme® w ramach analiz HTA.**



**Podsumowując, w ramach analiz HTA komparatorami dla agalzydazy beta będą: najlepsze leczenie objawowe – BSC (komparator główny) oraz agalzydaza alfa (komparator dodatkowy).**

### **Leczenie objawowe (BSC – brak ERT)**

W ramach leczenia objawowego u pacjentów z ChF można wyróżnić leczenie bólu neuropatycznego oraz leczenie innych objawów chorobowych i powikłań. Wszystkie terapie oraz procedury leczenia objawowego, którym objęci są pacjenci z ChF są finansowane ze środków publicznych [6].

W ramach leczenia przeciwbólowego, zależnie od nasilenia bólu stosuje się: silne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwpadaczkowe, np. karbamazepinę, pregabalinę, fenytoinę, gabapentynę, a w niektórych przypadkach również leczenie opioidowe. Leczenie innych objawów ChF, w tym również zaawansowanej choroby serca, naczyń krwionośnych oraz nerek zależy od stopnia zaawansowania klinicznego i nie różni się od postępowania standardowego względem pacjentów bez stwierdzonej ChF. Wśród najczęściej stosowanych terapii znajdują się leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny w leczeniu niewydolności nerek i niewydolności sercowo-naczyniowej, leczenie blokerami receptora angiotensynowego 2 i lekami diuretycznymi w schorzeniach nerek oraz leczenie m.in. antagonistami kanału wapniowego, przeciwarytmicznymi i przeciwzakrzepowymi schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zaawansowane postacie choroby nerek oraz serca często wymagają wdrożenia dializoterapii, wszczepienia rozruszników lub kardiowerterów-defibrylatorów serca, a w skrajnych przypadkach konieczny jest przeszczep narządów. W ramach profilaktyki przeciwko występowaniu udarów stosuje się leki przeciwplatekcyjne, leki hipotensyjne oraz statyny, natomiast w wypadku obecności zaburzeń afektywnych, takich jak depresja stosuje się również standardowe leczenie przeciwdepresyjne. W przypadku pogorszenia słuchu u pacjentów zwykle podaje się leki steroidowe lub leki rozszerzające naczynia krwionośne, natomiast w zaawansowanych przypadkach konieczne jest wszczepienie implantu ślimakowego. Pacjentom cierpiącym na mdłości z powodu uszkodzenia nerwu-przedśionkowo ślimakowego można podawać leki przeciwwymiotne, natomiast u pacjentów cierpiących z powodu zaburzeń żołądkowo-jelitowych należy rozważyć zmianę nawyków żywieniowych oraz suplementację enzymów trawiennych oraz preparatów hamujących wydzielanie

soków żołądkowych. Podsumowanie przykładowych terapii stosowanych w leczeniu objawowym ChF przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3) [6].

**Tabela 3.**  
**Przykładowe rodzaje leczenia objawowego stosowanego w ChF [6]**

Objawy ChF	Przykładowe rodzaje terapii oraz procedur medycznych
Ból	Leczenie przeciwbólowe obejmujące: silne niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, pregabalinę, fenytoina, gabapentyna), leki opioidowe
Choroba nerek	Inh bitory konwertazy angiotensyny, blokery receptora angiotensynowego 2, leki diuretyczne, leczenie nerkozastępcze (dializa, przeszczep)
Choroba nerwowo-naczyniowa	Leki przeciwplatekcyjne (np. aspiryna, klopidogrel, tiklopidyna), leki hipotensyjne, statyny
Choroba sercowo-naczyniowa	Antagoniści kanału wapniowego, nitraty, leki diuretyczne, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki przeciwaritmiczne, leki przeciwzakrzepowe, wszczepialny kardiowerter-defibrylator, rozrusznik serca
Utrata słuchu/zaburzenia równowagi	Leki steroidowe, leki rozszerzające naczynia, implanty ślimakowe / leki przeciwwymiotne (np. trimetobenzamid, prochlorperazyna)
Zaburzenia psychiczne	Leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, wenlafaksyna, fluoksetyna)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Leki przeciwwymiotne (np. metoklopramid), blokery receptora H2, enzymy trawienne (np. pankrelipaza)

## Agalzydaza alfa

### Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki działające na przewod pokarmowy i metabolizm, enzymy. Kod ATC: A16AB03 [12].

### Mechanizm działania

Agalzydaza alfa katalizuje hydrolizę globotriaosyloceramidu, substratu glikosfingolipidowego dla alfa-galaktozydazy A, kumulującego się wskutek choroby Fabry'ego w komórkach. Leczenie agalzydazą alfa powoduje zmniejszenie gromadzenia się globotriaosyloceramidu w wielu typach komórek, w tym w komórkach śródbłonna i śródmiąższowych [12].

### Wskazania do stosowania

Agalzydaza alfa (Replagal®) jest wskazana w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) [12].

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [12].

## Dawkowanie

Agalzydaza alfa (Replagal®) jest podawana w dawce 0,2 mg/kg mc., raz na dwa tygodnie, we wlewie dożylnym trwającym około 40 min. Leczenie agalzydazą alfa (Replagal®) powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi [12].

## Działania niepożądane

Bardzo często (>1/10) oraz często (≥1/100 do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4) [12].

**Tabela 4.**  
**Częstość działań niepożądanych podczas leczenia agalzydazą alfa (Replagal®) [12]**

Częstość	Działania niepożądane
<b>Bardzo często</b> (>1/10)	ból głowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, dreszcze, gorączka, ból i uczucie dyskomfortu, zmęczenie
<b>Często</b> (≥1/100 do <1/10)	obrzęki obwodowe, zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból neuropatyczny, drżenie, hipersomnia, niedoczulica, parestezje, pogorszony odruch rogowki, wzmożone łzawienie, szum w uszach, nasilony szum w uszach, tachykardia, kołatanie serca, nadciśnienie, kaszel, chrypka, zespół cieśni gardłowej, duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, nasilona wydzielina w gardle, wyciek wodnisty z nosa, biegunka, wymioty, bóle brzucha/dyskomfort, trądzik, wysypka rumieniowa, świąd, wyprysk, sinica marmurkowata, uczucie dyskomfortu w obrębie mięśni i kośćca, bóle mięśniowe, ból pleców, ból kończyn, obrzęk obwodowy, ból stawów, obrzęki stawów, nasilenie zmęczenia, uczucie gorąca, uczucie zimna, astenia, bóle w klatce piersiowej, uczucie ucisku w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, wysypka w miejscu podania, złe samopoczucie

## Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Replagal® został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Shire Human Genetic Therapies AB 3 sierpnia 2001 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 3 sierpnia 2006 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [12, 13].

## Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Replagal® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych [14].

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że pacjenci stosujący agalzydazę beta odnoszą istotną statystycznie korzyść polegającą na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie w przebiegu choroby Fabry'ego w odniesieniu do placebo. Obejmują one zdarzenia nerkowe, sercowe, mózgowo-naczyniowe oraz zgony. Zostało to wykazane w ramach badania randomizowanego Banikazemi 2007 [15] porównującego agalzydazę beta z placebo. Wobec powyższych, nie zachodzi art. 13. punkt 3. ustawy o refundacji [16], co zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [17] wskazuje na konieczność przeprowadzenia analizy kosztów-efektywności. Z uwagi na dostępność doniesień naukowych przedstawiających w szerokim zakresie użyteczności stanów zdrowia w ChF, niniejsza analiza ma formę analizy kosztów-użyteczności.

Wyniki analizy klinicznej nie wskazują na przewagę stosowania którejkolwiek z agalzydaz, przy czym dane te pochodzą z niezakończonego dotychczas badania klinicznego, które na obecną chwilę nie posiada wystarczającej mocy statystycznej do wykazania różnic między lekami. Ponadto obie opcje charakteryzują się porównywalnym profilem bezpieczeństwa. [18] Wobec powyższego, dla porównania z agalzydazą alfa, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, przyjmując brak różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności dla porównania Fabrazyme® z brakiem stosowania ERT. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\text{ vs }K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [17], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT [19] zaleca się, aby równolegle przeprowadzić analizę kosztów-efektywności, gdzie preferowaną miarą efektów zdrowotnych są zyskane lata życia (LY, ang. *Life Years*). W niniejszej analizie przedstawione są również wyniki analizy kosztów-efektywności w odniesieniu do zyskanych lat życia.

Dla porównania Fabrazyme® z preparatem Replagal® przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. W analizie CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której całkowite koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe. Analizę CMA przeprowadzono z uwzględnieniem rocznego kosztu leków oraz przy braku dyskontowania.

## 2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności opracowano model Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 rok i dożywotnim horyzontem czasowym, realizowanym poprzez osiągnięcie przez kohortę pacjentów wieku 100 lat. Wybór rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem składowym jest postępujący charakter choroby z powtarzalnymi zdarzeniami (stanami zdrowia) w przebiegu całego życia pacjenta. Cechą charakterystyczną tego typu modelu jest możliwość uwzględnienia rozwoju choroby w czasie, a także możliwość wprowadzenia stanów zdrowia, w których pacjent znajduje się dłużej niż 1 cykl.

Modelowanie przebiegu ChF w analizie ekonomicznej przeprowadzono przede wszystkim w oparciu o publikację Rombach 2013a [1]. W artykule Rombach 2013a zaprezentowano model Markowa skonstruowany *de novo*, bazujący na danych holenderskich pacjentów z chorobą Fabry'ego w zakresie prawdopodobieństw przejść i użyteczności stanów zdrowia, a w zakresie efektywności terapii na wynikach przeprowadzonego badania prospektywno-retrospektywnego Rombach 2013b [2]. W celu oszacowania skuteczności oraz zebraniu danych do modelowania pozyskano informacje o pacjentach z potwierdzoną ChF odnotowane w *Academisch Medisch Centrum*, szpitalu uniwersyteckim przy Uniwersytecie Amsterdamskim stanowiącym jedyny ośrodek w Holandii, do którego kierowani są pacjenci z ChF.

Model Rombach 2013a [1] stanowi obecnie jedyny opublikowany model uwzględniający długofalowe konsekwencje związane z postępem ChF, spójny w zakresie danych o skuteczności i jakości życia (rozdz. A.3). Model ten został już uprzednio zaadaptowany na potrzeby analizy ekonomicznej dla leku Galafold® ocenianej w przez NICE [20].

Symulacja modelu rozpoczyna się przez przypisanie grupy pacjentów do konkretnego stadium zaawansowania ChF. Następnie w każdym cyklu modelu zgodnie z odpowiednimi wartościami prawdopodobieństw, obliczonymi na podstawie dostępnych danych, pacjenci pozostają w tym samym stanie lub przechodzą do kolejnych stanów w modelu.

Typowy przebieg choroby pacjenta rozpoczyna się w stanie bez objawów, po czym występują pierwsze objawy, takie jak akroparestezje oraz upośledzenie narządów (niewydolność nerek, przerost lewej komory serca, zmiany w istocie białej). W kolejnym etapie choroby następują powikłania i dalsze uszkodzenia lub skutki niewydolności narządów (szyłkowa niewydolność nerek, udar mózgu, powikłania krążenia). W ostatnim etapie choroby powikłania kumulują się poprzez rozwój kolejnych powikłań. Zgodnie ze strukturą modelu przyjęto, że rozwój powikłań odbywa się stopniowo – maksymalnie jedno nowe powikłanie przy przejściu do kolejnego stanu: pacjenci ze stanu z jednym powikłaniem mogą przejść do stanu z dwoma powikłaniami, z którego mogą dalej przejść do stanu z trzema powikłaniami (jest to najcięższy stan). W modelu uwzględniono występowanie następujących powikłań: szyłkowa niewydolność nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*), powikłania sercowo-naczyniowe (CC, ang. *cardiac complications*), udar mózgu (CVA, ang. *cerebrovascular accident*). W ramach powikłań sercowo-naczyniowych wyróżniono:

- migotanie przedsionków,
- zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji,
- wszczepienie rozrusznika lub kardiowertera-defibrylatora (ICD) serca,
- zator serca wymagający hospitalizacji,
- zawał mięśnia sercowego,
- przezskórna interwencja sercowa,
- pomostowanie aortalno-wieńcowe.

W przypadku wystąpienia ESRD rozpatrzono dwie możliwe drogi leczenia: dializoterapię i transplantację nerki (KT, ang. *kidney transplant*). Transplantacja nerki może odbyć się w trybie *pre-emptive*, tzw. wyprzedzająca transplantacja przed otrzymaniem dializoterapii oraz po wcześniejszej dializoterapii. W modelu założono, że transplantacja nerki wykonana jest ze 100% skutecznością, tzn. pacjenci do końca życia nie przechodzą już do stanu ze schyłkową niewydolnością nerki. Pacjenci tacy przemieszczają się w stanach modelu, w których uwzględniono transplantację nerki w historii choroby. Podsumowując powyższe w modelu uwzględnione są następujące stany:

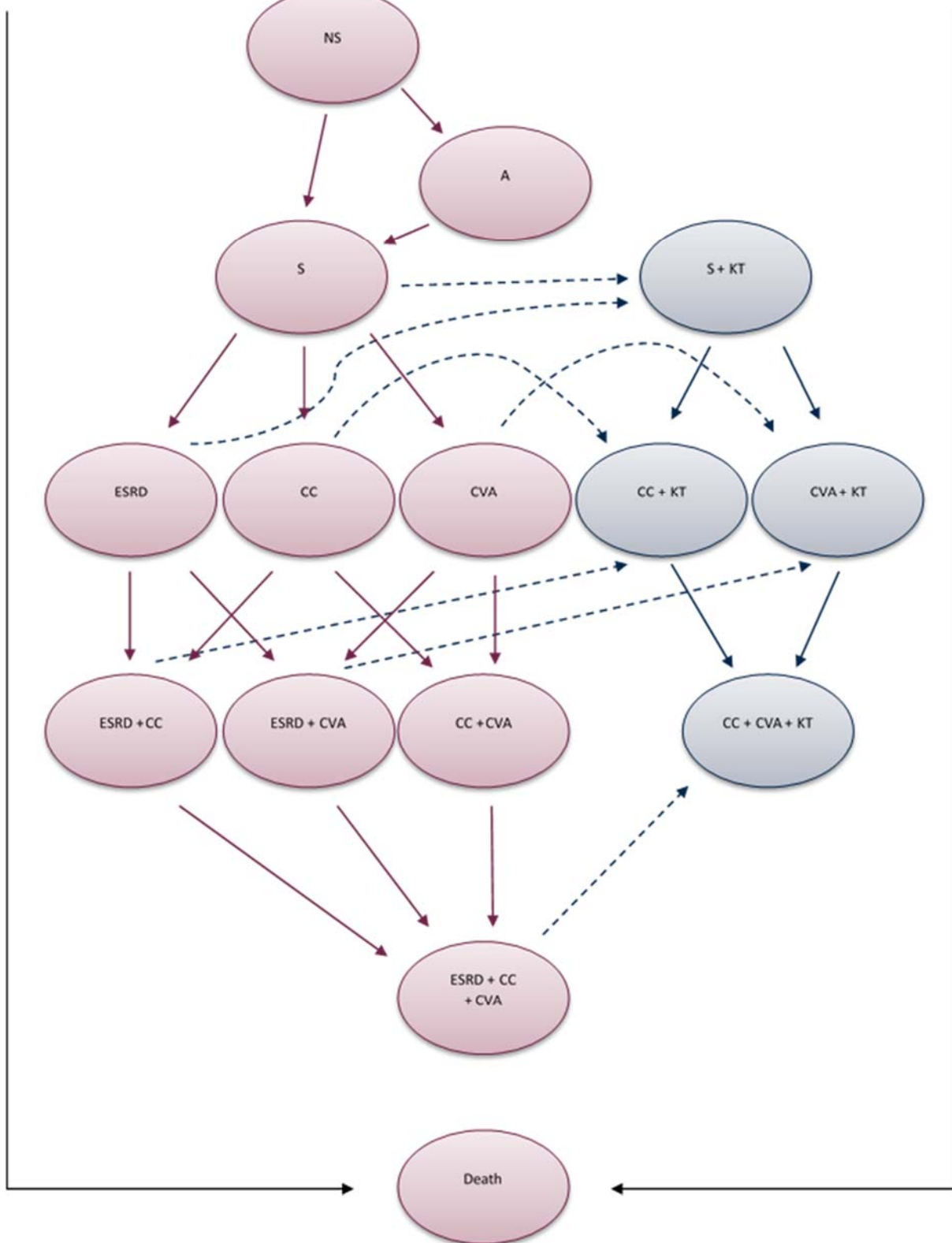
- stan bezobjawowy,
- akroparestezje,

- objawy: CKD 1–4 (przewlekła choroba nerek stopień zaawansowania 1–4, ang. *chronic kidney disease*), LVH (przerost lewej komory serca, ang. *left ventricular hypertrophy*) lub WML (zmiany w istocie białej, ang. *white matter lesions*) oraz objawy z historią transplantacji nerki (LVH lub WML oraz KT),
- 1 powikłanie (ESRD, CC, CVA) lub 1 powikłanie z historią transplantacji nerki (CVA+KT, CC+KT),
- 2 powikłania (ESRD + CC, ESRD + CVA, CVA + CC) lub 2 powikłania z historią transplantacji nerki (KT + CC + CVA),
- 3 powikłania (ESRD + CC + CVA),
- zgon.

Dla każdego stanu możliwe jest pozostanie w danym stanie oraz z każdego stanu możliwe jest przejście do stanu zgon. Schemat struktury modelu przedstawiono na diagramie poniżej (Rysunek 1). Na diagramie dla większej czytelności nie uwzględniono pozostania w danym stanie a przejście do stanu zgon przedstawiono za pomocą strzałek okalających cały schemat. Stany w kolorze różowym przedstawiają symulację przebiegu choroby pacjenta, który nie otrzymał przeszczepu nerki, natomiast stany w kolorze niebieskim przedstawiają przebieg życia pacjenta z historią transplantacji, dodatkowo przejścia zaznaczone przerywaną linią obrazują moment wykonania transplantacji.



Rysunek 1.  
Schemat struktury modelu



NS – brak objawów, A – akroparestezje, S – objawy: przewlekła niewydolność nerek stopnia 1–4, przerost lewej komory serca lub zmiany w istocie białej. Dla każdego stanu możliwe jest pozostanie w danym stanie oraz z każdego stanu można przejść do stanu zgon.

## 2.3. Populacja docelowa



## 2.4. Porównywane interwencje

Porównywane interwencje stanowią agalzydaza beta (Fabrazyme®) podawana w dawce 1 mg/kg mc. raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej oraz leczenie objawowe (brak agalzydazy beta) oraz agalzydaza alfa (Replagal®) podawana w dawce 0,2 mg/kg mc raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej.

## 2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

## 2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym mając na celu uwzględnienie długofalowych konsekwencji rozwoju ChF. Dożywotni horyzont czasowy zaimplementowano w taki sposób, że symulacja trwa do osiągnięcia przez kohortę 100. roku życia. W analizie wrażliwości testowany jest scenariusz polegający na oszacowaniu wyników w horyzoncie obejmującym 5 lat od rozpoczęcia symulacji, jako że mediana czasu leczenia ERT w publikacji Rombach 2013b [2], stanowiącego jedno z głównych źródeł danych w modelu, wyniosła 5,2 roku.

Analizę CMA przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

## 2.7. Efekty zdrowotne

W modelu uwzględniono skuteczność interwencji w zakresie redukcji ryzyka (OR) wystąpienia pierwszego i drugiego powikłania rozumianego jako wystąpienie zdarzenia sercowego, schyłkowej niewydolności nerek, udaru mózgu lub zgonu (rozd. 3.2), użyteczności stanów zdrowia przypisane do

poszczególnych stanów modelu oraz różnicę użyteczności między interwencjami w stanach z wczesnymi objawami ChF (rozd. 3.4).

## 2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty monitorowania i diagnostyki,
- koszty podania leków,
- koszty stanów zdrowia.

Źródła danych kosztowych zawartych w analizie umieszczono w tabeli poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Źródła danych kosztowych zawartych w analizie umieszczono w tabeli poniżej

Kategoria	Źródło danych
Koszty leku	Dane otrzymane od Zamawiającego
Koszty monitorowania i diagnostyki	Zarządzenie Nr 22/2018 DSOZ [21], Zarządzenie 127/2017/DSOZ [22], programy lekowe ([23], [24], [25], [26], [27], [28]), Zarządzenie Nr 3/2018/DGL [29]
Koszty podania leków	Zarządzenie Nr 3/2018/DGL [29]
Koszty stanów zdrowia	Patrz rozdz. 3.5.4

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.5.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy kosztów użyteczności przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów, natomiast w analizie minimalizacji kosztów, przeprowadzonej w rocznym horyzoncie nie uwzględniono dyskontowania.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [17].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano wariant dotyczący stóp dyskontowych 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych rekomendowany w wytycznych HTA [19] (scenariusz D).

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 1 rok, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 zł [30].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 4 000 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (134 514 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dodatkowo na płaszczyźnie opłacalności przedstawiono proste obrazujące graniczne wartości ICER (95% przedział ufności).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów populacyjnych, takich jak początkowy wiek oraz masa ciała odpowiednia dla danego przedziału zastosowano rozkład normalny;

- dla parametrów ryzyka względnego, ilorazu szans, hazardu względnego przyjęto rozkład log-normalny; przy obliczaniu przedziałów ufności dla tych parametrów w badaniach klinicznych korzysta się z transformacji logarytmicznej, wobec czego analogiczne założenie przyjmuje się do modelowania niepewności w analizach ekonomicznych, że logarytm naturalny z wymienionych parametrów ma rozkład normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pacjenci generujący bardzo wysokie koszty; alternatywnie dla parametrów kosztowych można przyjąć rozkład log-normalny, który ma zbliżone własności do rozkładu gamma;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład normalny, gdyż źródła użyteczności raportowały symetryczne przedziały ufności (Arends 2017 [4]) bądź przyjmowały założenie o rozkładzie normalnym użyteczności (Miners 2002 [5]).

Na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości dla odsetków, proporcji i prawdopodobieństw  $p$  wyznaczono wartości odchylenia standardowego (SD), przy założeniu rozkładu zero-jedynkowego wzorem  $\sqrt{p(1-p)}$ . W celu wyznaczenia wartości błędu standardowego na podstawie odchylenia standardowego zastosowano ogólną formułę  $SE = SD/\sqrt{N}$ , gdzie  $N$  to liczebność próbki szacowanego parametru. W przypadku, gdy nie było możliwości oszacowania wartości błędu standardowego przyjęto jego wartość na poziomie 10% wartości średniej modelowanego parametru.

### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- wieku kohorty w momencie włączenia do leczenia,
- skuteczności w zakresie redukcji ryzyka powikłań,
- odsetka transplantacji nerki,
- prawdopodobieństw wystąpienia powikłań,
- dodatkowej korzyści w zakresie jakości życia wynikającej z ERT,
- zestawu użyteczności dla stanów modelu,
- kosztu monitorowania w programie lekowym.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.



### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji

##### Rozkład płci i wiek włączenia pacjentów do leczenia

Rozkład płci oraz średni wiek kohorty w momencie rozpoczęcia analizy oszacowano na podstawie danych dostarczonych przez Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego [31]. Aby oszacować charakterystyki wejściowe kohorty wyznaczono rozkład płci oraz wieku pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Poniżej przedstawiono oszacowane wartości (Tabela 10).

Tabela 10.  
Rozkład płci oraz średni wiek pacjentów leczonych objawowo

Płeć	N (%)	Średnia	SD	SE
Mężczyzna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kobieta	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dane pacjentów dotychczas nieleczonych ERT, w wieku 8 lat lub powyżej, ze zdiagnozowaną ChF w postaci objawowej

Zgodnie z założeniami analizy wpływu na budżet [32] przyjęto, że pacjenci w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji Fabrazyme® będą o rok starsi niż wynika to z powyższych oszacowań. Podsumowując, wiek rozpoczęcia modelowania w przypadku kohorty mężczyzn przyjęto jako [REDACTED] a w przypadku kohorty kobiet [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości przetestowano również scenariusz polegający na rozpoczęciu leczenia pacjentów w wieku 8 lat, minimalnym dopuszczalnym wieku (scenariusz A).

##### Początkowy rozkład kohorty

W celu określenia początkowego rozkładu kohorty wykorzystano dane pacjentów [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Uwzględniając, że

pacjenci włączeni do leczenia muszą znajdować się w stanie objawowym, w analizie podstawowej przyjęto, że modelowanie rozpoczęte będzie wyłącznie w stanie [REDACTED]. Ze względu na brak dokładnych danych proporcje pomiędzy tymi stanami dla kobiet i mężczyzn obliczono na podstawie symulacji kohorty pacjentów nieleczonych (odrębnie dla kobiet i mężczyzn) od momentu narodzin do momentu osiągnięcia wieku włączenia do leczenia. W przypadku mężczyzn uwzględniono rozkład kohorty w wieku [REDACTED], zaś w przypadku kobiet rozkład kohorty w wieku [REDACTED]. [REDACTED] Otrzymane w ten sposób wartości przyjęto jako początkowy rozkład kohorty w modelu. Poniżej przedstawiono oczekiwany rozkład kohorty w wieku włączenia do leczenia na podstawie modelu oraz przyjęty początkowy rozkład kohorty na podstawie powyższych założeń (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
Oczekiwany rozkład kohorty w momencie włączenia do leczenia oraz rozkład oszacowany z uwzględnieniem polskich danych

Stany	Mężczyźni, [REDACTED]		Kobiety, [REDACTED]	
	Oczekiwany rozkład (model)	Przyjęty rozkład	Oczekiwany rozkład (model)	Przyjęty rozkład
Brak objawów	1,3%	[REDACTED]	1,9%	[REDACTED]
Akroparestezje	11,8%	[REDACTED]	3,0%	[REDACTED]
Objawy (CKD 1–4, LVH, WML)	72,5%	[REDACTED]	86,9%	[REDACTED]
Objawy (LVH, WML) + KT	0,7%	[REDACTED]	0,4%	[REDACTED]
ESRD	0,8%	[REDACTED]	0,4%	[REDACTED]
CC	5,3%	[REDACTED]	2,7%	[REDACTED]
CVA	2,0%	[REDACTED]	1,0%	[REDACTED]
KT + CC	0,1%	[REDACTED]	0,0%	[REDACTED]
KT + CVA	0,0%	[REDACTED]	0,0%	[REDACTED]
ESRD+CC	0,1%	[REDACTED]	0,0%	[REDACTED]
ESRD+CVA	0,0%	[REDACTED]	0,0%	[REDACTED]
CC+CVA	0,2%	[REDACTED]	0,1%	[REDACTED]
KT +CC + CVA	0,0%	[REDACTED]	0,0%	[REDACTED]
ESRD + CC + CVA	0,1%	[REDACTED]	0,0%	[REDACTED]
Zgon	5,1%	[REDACTED]	3,5%	[REDACTED]

## Masa ciała

Do określenia wielkości dawek leków uwzględnionych w analizie niezbędne było określenie średniej masy ciała pacjentów z populacji docelowej. Ze względu na brak danych o masie ciała kobiet i mężczyzn z ChF z uwzględnieniem podziału na wiek, posłużono się danymi dla populacji polskiej

zakładając, że masa ciała chorych nie powinna odbiegać znacząco od populacji ogólnej. Dane wykorzystane do obliczenia średniej masy ciała zaczerpnięto z:

- dane Głównego Urzędu Statystycznego: Stan zdrowia ludności Polski w 2014r. [33] – wskaźnik BMI dla populacji Polski w wieku  $\geq 15$  lat oraz masa ciała w populacji Polski w wieku od 8 do 14 lat,
- dane Głównego Urzędu Statystycznego: Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. [34] – wzrost populacji Polski w wieku  $\geq 15$  lat.

Średnią masę ciała w populacji Polski dla dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 14 lat zaczerpnięto bezpośrednio z danych GUS [33]. Odnalezione wartości przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Średnia masa ciała w populacji Polski dla dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 14 lat – dane GUS**

Przedział wiekowy	Wartość średnia [kg]	
	Mężczyźni	Kobiety
8–9	30,50	29,90
9–10	35,10	32,80
10–11	37,30	37,80
11–12	42,00	40,60
12–13	47,80	44,10
13–14	53,50	49,50
14–15	56,80	53,20

Średnią masę ciała w populacji Polski w wieku  $\geq 18$  lat obliczono wykorzystując dane GUS odnośnie do indeksu masy ciała (BMI, ang. *body mass index*) [33] i średniego wzrostu [34]. Dane dotyczące średniego wzrostu dla osób  $\geq 15$  lat zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
**Średni wzrost w populacji Polski dla dorosłych w wieku ≥ 15 lat w cm – dane GUS**

Przedział wiekowy	Średnia [cm]	Mediana [cm]	Percentyl 25% [cm]	Percentyl 75% [cm]
<b>Mężczyźni</b>				
<b>Wszyscy</b>	176	176	171	180
<b>15–19</b>	176	176	171	180
<b>20–29</b>	177	178	172	182
<b>30–39</b>	180	180	175	184
<b>40–49</b>	178	178	174	182
<b>50–59</b>	176	176	172	180
<b>60–69</b>	175	175	170	179
<b>70–79</b>	173	173	170	176
<b>80+</b>	172	170	168	175
<b>Kobiety</b>				
<b>Wszyscy</b>	163	164	160	168
<b>15–19</b>	163	164	160	168
<b>20–29</b>	166	165	162	170
<b>30–39</b>	166	165	162	170
<b>40–49</b>	165	165	161	170
<b>50–59</b>	164	164	160	167
<b>60–69</b>	162	163	158	165
<b>70–79</b>	162	162	158	165
<b>80+</b>	161	160	158	164

W celu oszacowania wzrostu Polaków w podanych przedziałach wiekowych, do danych zaprezentowanych w tabeli powyżej, dopasowano rozkład normalny. Każde dwie pary danych, np. mediana i percentyl 25% (pomiędzy średnią i medianę) pozwalają obliczyć parametry rozkładu normalnego – średnią i odchylenie standardowe, gdyż zadają układ dwóch równań o dwóch niewiadomych. Jednak w zależności od doboru danych wyniki byłyby odmienne. Fakt ten może wynikać z przedstawienia wartości zaokrąglonych do liczb całkowitych oraz czynników zakłócających – niekonieczne musi przeczyć słuszności założenia o rozkładzie normalnym. W celu wypośrodkowania rozbieżności wynikających z zastosowania różnych danych oraz w celu wykorzystania wszystkich dostępnych danych, za pomocą metody najmniejszych kwadratów dopasowano parametry rozkładu do kwantyli oraz średniej (traktowanej jako inny pomiar mediany, która powinna być równa średniej przy założeniu rozkładu normalnego). Zastosowano regresję liniową wykorzystując liniową zależność kwantyli rozkładu normalnego o dowolnych parametrach średniej  $\mu$  oraz odchylenia standardowego  $\sigma$  od kwantyla standardowego rozkładu normalnego  $\Phi^{-1}$  wyrażoną wzorem:

$$F^{-1}(p) = \sigma\Phi^{-1}(p) + \mu$$

dla kwantyli rzędu  $p$ .

Szczegółowe obliczenia znajdują się w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym. Otrzymane parametry rozkładów przedstawiono poniżej (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Parametry rozkładu dopasowanego do danych GUS dotyczących średniego wzrostu w cm dla populacji Polski w wieku  $\geq 15$  lat

Przedział wiekowy	Średnia	SD
<b>Mężczyźni</b>		
<b>Wszyscy</b>	175,75	6,67
<b>15–19</b>	175,75	6,67
<b>20–29</b>	177,25	7,41
<b>30–39</b>	179,75	6,67
<b>40–49</b>	178,00	5,93
<b>50–59</b>	176,00	5,93
<b>60–69</b>	174,75	6,67
<b>70–79</b>	173,00	4,45
<b>80+</b>	171,25	5,19
<b>Kobiety</b>		
<b>Wszyscy</b>	163,75	5,93
<b>15–19</b>	163,75	5,93
<b>20–29</b>	165,75	5,93
<b>30–39</b>	165,75	5,93
<b>40–49</b>	165,25	6,67
<b>50–59</b>	163,75	5,19
<b>60–69</b>	162,00	5,19
<b>70–79</b>	161,75	5,19
<b>80+</b>	160,75	4,45

Odnalezione dane dotyczące wskaźnika BMI dla osób w wieku  $\geq 15$  lat zamieszczono poniżej (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
**Ludność Polski w wieku ≥ 15 lat wyrażona w tysiącach według indeksu masy ciała (BMI) – dane GUS**

Przedział wiekowy	Wszyscy	≤16	16–18,49	18,49–22,99	22,99–24,99	24,99–27,49	27,49–29,99	≥30
<b>Mężczyźni [tys.]</b>								
<b>Wszyscy</b>	13 528	9	154	2 431	2 518	3 377	2 586	2 453
<b>15–19</b>	885	5	83	506	165	66	41	20
<b>20–29</b>	2 159	-	27	675	587	507	227	137
<b>30–39</b>	2 668	2	9	434	527	762	541	394
<b>40–49</b>	2 266	1	8	268	378	630	508	474
<b>50–59</b>	2 317	-	7	227	354	616	521	592
<b>60–69</b>	2 001	1	6	194	300	472	462	565
<b>70–79</b>	852	0	4	77	132	232	201	206
<b>80+</b>	381	-	11	52	93	93	86	64
<b>Kobiety [tys.]</b>								
<b>Wszyscy</b>	15 774	40	630	5 083	2 818	2 747	2 002	2 454
<b>15–19</b>	858	15	150	507	82	52	28	23
<b>20–29</b>	2 319	10	201	1 323	375	212	104	94
<b>30–39</b>	2 902	4	119	1 313	554	439	225	249
<b>40–49</b>	2 393	1	54	741	555	453	303	287
<b>50–59</b>	2 624	-	44	501	494	564	458	563
<b>60–69</b>	2 478	7	20	343	422	521	470	697
<b>70–79</b>	1 350	1	19	181	192	318	263	376
<b>80+</b>	851	2	23	176	144	189	150	167

Na podstawie liczebności w poszczególnych przedziałach BMI, wyliczono wartości dystrybuanty empirycznej dla każdego przedziału wiekowego osobno (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Wartości dystrybuanty empirycznej wyliczone na podstawie danych GUS dotyczących wskaźnika BMI**

Przedział wiekowy	16,00	18,49	22,99	24,99	27,49	29,99
<b>Mężczyźni</b>						
<b>Wszyscy</b>	0,1%	1,2%	19,2%	37,8%	62,7%	81,9%
<b>15–19</b>	0,5%	9,9%	67,0%	85,7%	93,1%	97,7%
<b>20–29</b>	0,0%	1,2%	32,5%	59,7%	83,1%	93,6%
<b>30–39</b>	0,1%	0,4%	16,7%	36,4%	65,0%	85,2%
<b>40–49</b>	0,0%	0,4%	12,2%	28,9%	56,7%	79,1%
<b>50–59</b>	0,0%	0,3%	10,1%	25,3%	51,9%	74,4%
<b>60–69</b>	0,1%	0,4%	10,1%	25,0%	48,6%	71,7%
<b>70–79</b>	0,0%	0,5%	9,5%	25,0%	52,2%	75,8%
<b>80+</b>	0,0%	2,8%	16,4%	36,3%	60,6%	83,3%
<b>Kobiety</b>						
<b>Wszyscy</b>	0,3%	4,2%	36,5%	54,3%	71,8%	84,4%
<b>15–19</b>	1,7%	19,3%	78,3%	87,9%	94,0%	97,3%
<b>20–29</b>	0,4%	9,1%	66,1%	52,3%	91,5%	95,9%
<b>30–39</b>	0,1%	4,2%	49,5%	68,5%	83,7%	91,4%
<b>40–49</b>	0,0%	2,3%	33,3%	56,5%	75,4%	88,0%
<b>50–59</b>	0,0%	1,7%	20,8%	39,6%	61,1%	78,6%
<b>60–69</b>	0,3%	1,1%	14,9%	31,9%	52,9%	71,9%
<b>70–79</b>	0,1%	1,5%	14,9%	29,1%	52,7%	72,2%
<b>80+</b>	0,2%	3,0%	23,6%	40,5%	62,7%	80,4%

Dystrybuanta empiryczna daje jednocześnie informacje o wartościach empirycznych kwantyli, dlatego w kolejnym kroku do otrzymanych wielkości dopasowano rozkład normalny metodą najmniejszych kwadratów (jak poprzednio) dla każdego przedziału wiekowego osobno (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Parametry rozkładu BMI dopasowanego do wyznaczonych wartości dystrybuanty empirycznej**

Przedział wiekowy	Średnia	SD
<b>Mężczyźni</b>		
<b>Wszyscy</b>	26,38	3,38
<b>15–19</b>	22,76	2,97
<b>20–29</b>	24,77	2,99
<b>30–39</b>	26,35	3,16
<b>40–49</b>	27,03	3,27
<b>50–59</b>	27,45	3,33
<b>60–69</b>	27,68	3,56
<b>70–79</b>	27,41	3,42
<b>80+</b>	26,37	3,95
<b>Kobiety</b>		
<b>Wszyscy</b>	25,23	3,60
<b>15–19</b>	21,98	3,30
<b>20–29</b>	23,06	3,05
<b>30–39</b>	24,30	3,08
<b>40–49</b>	25,22	3,04
<b>50–59</b>	26,45	3,90
<b>60–69</b>	27,29	4,00
<b>70–79</b>	27,28	3,84
<b>80+</b>	26,19	3,81

Średnią masę ciała Polaków w wieku  $\geq 15$  lat wyznaczono w oparciu o wzór:

$$BMI = \frac{W [kg]}{H^2 [m^2]}$$

gdzie  $BMI$  oznacza wskaźnik masy ciała,  $W$  masę ciała wyrażoną w kilogramach, natomiast  $H$  wzrost wyrażony w metrach. Obliczenie wartości średniej masy ciała sprowadza się do wyznaczenia wartości średniej iloczynu  $BMI \cdot H^2$ . Ponieważ można się spodziewać, że pomiędzy wskaźnikiem BMI a wzrostem w sposób naturalny występuje ujemna korelacja (zwiększenie wartości wzrostu powoduje spadek wskaźnika BMI), wyznaczenie wartości średniej masy ciała bez uwzględnienia korelacji może być obarczone błędem. Ze względu na brak danych polskich dla korelacji pomiędzy wskaźnikiem BMI a wzrostem przeprowadzono niesystematyczne przeszukiwanie. Odnalezione publikacje i odnotowane w nich wartości zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 18).



**Tabela 18.**  
**Publikacje odnalezione w przeszukaniu niesystematycznym – korelacja między wzrostem, a wskaźnikiem BMI**

Publikacja	Populacja	Wartość korelacji	
		Mężczyźni	Kobiety
<b>Mandel 2004 [35]</b>	Młodzi mężczyźni (22–23 lata) i kobiety (21–22 lata) po zakończeniu obowiązkowej służby wojskowej w Izraelu w latach 1980–2000, populacja 35 951 osób	0,00717	-0,02811
<b>Diverse Populations Collaborative Group 2005 [36]</b>	Międzynarodowe badanie epidemiologiczne zawierające dane 25 prób z różnych krajów i kultur, populacja 385 232 osób (72 podgrupy z USA, Europy i Azji);	-0,026	-0,119
<b>Sperrin 2015 [37]</b>	Coroczne przekrojowe badanie stanu zdrowia w Anglii; dane z lat 1992–2011, łącznie populacja 182 640 osób;	-0,07	-0,14

Z uwagi na wąski przedział wiekowy (21–23 lata) do dalszych obliczeń nie zakwalifikowano publikacji Mandel 2004 [35]. W artykule Sperrin 2015 [37] dane dotyczyły tylko jednej populacji (Anglia). Ostatecznie do dalszych obliczeń włączono publikację Diverse Populations Collaborative Group 2005 [36], w której uwzględniono dane z różnych państw i kultur, a także największą próbę badanych.

W celu wyznaczenia średniej masy ciała w każdym przedziale wiekowym wygenerowano losową próbę 1000 wartości pochodzących ze skorelowanych rozkładów normalnych dla wzrostu i wskaźnika BMI. Dla każdej wygenerowanej pary wartości wzrostu i BMI obliczono masę ciała. Ostatecznie dla uzyskanej w ten sposób próbki 1000 wartości z rozkładu masy ciała wyznaczono średnią arytmetyczną. W obliczeniach uwzględniono wyznaczone parametry obu rozkładów i odnaniezoną wartość korelacji pomiędzy nimi. Wartość korelacji przypisano z uwzględnieniem podziału na płeć niezależnie od wieku. Poniżej zestawiono wszystkie dane wykorzystane do obliczenia średniej masy ciała (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Estymowane dane wykorzystane do obliczenia średniej masy ciała populacji Polski w wieku ≥ 15 lat**

Przedział wiekowy	Parametry dopasowanego rozkładu dla wzrostu [cm]		Parametry rozkładu dla wskaźnika BMI [kg/m <sup>2</sup> ]		Wartość korelacji
	Średnia	SD	Średnia	SD	
<b>Mężczyźni</b>					
<b>Wszyscy</b>	175,75	6,67	26,38	3,38	-0,026
<b>15–19</b>	175,75	6,67	22,76	2,97	-0,026
<b>20–29</b>	177,25	7,41	24,77	2,99	-0,026
<b>30–39</b>	179,75	6,67	26,35	3,16	-0,026
<b>40–49</b>	178,00	5,93	27,03	3,27	-0,026
<b>50–59</b>	176,00	5,93	27,45	3,33	-0,026
<b>60–69</b>	174,75	6,67	27,68	3,56	-0,026
<b>70–79</b>	173,00	4,45	27,41	3,42	-0,026
<b>80+</b>	171,25	5,19	26,37	3,95	-0,026
<b>Kobiety</b>					
<b>Wszyscy</b>	163,75	5,93	25,23	3,60	-0,119
<b>15–19</b>	163,75	5,93	21,98	3,30	-0,119
<b>20–29</b>	165,75	5,93	23,06	3,05	-0,119
<b>30–39</b>	165,75	5,93	24,30	3,08	-0,119
<b>40–49</b>	165,25	6,67	25,22	3,04	-0,119
<b>50–59</b>	163,75	5,19	26,45	3,90	-0,119
<b>60–69</b>	162,00	5,19	27,29	4,00	-0,119
<b>70–79</b>	161,75	5,19	27,28	3,84	-0,119
<b>80+</b>	160,75	4,45	26,19	3,81	-0,119

Aby otrzymać większą precyzję wykorzystanej metody obliczenia powtórzono 1000 razy, a otrzymane wyniki uśredniono oraz oszacowano rozrzut metody (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Średnia masa ciała w kilogramach populacji Polski w wieku ≥ 15 lat

Przedział wiekowy	Średnia [95% CI]	SE
<b>Mężczyźni</b>		
<b>Wszyscy</b>	81,56 [80,84; 82,25]	0,36
<b>15–19</b>	70,40 [69,75; 71,02]	0,33
<b>20–29</b>	77,93 [77,23; 78,65]	0,36
<b>30–39</b>	85,25 [84,51; 85,98]	0,38
<b>40–49</b>	85,72 [84,98; 86,48]	0,38
<b>50–59</b>	85,11 [84,40; 85,90]	0,39
<b>60–69</b>	84,63 [83,89; 85,44]	0,40
<b>70–79</b>	82,11 [81,41; 82,77]	0,35
<b>80+</b>	77,38 [76,61; 78,13]	0,39
<b>Kobiety</b>		
<b>Wszyscy</b>	67,67 [67,01; 68,33]	0,33
<b>15–19</b>	58,94 [58,37; 59,54]	0,30
<b>20–29</b>	63,37 [62,80; 63,91]	0,28
<b>30–39</b>	66,76 [66,19; 67,33]	0,29
<b>40–49</b>	68,89 [68,32; 69,48]	0,31
<b>50–59</b>	70,93 [70,25; 71,59]	0,34
<b>60–69</b>	71,63 [70,92; 72,35]	0,36
<b>70–79</b>	71,39 [70,76; 72,00]	0,33
<b>80+</b>	67,66 [67,04; 68,31]	0,32

Wszystkie otrzymane wartości dla populacji Polski podsumowano w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Tabela**  
Oszacowana średnia masa ciała populacji Polski w wieku ≥ 8 lat

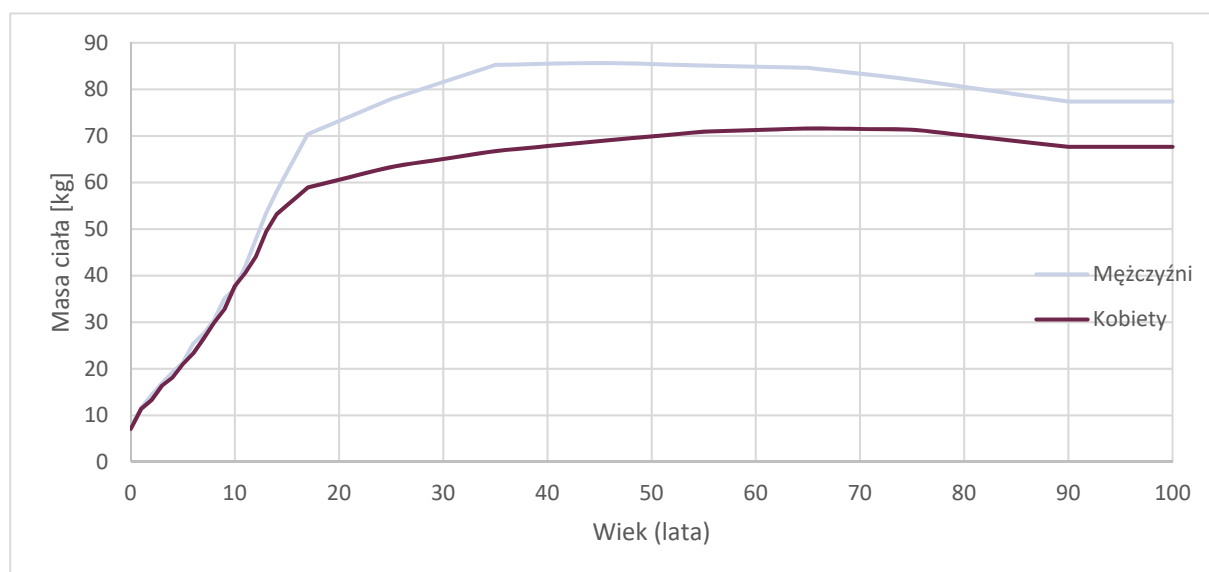
**21.**

Przedział wiekowy	Wartość średnia	
	Mężczyźni	Kobiety
<b>8–9</b>	30,50	29,90
<b>9–10</b>	35,10	32,80
<b>10–11</b>	37,30	37,80
<b>11–12</b>	42,00	40,60
<b>12–13</b>	47,80	44,10
<b>13–14</b>	53,50	49,50
<b>14–15</b>	56,80	53,20
<b>15–19</b>	70,40	58,94

Przedział wiekowy	Wartość średnia	
	Mężczyźni	Kobiety
20–29	77,93	63,37
30–39	85,25	66,76
40–49	85,72	68,89
50–59	85,11	70,93
60–69	84,63	71,63
70–79	82,11	71,39
80+	77,38	67,66

Pomiędzy kolejnymi przedziałami wiekowymi, w szczególności dla mężczyzn pomiędzy 14. a 40. rokiem życia występuje znaczny skok wartości średniej masy ciała. Oznacza to, że masa ciała w pewnym okresie jest niedoszacowana a w pewnym przeszacowana, może to zaburzać oszacowania kosztów stosowania Fabrazyme®. Aby uniknąć skoku w oszacowaniach wartości masy ciała, zastosowano interpolację oszacowanych wartości masy ciała przyjmując, że masa ciała w poszczególnych przedziałach wiekowych reprezentuje masę ciała dla osób w wieku stanowiącym wartość środkową przedziału wiekowego. Następnie pomiędzy dwiema każdymi znanymi wartościami zastosowano interpolację liniową, przy czym po ostatniej znanej wartości przyjęto brak zmiany masy ciała. Szczegółowe obliczenia i wartości znajdują się w dołączonej do analizy aplikacji obliczeniowej, poniżej zaprezentowano graficznie oszacowaną masę ciała w zależności od wieku i płci (Wykres 1).

**Wykres 1.**  
Oszacowana średnia masa ciała w zależności od płci i wieku



## 3.2. Ryzyko wystąpienia powikłań

### Model proporcjonalnych szans

Parametrem różnicującym efekty terapii w zależności od interwencji jest w niniejszej analizie ryzyko wystąpienia powikłań. Bazowe prawdopodobieństwa powikłań modyfikowane są w ramach symulacji zgodnie z modelem regresji logistycznej ryzyka wystąpienia pierwszego i drugiego powikłania. Ryzyka te zostały zaczerpnięte z publikacji Rombach 2013b [2]. Powikłanie zostało zdefiniowane jako wystąpienie udaru mózgu, schyłkowej niewydolności nerek, zdarzeń sercowych (migotanie przedsionków, inne zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji, wszczepienie rozrusznika serca lub defibrylatora serca, niedrożność krążenia wymagająca hospitalizacji, zawał mięśnia sercowego, przezskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnicy wieńcowej) oraz zgonu. Ponieważ struktura modelu Rombach 2013a [1] została opracowana z uwzględnieniem Rombach 2013b [2] powikłania te opowiadają dokładnie definicji stanów wyróżnionych w modelu. Opracowany model ryzyka powikłań uwzględnia wpływ wieku, płci oraz czasu trwania enzymatycznej terapii zastępczej. Poniżej zestawiono wyznaczone parametry regresji logistycznej (Tabela 22, Tabela 23).

**Tabela 22.**  
Współczynniki regresji logistycznej dla ryzyka wystąpienia pierwszego powikłania

Czynnik ryzyka	OR	LCI	UCI	P wartość	SE*
Wyraz wolny	0,05				
Wiek (w latach)	1,05	1	1,1	0,012	0,024
Płeć męska	4,45	1,6	12,1	0,003	0,516
Czas trwania ERT (w latach)	0,81	0,68	0,96	0,015	0,088

\*Wartość oszacowana na podstawie przedziałów ufności zgodnie ze standardowym założeniem o rozkładzie log-normalnym ilorazu szans.

**Tabela 23.**  
Współczynniki regresji logistycznej dla ryzyka wystąpienia drugiego powikłania

Czynnik ryzyka	OR	LCI	UCI	P wartość	SE*
Wyraz wolny	0,72				
Wiek (w latach)	1,02	0,93	1,1	0,75	0,043
Płeć męska	2,8	0,4	19,6	0,3	0,993
Czas trwania ERT (w latach)	0,52	0,31	0,88	0,014	0,266

\*Wartość oszacowana na podstawie przedziałów ufności zgodnie ze standardowym założeniem o rozkładzie log-normalnym ilorazu szans.

Powyższe współczynniki wiąże następujące równanie na iloraz szans:

$$OR(wiek, płeć, czas trwania ERT) = \exp(\beta_0 + \beta_1 * wiek + \beta_2 * płeć + \beta_3 * czas trwania ERT),$$

gdzie współczynniki  $\beta_0-\beta_3$  odpowiadają kolejno logarytmom naturalnym wartości współczynników OR przedstawionych powyżej (Tabela 22, Tabela 23), wiek oraz czas trwania ERT wyrażony jest w latach, zaś zmienna dotycząca płci wynosi 1 dla mężczyzn oraz 0 dla kobiet. Równanie można także przedstawić w postaci multiplikatywnej:

$$OR(\text{wiek}, \text{płeć}, \text{czas trwania ERT}) = OR_0 * OR_1^{\text{wiek}} * OR_2^{\text{płeć}} * OR_3^{\text{czas trwania ERT}},$$

gdzie wartości  $OR_0-OR_3$  odpowiadają kolejnym wartościom współczynników OR przedstawionych powyżej (Tabela 22, Tabela 23) a pozostałe zmienne tak jak w równaniu powyżej. Zgodnie z zaprezentowanymi wartościami OR oraz równaniem interpretacja poszczególnych współczynników jest następująca:  $OR_0$  to bazowy modyfikator ryzyka zmniejszający początkowe ryzyko powikłań,  $OR_1$  zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań za każdy kolejny rok życia pacjenta,  $OR_2$  dodatkowo zwiększa ryzyko powikłań w przypadku mężczyzn, zaś  $OR_3$  redukuje ryzyko wystąpienia powikłania za każdy kolejny rok ERT.

Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania skorygowane o czynniki ryzyka obliczane jest następującym wzorem:

$$p(\text{wiek}, \text{płeć}, \text{czas trwania ERT}) = \frac{p_{\text{bazowe}}}{p_{\text{bazowe}} + (1 - p_{\text{bazowe}}) \cdot OR^{-1}(\text{wiek}, \text{płeć}, \text{czas trwania ERT})}$$

gdzie  $p_{\text{bazowe}}$  to prawdopodobieństwo bazowe odpowiadające prawdopodobieństwu kobiety nie otrzymującej ERT (opisane w następnym rozdziale – rozdz. 3.3).

Dla oszacowania ryzyka wystąpienia pierwszego powikłania w analizie wykorzystano wszystkie czynniki ryzyka, gdyż wszystkie osiągnęły istotność statystyczną (Tabela 22). W przypadku ryzyka wystąpienia drugiego powikłania istotność statystyczną osiągnął tylko czas trwania ERT (Tabela 23), wobec tego wykorzystano wyłącznie ten czynnik ryzyka w oszacowaniu prawdopodobieństwa drugiego powikłania. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz polegający na wykorzystaniu wszystkich współczynników OR (scenariusz P1).

W ramach badania Rombach 2013b maksymalny czas trwania terapii ERT wyniósł 11 lat. Wobec tego rozważono scenariusz polegający na ograniczeniu wpływu czasu trwania terapii ERT na redukcję ryzyka do 11 lat leczenia w celu zbadania wpływu ekstrapolacji wyników Rombach 2013b na wyniki modelu (scenariusz R).

### Model proporcjonalnego hazardu

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badanie Banikazemi 2007 [15], w ramach którego porównano stosowanie agalzydazy beta z placebo m.in. w zakresie złożonego punktu końcowego – czasu do wystąpienia pierwszego powikłania. Powikłanie zdefiniowane zostało jako zdarzenie: nerkowe (33% wzrost kreatyniny w surowicy lub schyłkowa niewydolność nerek), sercowe (arytmia, dusznica lub zawał mięśnia sercowego), mózgowo-naczyniowe (udar mózgu, przemijający

atak niedokrwieny) lub zgon. Interwencje porównano wykorzystując założenie proporcjonalności hazardów, wyznaczając współczynnik HR. W ramach badania przeprowadzono analizę z uwzględnieniem populacji ITT oraz PP (z wyłączeniem 8 pacjentów, u których doszło do naruszenia protokołu). Ponadto ze względu na różnice w zakresie bazowego białkomoczu u porównywanych grup przeprowadzono dodatkowo analizę z dostosowaniem do poziomu białkomoczu. W każdym przypadku wykazano przewagę agalzydazy beta w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia pierwszego powikłania, jednak istotność statystyczną osiągnięto wyłącznie w zakresie analizy pacjentów PP z dostosowaniem do białkomoczu. Poniżej przedstawiono wyniki badania Banikazemi 2007 [15] (Tabela 24).

**Tabela 24.**

**Wyniki porównania agalzydazy beta vs placebo w okresie 18 miesięcy, w zakresie czasu do pierwszego wystąpienia powikłań nerkowych, sercowych, mózgowo-naczyniowych lub zgonu na podstawie Banikazemi 2007**

Analiza	HR	LCI	UCI	p-wartość
ITT, bez dostosowania	0,57	0,27	1,22	0,14
ITT, z dostosowaniem do białkomoczu	0,47	0,21	1,03	0,06
PP, bez dostosowania	0,54	0,25	1,19	0,12
PP, z dostosowaniem do białkomoczu	0,39	0,16	0,93	0,034

Chociaż wyniki te należałoby traktować jako główne, w analizie podstawowej uwzględniono model proporcjonalnych szans na podstawie Rombach 2013b [2]. Decyzja ta wynika z następujących przesłanek:

- model proporcjonalnych szans jest dokładniejszy, ponieważ uwzględnia dodatkowo czynniki ryzyka (wiek, płeć, czas trwania terapii ERT) i pozwala na bardziej wiarygodne modelowanie prawdopodobieństw,
- definicja powikłania z badania Banikazemi 2007 nie odpowiada w pełni definicji powikłania stosowanej w modelu, wobec czego ten punkt końcowy nie przystaje w pełni do struktury modelu,
- badanie Banikazemi 2007, ze względu na konstrukcję jako badania randomizowanego z zaślepieniem, posiada przewagę metodologiczną nad obserwacyjnym badaniem Rombach 2013b, gdzie ponadto analizowana jest łączona populacja pacjentów z ERT (agalzydaza alfa i agalzydaza beta). Jednak należy mieć na uwadze fakt, że nałożony rygor związany z przeprowadzeniem randomizowanego badania jest w przypadku choroby ultrazadkiej ograniczeniem możliwości badawczych (mała próbka pacjentów oraz zdarzeń, krótki czas obserwacji).

Wobec powyższych, w analizie podstawowej zastosowany jest model proporcjonalnych szans na podstawie Rombach 2013b, natomiast w analizie wrażliwości przetestowano scenariusz polegający na ustawieniu wartości neutralnych OR związanych z rozwojem powikłań oraz przyjęciu różnicy w efektywności na podstawie minimalnego i maksymalnego współczynnika HR na podstawie Banikazemi 2007 (scenariusze HR1 – 0,39, HR2 – 0,57).

### 3.3. Prawdopodobieństwa przejścia

Prawdopodobieństwa przejścia zaczerpnięto z modelu Rombach 2013a [1], w którym wszystkie prawdopodobieństwa przejścia są stałe w czasie, za wyjątkiem zgonu wyznaczonego na podstawie tablic trwania życia oraz prawdopodobieństw powstałych jako dopełnienie do jedności w oparciu o zmienne prawdopodobieństwo zgonu. W szczególności ryzyko wystąpienia powikłań nie zmienia się razem z wiekiem. Jednak zgodnie z wyznaczonym modelem regresji logistycznej z publikacji Rombach 2013b [2], ryzyko pierwszego powikłania istotnie zależy od wieku pacjenta (rośnie z czasem). Ponadto ryzyko to zmienia się też w zależności od płci i czasu trwania ERT. Dla ryzyka wystąpienia drugiego powikłania wykazano wpływ wyłącznie czasu trwania ERT. W celu uwzględnienia powyższych zależności nie wykorzystano bezpośrednio prawdopodobieństw wystąpienia pierwszego i drugiego powikłania z Rombach 2013a [1]. Uwzględniono za to prawdopodobieństwa przejść dla nieleczonych kobiet jako bazowe prawdopodobieństwa, które następnie są modyfikowane zgodnie z wiekiem, płcią i stosowaną terapią (rozdz. 3.2). Przejścia w modelu przed wystąpieniem powikłań nie zależą od terapii, zróżnicowane są jedynie wg płci. Prawdopodobieństwa wystąpienia trzeciego powikłania, a także zgonu po wystąpieniu trzeciego powikłania, nie różnią się względem płci ani stosowanej terapii.

Wszystkie prawdopodobieństwa zgonu korygowane są o dane GUS w zakresie tablic trwania życia [38], przyjmując skorygowane prawdopodobieństwo jako wartość maksymalną z odpowiedniego prawdopodobieństwa dla wieku oraz płci z tablic trwania życia oraz z wartości oszacowanej na podstawie modelu Rombach 2013a [1] (również dostosowanej do płci i wieku, jeśli występuje takie zróżnicowanie). W przypadku braku określonego prawdopodobieństwa zgonu dla danego stanu (zgodnie z założeniami Rombach 2013a [1]) przyjęto wartość z tablic trwania życia.

#### Transplantacja nerki

W modelu wykorzystywane jest również roczne prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu nerki w trybie wyprzedzającym (przed zakwalifikowaniem do dializ) oraz po uprzedniej dializoterapii. W ramach niesystematycznego przeszukiwania nie odnaleziono bezpośrednich wartości prawdopodobieństw zarówno w odniesieniu do populacji docelowej analizy jak i populacji ogólnej. Podjęto zatem próbę oszacowania wspomnianych prawdopodobieństw. Obliczenia przeprowadzono na podstawie najnowszych odnalezionych danych dotyczących populacji ogólnej polski pozyskanych na podstawie Biuletynu Poltransplant 2017 [39], Raportu Taryfikacyjnego AOTMiT „Hemodializa” [40] oraz danych w rocznym raporcie ERA-EDTA 2015 [41]. Prawdopodobieństwo transplantacji wykonywanych w trybie *pre-emptive*, oszacowano jako stosunek rocznej liczby transplantacji w trybie *pre-emptive* do rocznej liczby nowych przypadków schyłkowej niewydolności nerek. Prawdopodobieństwo transplantacji nerki po wcześniejszej dializoterapii oszacowano jako stosunek rocznej liczby pierwszorazowych transplantacji (z wyłączeniem transplantacji wyprzedzających) do rocznej liczby pacjentów dializowanych z powodu schyłkowej niewydolności nerek. Aby uniknąć



niepójności, wszelkie odsetki szacowano, odnosząc do siebie liczby pacjentów określone na ten sam rok. W pierwszym kroku na podstawie danych przytoczonych przez AOTMiT, oszacowano odsetek pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wśród pacjentów dializowanych (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
Liczba pacjentów poddanych hemodializie z podziałem na wskazania wg kodów ICD-10 na podstawie danych AOTMiT

ICD-10 (2008)		2010	2011	2012
<b>Hemodializa</b>				
<b>N18</b>	<b>Przewlekła niewydolność nerek</b>	10 665	11 251	13 069
<b>N18.0</b>	<b>Schyłkowa niewydolność nerek</b>	14 541	14 913	15 270
<b>N18.8</b>	<b>Inna przewlekła niewydolność nerek</b>	359	640	678
<b>N18.9</b>	<b>Przewlekła niewydolność nerek, nie określona</b>	1 154	940	1 468
<b>Suma</b>		26 719	27 744	30 485
<b>Intensywna hemodializa</b>				
<b>N18</b>	<b>Przewlekła niewydolność nerek</b>	9	2	4
<b>N18.0</b>	<b>Schyłkowa niewydolność nerek</b>	922	1379	1769
<b>N18.8</b>	<b>Inna przewlekła niewydolność nerek</b>	88	150	317
<b>N18.9</b>	<b>Przewlekła niewydolność nerek, nie określona</b>	68	103	180
<b>Suma</b>		1 087	1 634	2 270
<b>Schyłkowa niewydolność nerek/Hemodializy*</b>		<b>55,6%</b>	<b>55,5%</b>	<b>52,0%</b>

\*Obliczenia własne

Oszacowany odsetek uzyskano dla okresu 2010–2012, ponieważ w raporcie AOTMiT „Hemodializa” [40] nie przedstawiono nowszych danych. Z uwagi na fakt, iż pacjenci hemodializowani stanowią około 95% pacjentów dializowanych [40], przyjęto, że jest on reprezentatywny dla wszystkich pacjentów dializowanych. Poniżej zestawiono pozostałe dane potrzebne do przeprowadzenia kalkulacji (Tabela 26–Tabela 28).

**Tabela 26.**  
Liczba pacjentów dializowanych na koniec roku na podstawie danych AOTMiT

Dializy	2013	2014	2015
Liczba pacjentów dializowanych na koniec roku	19 831	20 391	20 163

**Tabela 27.**  
Liczba nowych przypadków w roku 2015 – dane ERA-EDTA

Parametr	Hemodializa	Dializa otrzewnowa	Transplantacje nerek
Liczba nowych przypadków	5 877	740	1 077

Najnowszy roczny raport ERA-EDTA 2015

**Tabela 28.**  
Dane Poltransplant dotyczące liczby wykonanych transplantacji nerki w 2016 roku.

Rodzaj transplantacji	Liczba pacjentów	Odsetek
Wszystkie transplantacje nerki	1 057	100,00%
Pierwszorazowe transplantacje	917	86,75%
Transplantacje wyprzedzające	43	4,07%

Najnowszy biuletyn Poltransplant 2017

W celu wyznaczenia odsetków, sprowadzono dane które tego wymagały, do wartości na 2015 roku, gdyż najbardziej aktualna liczba pacjentów dializowanych na koniec roku dostępna jest dla 2015 roku, aby przeprowadzić obliczenia dla roku 2016 konieczne byłoby ekstrapolowanie liczby pacjentów dializowanych, co wprowadziłoby dodatkową niepewność do oszacowań. Przeliczono liczbę transplantacji pierwszorazowych, w tym transplantacji wyprzedzających, wykorzystując podaną w ERA-EDTA liczbę wykonanych transplantacji w roku 2015 oraz odsetki na podstawie danych Poltransplant (Tabela 28). Następnie oszacowano liczbę nowych przypadków schyłkowej niewydolności nerek jako liczbę nowych przypadków pacjentów dializowanych (Tabela 27) oraz liczbę pacjentów z transplantacją wyprzedzającą. Stosunek rocznej liczby pacjentów z transplantacją wyprzedzającą oraz liczby nowych przypadków ESRD stanowi roczny odsetek transplantacji w trybie *pre-emptive* wśród nowych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Aby oszacować roczny odsetek transplantacji wykonywanych wśród pacjentów uprzednio dializowanych, obliczono najpierw liczbę dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerki jako iloczyn pacjentów dializowanych w ciągu 2015 roku (Tabela 26) oraz odsetka pacjentów z ESRD wśród pacjentów dializowanych (Tabela 25). Ostatecznie, by oszacować odsetek transplantacji wśród dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, obliczono stosunek pierwszorazowych transplantacji (z wyłączeniem transplantacji wyprzedzających) do oszacowanej powyżej liczby pacjentów dializowanych. Poniżej zestawiono wyniki oraz poszczególne kroki opisanych oszacowań (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
Oszacowane liczby oraz odsetki pacjentów (na rok 2015)

Parametr	Liczba pacjentów	Odsetek	SE
Nowe przypadki ESRD	$5\ 877 + 740 + 1\ 077 \cdot 43 / 1\ 057 = 6\ 661$	-	-
Transplantacje pre-emptive	$1077 \cdot 43 / 1057 = 44$	$0,66\% = 44 / 6\ 661$	0,00099
Liczba dializowanych pacjentów z ESRD	$20\ 163 \cdot 52\% = 10\ 489$	-	-
Pierwszorazowe transplantacje (po dializoterapii)	$1\ 077 \cdot 917 / 1057 - 44 = 891$	$8,49\% = 891 / 10\ 489$	0,00272

Biorąc pod uwagę, że odsetki dotyczące transplantacji zostały oszacowane na bazie szeregu różnych źródeł i założeń, oszacowania te charakteryzują się znaczną dozą niepewności. W związku z tym w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz polegający na przyjęciu 0% odsetka transplantacji (scenariusz T1) oraz 100% wykonania transplantacji w trybie *pre-emptive* (scenariusz T2) oraz 100%

transplantacji u pacjentów dializowanych a 0% przed otrzymaniem dializ (scenariusz T3). Scenariusze te mimo braku realizmu mają wyłącznie na celu pokazanie maksymalnego rozrzutu wyników oraz zbadania wpływu parametru i przyjętych założeń na wyniki analizy.

Poniżej zestawiono w tabeli wartości prawdopodobieństw wykorzystane w analizie (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**Prawdopodobieństwa przejścia**

Przejście	Symbol	Wartość średnia (95% CI)	Dodatkowe objaśnienie
Brak symptomów > Akroparestezje	$p_{NS>A}$	Mężczyźni: 0,0830 (0,0027–0,2852) Kobiety: 0,0472 (0,0008–0,1662)	-
Brak symptomów > Symptomy	$p_{NS>S}$	0,0391 (0,0008–0,1432)	
Akroparestezje > Symptomy	$p_{A>S}$	Mężczyźni: 0,0711 (0,0019–0,2354) Kobiety: 0,1018 (0,0025–0,3781)	-
Brak symptomów, Akroparestezje > Zgon	*	-	Tablice trwania życia GUS
Symptomy > ESRD	$p_{S>ESRD}^t$	0,0018 (0,0000–0,0072)	Wartość bazowa korygowana o czynniki ryzyka
Symptomy > CVA	$p_{S>CVA}^t$	0,0071 (0,0001–0,0275)	Wartość bazowa korygowana o czynniki ryzyka
Symptomy > CC	$p_{S>CC}^t$	0,0027 (0,0001–0,0097)	Wartość bazowa korygowana o czynniki ryzyka
Symptomy > Zgon	*	0,0006 (0,000–0,0021)	Dotyczy mężczyzn, dla kobiet wartość na podstawie tablic trwania życia, wartość nie
ESRD > CC	$p_{ESRD>CC}^t$	0,0133 (0,0004–0,0462)	Wartość bazowa korygowana o czynniki ryzyka
ESRD > CVA	$p_{ESRD>CVA}^t$	0,0098 (0,0002–0,0344)	Wartość bazowa korygowana o czynniki
ESRD > Zgon	*	0,0169 (0,0004–0,0648)	Wartość bazowa korygowana o czynniki oraz o tablice trwania życia
CC > ESRD	$p_{CC>ESRD}^t$	0,0077 (0,0003–0,0316)	Wartość bazowa korygowana o czynniki
CC > CVA	$p_{CC>CVA}^t$	0,0118 (0,0006–0,0526)	Wartość bazowa korygowana o czynniki
CC > Zgon	*	0,0206 (0,0008–0,0706)	Wartość bazowa korygowana o czynniki oraz o tablice trwania życia
CVA > ESRD	$p_{CVA>ESRD}^t$	0,0070 (0,0002–0,0266)	Wartość bazowa korygowana o czynniki
CVA > CC	$p_{CVA>CC}^t$	0,0146 (0,0003–0,0620)	Wartość bazowa korygowana o czynniki
CVA > Zgon	*	0,0186 (0,0005–0,0655)	Wartość bazowa korygowana o czynniki oraz o tablice trwania życia
Drugie powikłanie > Trzecie powikłanie	$p_{2C>3C}$	0,1379 (0,0167–0,3565)	-
Drugie powikłanie > Zgon	*	0,4068 (0,1438–0,7065)	Skorygowane o tablice trwania życia
Trzecie powikłanie > Zgon	*	0,4068 (0,1228–0,6943)	Skorygowane o tablice trwania życia

Przejęcie	Symbol	Wartość średnia (95% CI)	Dodatkowe objaśnienie
Transplantacja wyprzedzająca	$p_{KT\_B}$	0,66% (SE 0,00099)	-
Transplantacja po wykonaniu dializ	$p_{KT\_A}$	8,49% (SE 0,002722)	-

Kolumna „Symbol” wprowadza oznaczenia wykorzystywane dalej w macierzy przejścia (Tabela 99)

Ze względu na zastosowanie metody *bootstrapping* przez autorów modelu Rombach 2013a [1] do wyznaczenia przedziałów ufności, przedziały różnią się nieznacznie pomiędzy grupami, pomimo identycznych wartości średnich. Dla przejrzystości w powyższej tabeli przedstawiono tylko przedziały ufności mężczyzn z ramienia bez enzymatycznej terapii zastępczej (lub kobiet gdy przedstawiano odrębnie). Wszystkie przedziały ufności uwzględnione są w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym. Ponadto w celu oszacowania wartości błędu standardowego na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości na podstawie wartości średniej oraz przedziałów ufności z zastosowaniem dodatku *Solver* oszacowano wartość SE, przy założeniu rozkładu Beta.

### Alternatywne źródła danych

W ramach niesystematycznego przeszukania baz danych przeprowadzonego na potrzeby walidacji zewnętrznej modelu odnaleziono dwa źródła dotyczące wystąpienia pierwszych powikłań Sims 2009 [42] oraz Ortiz 2009 [43]. Obie publikacje prezentują wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych opartych na danych pacjentów z rejestru *Fabry Registry* w okresie naturalnego przebiegu choroby (przed ewentualnym rozpoczęciem terapii enzymozastępczej), co pozwala na porównanie tych danych z wynikami otrzymanymi przez Rombach i innych [1, 2].

#### **Sims 2009**

W doniesieniu Sims 2009 przeanalizowano dane 2446 pacjentów, spośród których wyodrębniono 86 mężczyzn oraz 52 kobiety oraz u których do dnia 5 października 2007 wystąpił udar mózgu (krwotoczny lub niedokrwienny) w trakcie naturalnego przebiegu choroby, tj. przed leczeniem ERT. Dla tych pacjentów oszacowano wiek w momencie wystąpienia pierwszego udaru mózgu. Wyniki dla mężczyzn wyniosły: mediana 39 lat, średnia 39,8 lat (11,92 odchylenie standardowe), zaś dla kobiet mediana 45,7 lat, średnia 45,7 lat (14,75 odchylenie standardowe). Wyniki te wskazują na znacznie wcześniejsze występowanie udarów w populacji z ChF niż dane pochodzące z publikacji Rombach 2013b [2], gdzie mediana wieku w momencie wystąpienia pierwszego powikłania (rozważano trzy powikłania, w tym udaru mózgu), wyniosła około 60 lat. W celu zbadania wpływu tych rozbieżności na wyniki modelowania, do przytoczonych charakterystyk pacjentów dopasowano rozkład prawdopodobieństwa. Uwzględniono rozkłady Weibulla i Gomperta powszechnie wykorzystywane w analizie przeżycia, charakteryzujące się monotoniczną funkcją hazardu, co pozwala oddać fakt, że ryzyko udaru rośnie wraz z wiekiem. Dodatkowo dla rozkładu Weibulla w przypadku gdy parametr kształtu wynosi 1, rozkład ten upraszcza się do rozkładu wykładniczego, co pozwala zweryfikować przyjęte założenie o zmieniającym się ryzyku. Ze względu na skomplikowaną

analitycznie postać wartości średniej i wariancji rozkładu Gompertza, dopasowano wyłącznie rozkład Weibulla wykorzystując dodatek *Solver* do aplikacji Microsoft Excel (obliczenia znajdują się w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym). Otrzymane parametry oraz charakterystyki rozkładu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 31).

**Tabela 31.**  
**Rozkład Weibulla dopasowany do wieku w momencie wystąpienia udaru dla pacjentów z publikacji Sims 2009**

Parametr	Mężczyźni	Kobiety
Wzór funkcji przeżycia	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right)$	
Parametry rozkładu	$\lambda = 43,21, k = 3,57$	$\lambda = 50,86, k = 3,43$
Mediana	39	45,7
Średnia (SD)	38,92 (12,09)	45,71 (14,75)

Otrzymane charakterystyki rozkładów Weibulla (mediana, średnia, odchylenie standardowe) są bardzo zbliżone do danych raportowanych w badaniu Sims 2009. W celu oszacowania rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia udaru dla pacjenta w wieku  $t$  zastosowano prawdopodobieństwo warunkowe wystąpienia zdarzenia w przedziale wiekowym  $[t; t + 1]$  pod warunkiem, że nie wystąpiło ono przed osiągnięciem wieku  $t$ , dane wzorem:  $1 - \frac{S(t+1)}{S(t)}$ . Ponieważ dane z publikacji Sims 2009 dotyczą pierwszego wystąpienia udaru niezależnie od innych objawów ChF przyjęto, że prawdopodobieństwo to będzie reprezentować przejścia: S > CVA, ESRD > CVA, CC > CVA, ESRD + CC > CVA (patrz: Tabela 30). Z uwagi na postępującą w czasie progresję choroby w zakresie innych objawów, również rosnące prawdopodobieństwa wystąpienia udaru powinny dobrze odzwierciedlać prawdopodobieństwa przejścia w kolejnych stanach modelu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono otrzymane prawdopodobieństwa na podstawie Sims 2009 (scenariusz P2). Dodatkowo szczegółowe porównanie wyników zdrowotnych na podstawie Sims 2009 z wynikami analizy podstawowej znajdują się w rozdziale 7.3.

### **Ortiz 2009**

W doniesieniu Ortiz 2009 przeanalizowano dane 2712 pacjentów, spośród których wyodrębniono 186 mężczyzn oraz 27 kobiet oraz, u których do dnia 2 maja 2008 odnotowano terapię nerkozastępczą (dializoterapia przez co najmniej 40 dni lub transplantacja nerki) w trakcie naturalnego przebiegu choroby, tj. przed leczeniem ERT. Dla tych pacjentów oszacowano wiek w momencie otrzymania pierwszej terapii nerkozastępczej. Wyniki dla mężczyzn wyniosły: mediana 38 lat, średnia 39 lat (9,9 odchylenie standardowe), dla kobiet mediana również 38 lat, natomiast średnia 40 lat (12,3 odchylenie standardowe). Łącznie z wynikami Sims 2009, wartości te wskazują na znacznie wcześniejsze występowanie powikłań w populacji z ChF niż dane pochodzące z publikacji Rombach 2013b [2]. W celu zbadania wpływu na wyniki modelowania, do przytoczonych charakterystyk pacjentów

dopasowano rozkład Weibulla (analogicznie jak w przypadku Sims 2009). Otrzymane parametry oraz charakterystyki rozkładu przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 35).

**Tabela 32.**  
Rozkład Weibulla dopasowany do wieku w momencie otrzymania pierwszej terapii nerkozastępczej dla pacjentów z publikacji Ortiz 2009

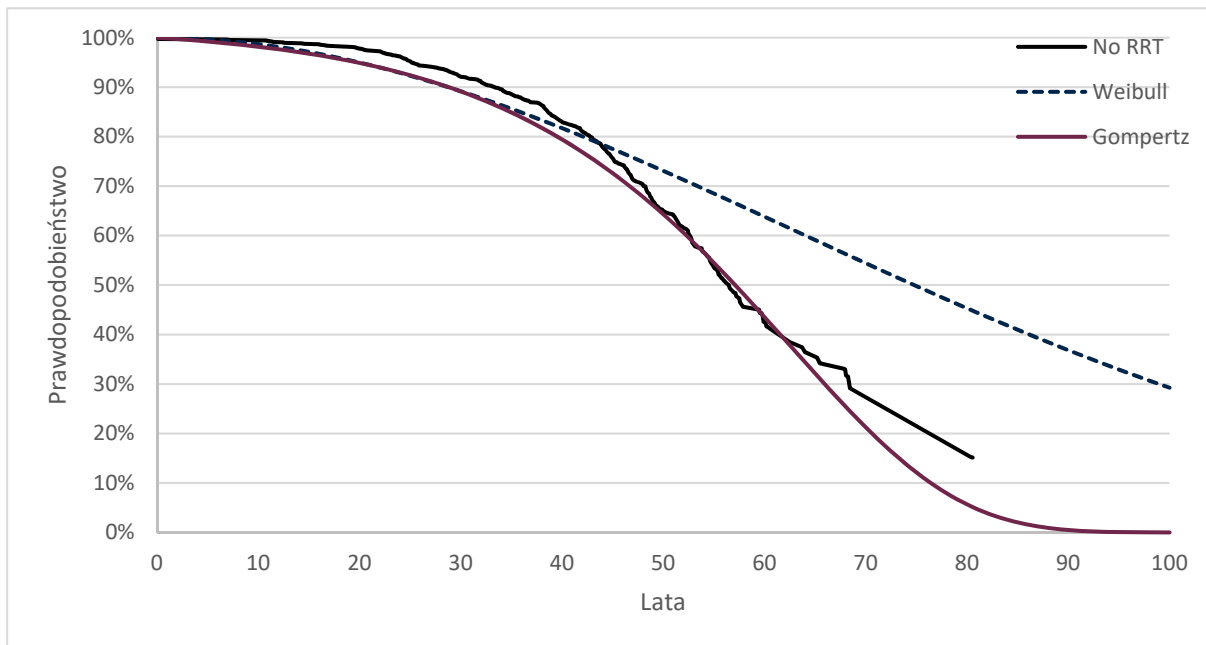
Parametr	Mężczyźni	Kobiety
Wzór funkcji przeżycia	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right)$	
Parametry rozkładu	$\lambda = 41,45, k = 4,22$	$\lambda = 42,47, k = 3,29$
Mediana	38	38
Średnia (SD)	37,68 (10,07)	38,1 (12,73)

Otrzymane charakterystyki rozkładów Weibulla (mediana, średnia, odchylenie standardowe) są bardzo zbliżone do danych raportowanych w badaniu Ortiz 2009. Ponieważ w modelu schyłkowa niewydolność nerek jest utożsamiana z otrzymywaniem dializoterapii lub transplantacji nerki, stosując analogiczną metodologię jak w przypadku danych z Sims 2009, przyjęto oszacowane na podstawie otrzymanych rozkładów prawdopodobieństwa będą reprezentować następujące przejścia: S > ESRD, CC > ESRD, CVA > ESRD, CC + CVA > ESRD (patrz: Tabela 30).

Dodatkowo w publikacji Ortiz 2009 przeanalizowano występowanie pierwszego udaru mózgu lub pierwszego zdarzenia sercowego (zawał serca, arytmia, zastoinowa niewydolność serca, dusznica bolesna lub procedury takie jak: wstawienie rozrusznika, pomostowanie, implantacja stentu, wymiana zastawek, transplantacja) w zależności od płci i otrzymywania terapii nerkozastępczej. Zidentyfikowano 92 mężczyzn i 10 kobiet ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym spośród pacjentów otrzymujących terapię nerkozastępczą oraz 230 mężczyzn i 226 kobiet ze zdarzeniem sercowo-naczyniowym spośród pacjentów, którzy nie otrzymali nigdy terapii nerkozastępczej. Czas do pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oszacowano metodą Kaplana-Meiera, mediana wśród mężczyzn wyniosła 49 lat oraz 56 lat dla pacjentów odpowiednio z grupy terapii nerkozastępczej i bez terapii nerkozastępczej, zaś dla kobiet wyniosła odpowiednio 57 lat oraz 67 lat. Dane te, przy pewnych założeniach pozwalają na oszacowanie, niektórych prawdopodobieństw przejścia. Przyjęto, że krzywa dla pacjentów bez terapii nerkozastępczej odpowiada prawdopodobieństwu przed rozwinięciem schyłkowej niewydolności nerek, zaś krzywa dotycząca pacjentów z terapią nerkozastępczą dotyczy pacjentów po wystąpieniu schyłkowej niewydolności nerek. Następnie sczytano wartości krzywych Kaplana-Meiera za pomocą programu *CurveSnap* v1.1. Celem określenia prawdopodobieństw przejścia w okresach rocznych dla wieku pacjentów od 0 do 100 lat, dopasowano rozkłady Gompertza oraz Weibulla. Dopasowanie zostało przeprowadzone za pomocą regresji liniowej, wykorzystując możliwość przekształcenia funkcji przeżycia w przypadku rozkładu Weibulla oraz funkcji hazardu w przypadku rozkładu Gompertza do postaci liniowej (szczegółowe kalkulacje przeprowadzone są w

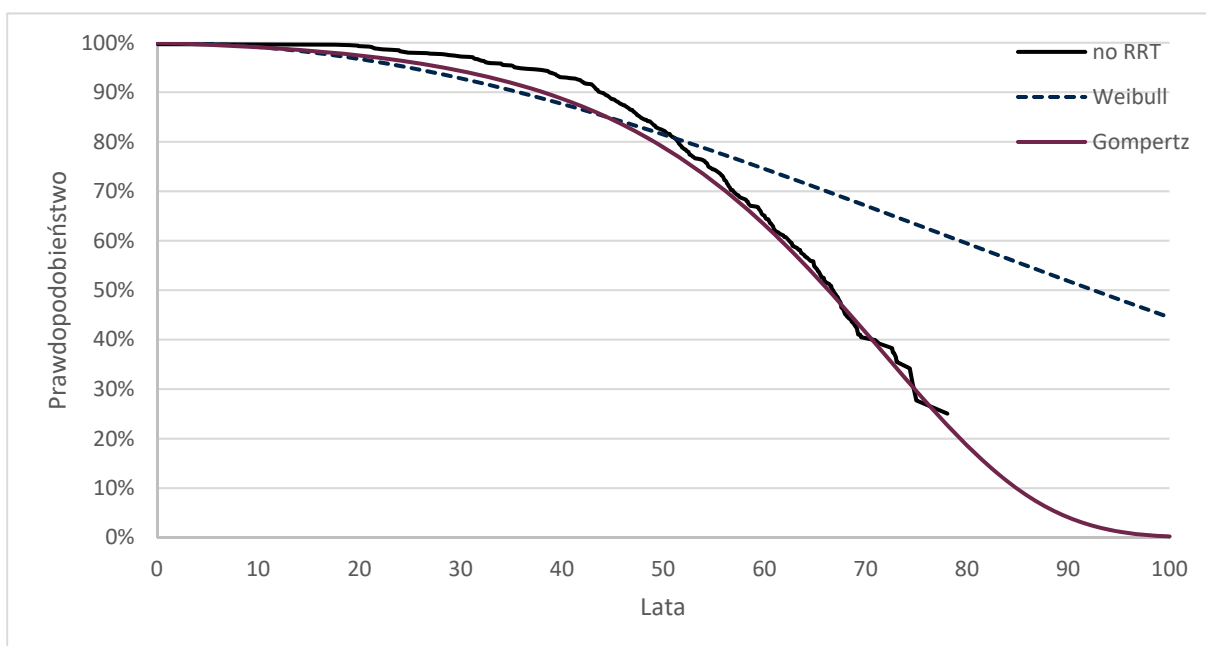
dołączonym do analizy pliku obliczeniowym). Poniżej przedstawiono graficznie otrzymane dopasowania (Wykres 2 – Wykres 5).

**Wykres 2.**  
Prawdopodobieństwo udaru lub zdarzenia sercowego – mężczyźni bez terapii nerkozastępczej



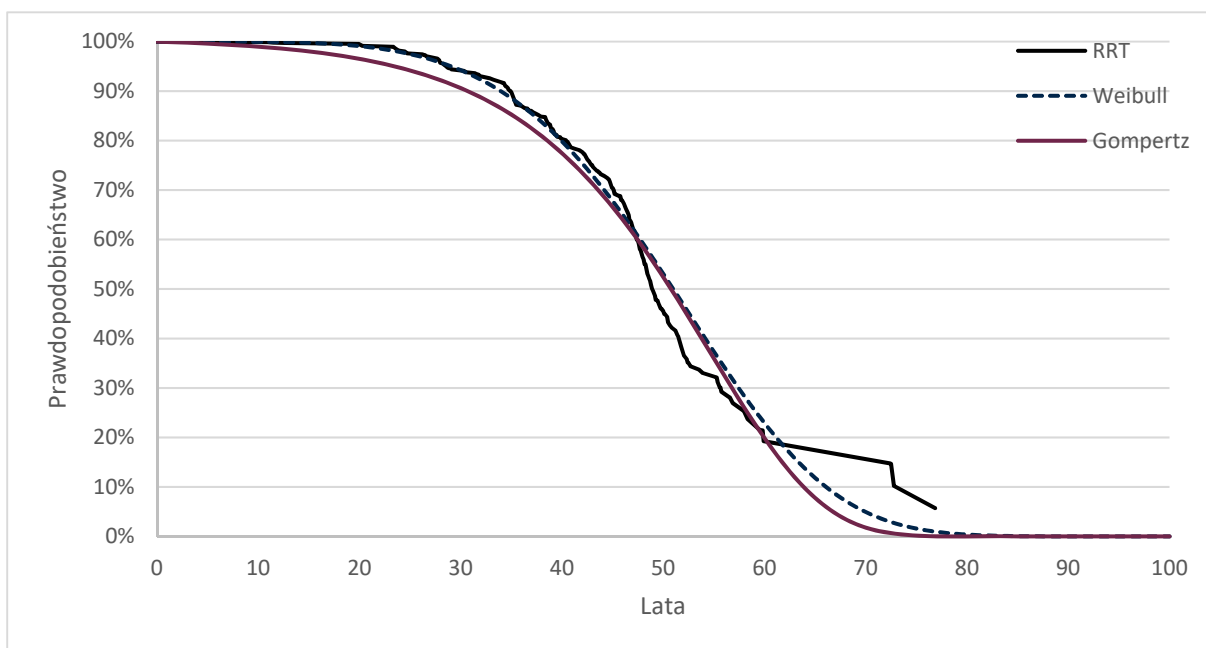
No RRT (ang. *renal replacement therapy*) – brak terapii nerkozastępczej.

**Wykres 3.**  
Prawdopodobieństwo udaru lub zdarzenia sercowego – kobiety bez terapii nerkozastępczej



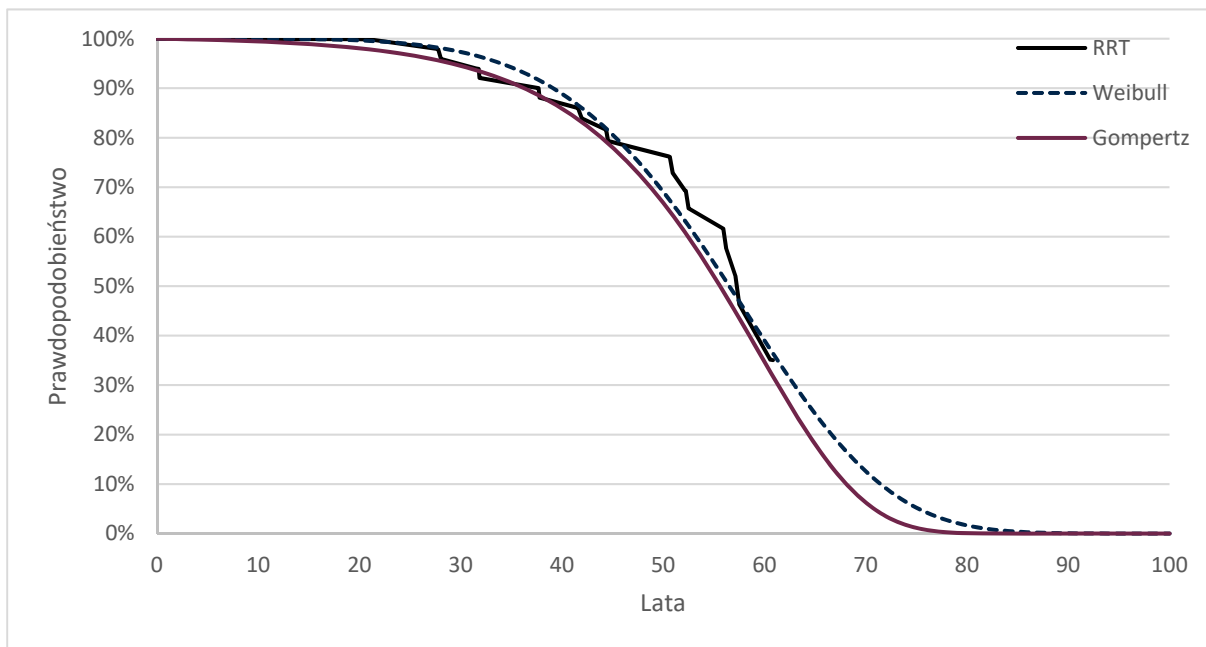
No RRT (ang. *renal replacement therapy*) – brak terapii nerkozastępczej.

**Wykres 4.**  
**Prawdopodobieństwo udaru lub zdarzenia sercowego – mężczyźni z terapią nerkozastępczą**



RRT (ang. *renal replacement therapy*) – terapia nerkozastępcza.

**Wykres 5.**  
**Prawdopodobieństwo udaru lub zdarzenia sercowego – kobiety z terapią nerkozastępczą**



RRT (ang. *renal replacement therapy*) – terapia nerkozastępcza.

Na podstawie wizualnej oceny można zauważyć, że zarówno w przypadku kobiet, jak i mężczyzn bez terapii nerkozastępczej dopasowanie rozkładem Weibulla jest błędne, natomiast w przypadku pacjentów obu płci z terapią nerkozastępczą rozkład Weibulla i Gompertza dają zbliżone wyniki,



jednak początkowe ryzyko w rozkładzie Gompertza może być nieco przeszacowane. W związku z powyższym przyjęto rozkład Gompertza dla krzywych bez terapii nerkozastępczej a dla krzywych z terapią nerkozastępczą rozkład Weibulla. Poniżej przedstawiono parametry otrzymanych rozkładów (Tabela 33).

**Tabela 33.**  
Rozkłady dopasowane do wieku w momencie zdarzenia sercowego lub udaru mózgu w zależności od otrzymania terapii nerkozastępczej dla pacjentów z publikacji Ortiz 2009

Parametr	Mężczyźni	Kobiety
<b>Bez terapii nerkozastępczej, rozkład Gompertza</b>		
<b>Wzór funkcji przeżycia, funkcji hazardu</b>	$S(t) = \exp\left(\frac{\eta}{\beta}(1 - \exp(\beta t))\right), h(t) = \eta \cdot \exp(\beta t)$	
<b>Parametry rozkładu</b>	$\beta = 0,061, \eta = 0,0013$	$\beta = 0,0006, \eta = 0,0641$
<b>Mediana</b>	57,1	66,3
<b>Z terapią nerkozastępczą, rozkład Weibulla</b>		
<b>Wzór funkcji przeżycia</b>	$S(t) = \exp\left(-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k\right)$	
<b>Parametry rozkładu</b>	$\lambda = 55,18, k = 4,63$	$\lambda = 60,71, k = 5,12$
<b>Mediana</b>	51	56,5

Następnie w celu rozdzielenia prawdopodobieństw przejść dla zdarzeń sercowych i wystąpienia udaru mózgu obliczono udziały obu zdarzeń, wykorzystując raportowane liczby pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami. W podgrupie kobiet po terapii nerkozastępczej wystąpiło albo zdarzenie sercowe albo udar mózgu, natomiast w pozostałych grupach u części pacjentów również oba te zdarzenia. Raportowane liczby pacjentów nie uwzględniały kolejności wystąpienia zdarzeń. Wobec czego założono, że odsetek pacjentów z pierwszym wystąpieniem danego zdarzenia odpowiada udziałowi pacjentów z danym zdarzeniem wyłącznie. Poniżej przedstawiono liczebności oraz oszacowane odsetki (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Liczebność pacjentów, który doświadczyli zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od otrzymywania leczenia nerkozastępczego (Ortiz 2009)

Kategoria	Mężczyźni		Kobiety	
	RRT	Brak RRT	RRT	Brak RRT
<b>Zdarzenie sercowe lub udar mózgu</b>	92	230	10	226
<b>Zdarzenie sercowe</b>	75	196	7	191
<b>Udar mózgu</b>	36	61	3	60
<b>Zdarzenie sercowe oraz udar mózgu*</b>	19	27	0	25
<b>Zdarzenie sercowe wyłącznie*</b>	56	169	7	166
<b>Udar mózgu wyłącznie*</b>	17	34	3	35

Kategoria	Mężczyźni		Kobiety	
	RRT	Brak RRT	RRT	Brak RRT
Udział zdarzeń sercowych wyłącznie*	77%	83%	70%	83%
Udział udarów wyłącznie*	23%	17%	30%	17%

\*Obliczenia własne. RRT (ang. *renal replacement therapy*) – terapia nerkozastępcza.

Powyższe oszacowania i założenia pozwoliły dodatkowo na określenie następujących przejść w modelu:

- na podstawie podgrupy bez terapii nerkozastępczej: S>CC, S>CVA;
- na podstawie podgrupy z terapią nerkozastępczą: ESRD>CC, ESRD>CVA, CC+CVA>ESRD, ESRD+CC>CVA, ESRD+CVA>CC.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono otrzymane prawdopodobieństwa na podstawie Ortiz 2009 (scenariusz P3). Dodatkowo szczegółowe porównanie wyników zdrowotnych na podstawie Ortiz 2009 z wynikami analizy podstawowej znajdują się w rozdziale 7.3.

### 3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W celu określenia wartości użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed (patrz. rozdz. A.1.1). Kryteria włączenia do analizy spełniło 8 publikacji (Rombach 2013a [1], Arends [4], Żuraw 2011 [3], Hoffmann 2007 [44], Hoffmann 2006 [45], Hoffmann 2005 [46], Beck 2004 [47], Miners 2002 [5]). W dalszej części rozdziału znajduje się szczegółowe omówienie wyników włączonych publikacji, wnioski oraz opis wartości wykorzystanych w analizie.

#### **Rombach 2013a**

W publikacji Rombach 2013a [1] wartości użyteczności stanów zdrowia oszacowano na podstawie retrospektywnych i prospektywnych danych zebranych wśród pacjentów z ChF w Holandii. Badana grupa składała się ze 116 dorosłych i 26 dzieci. W tej grupie 75 osób rozpoczęło leczenie ERT. Jakość życia oceniona została za pomocą kwestionariusza EQ-5D, dane były zbierane prospektywnie. W grupie pacjentów nieotrzymujących ERT kwestionariusze wypełniło 6 mężczyzn i 30 kobiet o średniej wieku 41,8 lat (zakres 19,7–73,1), medianie czasu obserwacji 1,9 roku (zakres 0,3–2,1) oraz medianie liczby zebranych kwestionariuszy na pacjenta wynoszącej 5,5 (zakres 1–8). W grupie pacjentów otrzymujących ERT kwestionariusze wypełniło 29 mężczyzn i 31 kobiet o średniej wieku 44,8 lat (zakres 18,6–75,8), medianie czasu obserwacji 1,1 roku (zakres 0,3–2,1) oraz medianie liczby zebranych kwestionariuszy na pacjenta wynoszącej 3,9 (zakres 1–8). Wyniki indywidualnych kwestionariuszy przeliczono na wartość użyteczności z zastosowaniem zestawu wartości Dolan 2009 [48] a następnie uśredniono względem rozpatrywanych stanów (brak objawów, akroparestezie i objawy, jedno powikłanie, wiele powikłań). Ze względu na małą próbkę autorzy

założyli, że użyteczności nie będą różniły się ze względu na płeć czy stosowane leczenie. Wartości użyteczności zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
Wartości użyteczności raportowane w publikacji Rombach 2013a [1]

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	95% CI	
Brak objawów (n=19)	0,874	0,804	0,934
Akroparestezje/objawy (n=55)	0,762	0,699	0,822
Pojedyncze powikłania (n=18)	0,744	0,658	0,821
Wiele powikłań (n=5)	0,584	0,378	0,790
Ogółem (n=97)	0,772	0,729	0,815

### **Arends 2017**

W ramach publikacji Arends 2017 [4] przeprowadzono ocenę jakości zdrowia pacjentów z ChF w populacji holenderskiej (pacjenci szpitala *Academisch Medical Center*) oraz brytyjskiej (pacjenci szpitala *Royal Free Hospital*). Uwzględniono dane 286 pacjentów (117 pacjentów z AMC i 169 pacjentów z RFH) o średniej wieku 42,5, którzy wypełnili średnio 7,8 kwestionariuszy na pacjenta w trakcie obserwacji trwającej średnio 5,4 lat. Jakość życia pacjentów zbadano metodą EQ-5D. Stany zdrowia określono na podstawie objawów choroby jako:

- brak objawów (przerostu lewej komory serca, choroby nerek, zmian istoty białej oraz powikłań),
- objawy:
  - ból neuropatyczny (akroparestezje),
  - objawy dotyczące organów (przerost lewej komory serca, przewlekła choroba nerek stopnia 2–4, zmiany istoty białej),
- jedno powikłanie:
  - schyłkowa niewydolność nerki (ESRD): przewlekła choroba nerek stopnia 5, dializy lub przeszczep nerki,
  - powikłania sercowe (CC): migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji, wszczepienie rozrusznika lub kardiowertera-defibrylatora (ICD) serca, zator serca wymagający hospitalizacji, zawał mięśnia sercowego, przezskórna interwencja sercowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe,
  - udar naczyniowy mózgu (CVA): przemijający atak niedokrwienny lub udar mózgu zdiagnozowany przez neurologa;
- wiele powikłań: ESRD i CC, ESRD i CVA, CC i CVA, ESRD oraz CC i CVA.

Zbadano również odrębnie wpływ płci, klasycznej postaci choroby a także leczenia ERT na użyteczność stanu zdrowia. Jednak ze względu na niewystarczającą próbkę nie podjęta została

szczegółowa analiza wpływu płci oraz terapii w obrębie wyróżnionych powyżej stanów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic u pacjentów leczonych ERT po okresie obserwacji trwającym średnio 6,1 roku.

Stany zdrowia określone w publikacji Arends 2017 [4] odpowiadają niemal zupełnie stanom zdrowia uwzględnionym w publikacji Rombach 2013a [1], w szczególności pasując do struktury modelu. Dysponując większą próbą badanych odrębnie określono użyteczność dla pacjentów z objawami dotyczącymi narządów oraz dla poszczególnych powikłań. Poniżej zaprezentowano wyniki dotyczące objawów choroby (Tabela 36).

**Tabela 36.**  
Jakość życia pacjentów z ChF w badaniu Arends 2017

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności	95% CI	
Brak objawów dot. narządów (n=31, k=103)	0,851	0,77	0,93
Ból neuropatyczny (n=21, k=71)	0,725	0,63	0,81
Objawy dot. narządów (n=221, k=1521)	0,783	0,75	0,81
ESRD (n=7, k=56)	0,828	0,67	0,99
CVA (n=16, k=100)	0,705	0,60	0,81
CC (n=45, k=290)	0,732	0,67	0,80
2 lub więcej powikłań (n=18, k=99)	0,53	0,42	0,64

n – liczba zbadanych pacjentów, k – liczba wypełnionych kwestionariuszy

Poniżej celem zestawienia wyników badań Rombach 2013a [1] oraz Arends 2017 [4], użyteczności z Arends 2017 skumulowano do stanów akroparestezje/objawy, pojedyncze powikłania oraz wszystkie stany jako średnie ważone użyteczności względem liczby pacjentów w danym stanie.

**Tabela 37.**  
Zestawienie wartości użyteczności raportowanych w publikacji Rombach 2013a oraz Arends 2017

Stan zdrowia	Rombach 2013a	Arends 2017
Brak objawów	0,874	0,851
Akroparestezje/objawy*	0,762	0,778
Pojedyncze powikłania*	0,744	0,736
Wiele powikłań	0,584	0,530
Ogółem*	0,772	0,764

\*Dla Arends 2017 średnia ważona użyteczność względem liczby pacjentów dla odpowiednich stanów zdrowia

Można zaobserwować, że użyteczności na podstawie Arends 2017 są generalnie nieco niższe niż na podstawie Rombach 2013a, za wyjątkiem stanu objawowego. Użyteczności uzyskane z publikacji Arends 2017 charakteryzują się większym spadkiem z powodu wystąpienia pierwszego powikłania, choć wciąż stosunkowo niskim. Ponadto wyniki Arends 2017 sugerują, że stan związany z

akroparestezjami charakteryzuje się niższą użytecznością niż stan z objawami w zakresie narządów. Jedynym nieintuicyjnym rezultatem Arends 2017 jest użyteczność pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (0,828), która jest wyższa od użyteczności stanu z objawami (0,783) oraz nie jest istotnie statystycznie różna od stanu bez objawów (p-wartość 0,796).

W ramach oceny analizy dla leku Galafold® [20] przeprowadzonej przez NICE przywołano wyniki metaanalizy Liem 2008 [49] przeprowadzonej w odniesieniu do populacji pacjentów poddanych terapii nerkozastępczej. Wyniki użyteczności stanów zdrowia dla kwestionariusza EQ-5D są następujące: 0,56 dla pacjentów objętych hemodializą, 0,58 dla pacjentów objętych dializą otrzewnową oraz 0,81 u pacjentów po przeszczepie nerki. Można zauważyć, że użyteczności pacjentów dializowanych oraz pacjentów po przeszczepie znacznie się różnią, zaś wartość użyteczności 0,828 otrzymana w Arends 2017 zbliżona jest znacznie bardziej do użyteczności pacjentów po transplantacji nerki. Jest więc bardziej reprezentatywna dla pacjentów po przeszczepie.

### **Żuraw 2011**

W badaniu Żuraw 2011 [3] podjęto próbę określenia użyteczności wszystkich zdiagnozowanych pacjentów z ChF w Polsce. Spośród 38 pacjentów zebrano dane o jakości życia 33 osób o medianie wieku 33 lat (zakres 6–56), w tym 25 dorosłych. Do badania włączono 20 mężczyzn, w tym 14 leczonych ERT (wyłącznie agalzydazą beta). Żadna z kobiet uwzględnionych w badaniu nie otrzymywała ERT. Jakość życia badano za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz SF-36. W przypadku metody EQ-5D badani powyżej 12 roku życia wypełnili kwestionariusz samodzielnie, natomiast w przypadku młodszych osób (4 badanych) kwestionariusz wypełniono z pomocą informacji od rodzica lub personelu opieki medycznej.

W porównaniu z pacjentami nieleczonymi ERT, dla osób otrzymujących ERT odnotowano wyższe wartości użyteczności stanów zdrowia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 38).

**Tabela 38.**  
Wartości użyteczności odnotowane w publikacji Żuraw 2011 [3]

Grupa	Wartość EQ-5D
Wszyscy (n=33)	0,79
Kobiety (n=13)	0,88
Mężczyźni (n=20)	0,74
Leczeni ERT (n=14)	0,80
Nieleczeni ERT (n=6)	0,58

### **Hoffmann 2007**

Celem badania Hoffmann 2007 [11] było określenie zapadalności w zakresie objawów żołądkowo-jelitowych i jakości życia u pacjentów z ChF. Jakość życia przedstawiono w zależności od

występowania objawów i leczenia ERT po roku i dwóch latach od momentu rozpoczęcia terapii. W badaniu uwzględniono dane pacjentów z rejestru *Fabry Outcome Survey* (FOS), leczeni ERT przyjmowali wyłącznie agalzydazę alfa. Jakość życia oszacowano z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D. Na początku badania dane o jakości życia były dostępne dla 108 pacjentów (67 mężczyzn), średnia wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów wyniosła 0,69. Dla pacjentów z objawami żołądkowo-jelitowymi (n=63) użyteczność była istotnie niższa niż dla pacjentów bez objawów (n=43, 0,78 vs 0,63 p <0,05). Dane dotyczące użyteczności po 12 miesiącach leczenia agalzydazą alfa były dostępne dla 33 pacjentów. Średnia wartość użyteczności pacjentów z objawami żołądkowo-jelitowymi przed zmianą wynosiła 0,65 a po zmianie 0,69, zaś dla pacjentów bez objawów zmieniła się z 0,72 do 0,77. Przy uwzględnieniu podziału na płeć zanotowano zmianę wyłącznie dla mężczyzn z 0,55 do 0,68 (zmiana nie jest istotna statystycznie), zaś dla kobiet wartość 0,7 pozostała bez zmian po 12 miesiącach. Dane dotyczące jakości życia po 24 miesiącach leczenia ERT uzyskano dla 18 pacjentów (w tym 12 mężczyzn). Wśród tych pacjentów użyteczność na początku wyniosła 0,63, zaś po 24 miesiącach 0,71 (zmiana nieistotna statystycznie).

### **Hoffmann 2006**

Celem badania Hoffmann 2006 [45] było określenie jakości życia pacjentów z ChF w zależności od występowania bólu (akroparestezje) z uwzględnieniem wpływu leczenia ERT w kolejnych latach terapii. W badaniu uwzględniono dane pacjentów z rejestru FOS, leczeni ERT przyjmowali wyłącznie agalzydazę alfa. Jakość życia oszacowano z zastosowaniem metody EQ-5D. Wyniki odnoszono do populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. W tabeli poniżej zestawiono wyniki badania Hoffmann 2006 (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
Wyniki badania Hoffmann 2006 w zakresie zmiany użyteczności pod wpływem terapii ERT

Wartość	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem**
<b>Przed rozpoczęciem ERT</b>			
Liczebność	N=81	N=62	N=143
Użyteczność bazowa	0,66	0,67	0,65*
Różnica względem populacji ogólnej	-0,27	-0,2	-0,24*
<b>Przed i po roku ERT</b>			
Liczebność	N=33	N=18	N=51
Różnica względem populacji ogólnej (przed)	-0,33	-0,31	-0,33
Różnica względem populacji ogólnej (po)	-0,13	-0,22	-0,16
Użyteczność (przed)*	0,58	0,55	0,56
Użyteczność (po)*	0,78	0,64	0,73
Zmiana*	0,2	0,09	0,17

Wartość	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem**
<b>Przed i po dwóch latach ERT</b>			
Przed i po dwóch latach	N=29	N=11	N=40
Różnica względem populacji ogólnej (przed)	-	-	-0,41
Różnica względem populacji ogólnej (po)	-	-	-0,24
Użyteczność (przed)*	-	-	0,48
Użyteczność (po)*	-	-	0,65
Zmiana*	-	-	0,17
<b>Przed i po trzech latach ERT</b>			
Przed i po trzech latach	N=14	-	-
Różnica względem populacji ogólnej (przed)	-0,39	-	-0,37
Różnica względem populacji ogólnej (po)	-0,18	-	-0,19
Użyteczność (przed)*	0,52	-	0,51
Użyteczność (po)*	0,73	-	0,70
Zmiana*	0,21	-	0,19

\*Obliczenia własne. \*\*Wartości dla populacji ogólnej, za wyjątkiem bazowej, odczytane z wykresu nr 6 w publikacji Hoffmann 2006

Osiągnięta poprawa jakości życia po roku leczenia ERT jest istotna statystycznie i została podtrzymana w kolejnych latach leczenia.

### **Beck 2004 / Hoffmann 2005**

Publikacje Beck 2004 [47] i Hoffmann 2005 [46] współdzielą częściowo autorów i raportują takie same wyniki w zakresie jakości życia, dlatego zostaną omówione łącznie. Obie publikacje bazują na danych pacjentów z rejestru FOS, a więc leczeni ERT przyjmowali wyłącznie agalzydazę alfa. W ramach Beck 2004 analizowany jest szerzej wpływ terapii ERT na sprawność nerek, zaburzenia serca, ból oraz jakość życia, natomiast w publikacji Hoffmann 2005 zbadano wyłącznie wpływ ERT na ból oraz na jakość życia. Dane dotyczące jakości życia przed rozpoczęciem terapii ERT dostępne były dla 120 pacjentów, w tym 73 mężczyzn. Średnia jakość życia określona metodą EQ-5D wyniosła 0,66 (bez obserwowalnej różnicy dla płci). Dla pomiaru jakości życia pacjentów przed i po roku leczenia dostępne były dane 59 pacjentów (39 mężczyzn). Użyteczność przed rozpoczęciem terapii wyniosła 0,64, zaś po 12 miesiącach terapii 0,74. Zanotowana poprawa (0,1) jest istotna statystycznie. Ponownie nie stwierdzono różnic w wynikach względem płci. Dodatkowo dla 28 pacjentów (24 mężczyzn) dostępne były dane po 12 oraz 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia ERT. Użyteczność przed rozpoczęciem leczenia ERT tych pacjentów wyniosła 0,5 po roku terapii około 0,71 (różnica około 0,22) a po dwóch latach 0,66 (różnica około 0,17) – wartości odczytane z wykresu.

### **Miners 2002**

Celem publikacji Miners 2002 [5] było określenie jakości życia u pacjentów z ChF z uwzględnieniem wpływu objawów na jakość życia oraz porównanie wyników dla chorych z innych populacji. W badaniu

uwzględniono dane 38 mężczyzn, o średniej wieku 37,2, z uwagi na okres przeprowadzenia badania, sprzed dostępności terapii ERT. Użyteczności stanów zdrowia oceniono z użyciem kwestionariusza EQ-5D. Ogólna użyteczność mężczyzn bez terapii ERT wyniosła 0,56. W ramach analizy wpływu poszczególnych czynników na jakość życia uwzględniono: objawy żołądkowo-jelitowe (n=20), objawy sercowe (ból w klatce piersiowej, kołatanie serca, opuchnięte kostki, n=28), udar mózgu (n=5), schyłkową niewydolność nerek (dializa, transplantacja nerki w przeszłości lub oczekiwana, n=6) oraz wiek chorego. Historię lub obecność objawów stwierdzono na podstawie ankiety wypełnionej przez rekrutowanych pacjentów. W celu określenia zależności między jakością życia a każdym czynnikiem z osobna przeprowadzono jednoczynnikową regresję liniową z t-testem istotności współczynnika kierunkowego. Otrzymano następujące zmiany użyteczności:

- wiek:  $-0,017$  (istotna statystycznie,  $p=0,006$ );
- objawy żołądkowo-jelitowe:  $-0,07$  ( $p=0,54$ );
- objawy sercowe:  $-0,2$  ( $p=0,12$ );
- schyłkowa niewydolność nerek:  $-0,25$  ( $p=0,12$ );
- udar mózgu:  $-0,28$  (istotna statystycznie,  $p=0,007$ ).

Można zaobserwować, że otrzymana wartość zmiany użyteczności z powodu schyłkowej niewydolności nerek jest bardzo zbliżona do różnicy między użytecznościami pacjenta po transplantacji nerki (0,81) a pacjenta dializowanego (0,56 lub 0,58) zaprezentowanymi w metaanalizie Liem 2008 [49].

## Podsumowanie

Choroba Fabry'ego to ultrazadka choroba genetyczna, której objawy przebiegają i postępują od wieku dziecięcego do końca życia. Ze względu na częstość występowania przeprowadzone badania mają najczęściej charakter obserwacyjny. Pomimo prowadzenia badań wielośrodkowych, bazujących na rejestrach chorych, próbka pacjentów w obrębie publikacji odnalezionych w przeprowadzonym przeglądzie waha się od 5 do 221 pacjentów na oceniany stan zdrowotny. W zakresie wpływu objawów znaczne obciążenie pacjentów odzwierciedlone jest w spadku jakości życia. Publikacja Rombach 2013a [1] wskazuje na obniżenie użyteczności ze względu na narastanie i występowanie kolejnych objawów. Wnioski z Rombach 2013a potwierdza i rozszerza Arends 2017 [4], rozdzielając akroparestezie od wczesnych objawów dotyczących niewydolności narządów oraz wpływ pojedynczych powikłań (ESRD, CC, CVA). Ograniczeniem tych źródeł jest brak wyodrębnienia wpływu występowania osobno dwóch i trzech powikłań, co nie zostało uczynione ze względu na zbyt małą próbkę. Jednak największe zastrzeżenia budzi nieintuicyjny, zbyt wysoki, wynik dotyczący użyteczności pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (0,828), który przewyższa jakość życia w mniej obciążonym stanie (np. niewydolności nerek stopnia 2–4) a bardziej zbliżony jest do użyteczności pacjentów po przeszczepie nerki (0,81) niż do użyteczności pacjentów dializowanych (0,56 lub 0,58) [49]. Wpływ objawów i powikłań w ChF na użyteczność w skali EQ-5D zbadano również w ramach publikacji Miners 2002 [5]. Przedstawione zmiany użyteczności ze względu na



wystąpienie objawów sercowych (zdefiniowane inaczej niż CC w Arends 2017) są większe niż w Arends 2017:  $-0,2$  vs  $-0,12$  (względem braku objawów) oraz zmiana użyteczności po wystąpieniu udaru  $-0,28$  vs  $-0,15$  (względem braku objawów), zaś zmiana użyteczności po wystąpieniu schyłkowej niewydolności nerek ( $-0,25$ ) odpowiada różnicy między użytecznością pacjentów po transplantacji a użytecznością pacjentów dializowanych w metaanalizie Liem 2008 [49]. Ponadto zarówno w Arends 2017, jak i Miners 2002 użyteczność udaru istotnie statystycznie zmniejsza jakość życia (w Arends 2017 względem stanu bez objawów). Należy również nadmienić, że w ocenie analizy ekonomicznej leku Galafold® przeprowadzonej przez NICE [20] uznano wartość użyteczności dla wystąpienia pierwszego powikłania na podstawie Rombach 2013a za mało wiarygodne, zaś za bardziej odpowiednie wartości z Miners 2002 oraz Liem 2008. Sugerowany scenariusz grupy powstał przez zastosowanie różnic użyteczności z Miners 2002 dla udaru oraz objawów sercowych odpowiednio dla stanów CC, CVA traktując stan bez objawów jako wyjściowy, tj.  $0,674 (=0,874-0,2)$  dla CC oraz  $0,594 (=0,874-0,28)$  dla CVA oraz przyjęcie bezpośrednio  $0,56$  z Liem 2008 dla stanu ESRD (w analizie leku Galafold® nie uwzględniono transplantacji). W odniesieniu do wyników Arends 2017 argument ten zdaje się nadal być aktualny, ponieważ użyteczności dla stanów CVA oraz CC wyniosły odpowiednio:  $0,705$  i  $0,732$ . W związku z powyższym dla modelowania jakości życia dla powikłań najbardziej odpowiednie wydają się użyteczności zaprezentowane w Arends 2017 skorygowane o obniżenia użyteczności z Miners 2002. Korektę rozumianą jako zastosowanie różnic dla CC ( $-0,2$ ) oraz CVA ( $-0,28$ ) z Miners 2002 względem stanu bezobjawowego ( $0,851$ ) Arends 2017 oraz różnicy dla ESRD ( $-0,25$ ) Miners 2002 względem stanu ESRD ( $0,823$ ) z Arends 2017 oraz przyjęcie użyteczności stanu ESRD ( $0,823$ ) z Arends 2017 jako użyteczności po transplantacji nerki.

Wszystkie z analizowanych publikacji, za wyjątkiem Miners 2002, pochodzącej z okresu przed rejestracją leków ERT, nawiązują do zagadnienia wpływu enzymatycznej terapii zastępczej na jakość życia. Publikacja Arends 2017, traktująca łącznie agalzydazę alfa i agalzydazę beta (brak informacji o rozkładzie stosowanych terapii), raportuje brak istotnej statystycznie zmiany (wartość zmiany  $-0,004$ ) dla całej analizowanej populacji pacjentów leczonych po średniej czasu obserwacji wynoszącej  $6,1$  lat od rozpoczęcia terapii.

Publikacja Żuraw 2011 [3] jako jedyne polskie źródło i jedyne badanie dotyczące agalzydazy beta, prezentuje znaczną przewagę ( $0,22$ ) użyteczności wśród mężczyzn leczonych ERT ( $0,8$  dla  $n=14$ ) i nieleczonych ERT ( $0,58$  dla  $n=6$ ). W publikacji Żuraw 2011 wartość użyteczności nieleczonych mężczyzn jest zbliżona pomiędzy innymi doniesieniami:  $0,55$  (Hoffmann 2007),  $0,56$  (Miners 2002),  $0,64$  (Hoffmann 2006),  $0,66$  (Hoffman 2005). W artykule Żuraw 2011 przedstawiono również użyteczność kobiet nieleczonych ERT ( $0,88$ ), która jest stosunkowo wysoka. Jednak mając na uwadze fakt, że u kobiet przebieg choroby postępuje łagodniej a użyteczność ta zbliżona jest do użyteczności w stanie bez objawów:  $0,874$  (Rombach 2013a),  $0,851$  (Arends 2017), można przypuszczać, że jest to użyteczność kobiet bez znacznego obciążenia w postaci objawów. Użyteczność wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu Żuraw 2011 wyniosła  $0,79$ , co nie odbiega też od wartości użyteczności wszystkich pacjentów z publikacji Rombach 2013a ( $0,772$ ) oraz Arends 2017 ( $0,764$ ) (Tabela 36).

Pozostałe włączone publikacje przedstawiają poprawę użyteczności stanu zdrowia pacjentów w czasie względem okresu przed rozpoczęciem leczenia pod wpływem agalzydazy alfa. Publikacja Hoffman 2007, której zasadniczym celem było zbadanie występowania symptomów żołądkowo-jelitowych oraz ich związku z jakością życia, zawiera informację o ogólnej poprawie jakości życia po roku i po dwóch latach leczenia. W przypadku mężczyzn po roku terapii zanotowano poprawę o około 0,13 (z 0,55 do 0,68), zaś w przypadku kobiet nie odnotowano zmiany. Po 24 miesiącach terapii dla 18 pacjentów, w tym 12 mężczyzn, odnotowano poprawę o około 0,08 (z 0,63 do 0,71). Jednak nie osiągnięto istotności statystycznej w zakresie obu zmian użyteczności. W publikacji Hoffman 2006 badającej zależności symptomów związanych z bólami neuropatycznymi i jakością życia osiągnięto istotną statystycznie poprawę jakości życia po roku terapii ogółem o około 0,17 oraz odrębnie dla mężczyzn 0,2 i kobiet 0,09, która została podtrzymana w kolejnych latach: 0,17 i 0,19 ogółem oraz 0,21 dla mężczyzn po 3 latach (Tabela 39). W publikacjach Beck 2004 oraz Hoffman 2005 przedstawiono ogólny wpływ leczenia ERT na użyteczność stanu zdrowia. Wyniki przedstawiono bez rozróżnienia na płeć (59 pacjentów, 39 mężczyzn). Po roku osiągnięto istotną statystycznie poprawę jakości życia o około 0,1. Dla mniejszej grupy pacjentów (n=28, w tym 24 mężczyzn), dla której dostępne były dane po 2 latach terapii osiągnięto różnicę 0,22 po roku oraz 0,17 po dwóch latach.

Publikacja Arends 2017 wskazuje na nieistotnie statystyczny spadek użyteczności w długim okresie obserwacji względem stanu przed rozpoczęciem terapii ERT (agalzydaza alfa lub agalzydaza beta), co może wiązać się z rozwojem ciężkich powikłań ChF u pewnej części pacjentów. Publikacje Hoffman 2006 oraz Hoffman 2007 badające wpływ poszczególnych objawów w przeciwieństwie do Arends 2017, gdzie uwzględniona jest szeroka populacja od braku objawów do ciężkich powikłań, raportują poprawę jakości życia pacjentów w ciągu kilku lat od rozpoczęcia terapii. Podobnie w ciągu kilku pierwszych lat terapii poprawę jakości życia odnotowują publikacje Hoffman 2005 oraz Beck 2004. Biorąc pod uwagę powyższe, pozytywny wpływ leczenia ERT na użyteczność stanu zdrowia spodziewany jest w początkowym stadium choroby przed wystąpieniem ciężkich powikłań, co ma związek z łagodzeniem przez leczenie ERT wczesnych objawów choroby (ból, objawy żołądkowe). W zakresie powyższych wniosków spójne pozostają także wyniki publikacji Żuraw 2011, gdzie pacjenci leczeni ERT (agalzydazą beta) otrzymywali terapię średnio przez  $3,1 \pm 1,5$  roku. Raportowana poprawa jakości życia we włączonych publikacjach w zależności od terapii i okresu obserwacji wyniosła: 0,13 (Hoffmann 2007), 0,22 (Żuraw 2011), 0,20–0,21 (Hoffmann 2006) dla mężczyzn; dla kobiet: brak zmiany (Hoffman 2007), 0,09 (Hoffman 2006); ogółem: 0,08 (Hoffman 2017), 0,17–0,19 (Hoffman 2006) oraz 0,1 i 0,22–0,17 (Beck 2004 / Hoffman 2005). Wyniki te pokazują, że w ciągu okresu wczesnych objawów, występuje efekt zwiększonej jakości życia względem braku leczenia ERT, u mężczyzn ten efekt jest silniejszy (najczęściej raportowany wzrost o około 0,2), zaś u kobiet słabszy ze względu na łagodniejszy przebieg choroby. Jednak biorąc pod uwagę, że poprawa jakości życia niezależna od płci także występuje, wskazuje to na odczuwanie jej u kobiet.

Biorąc pod uwagę powyższe przesłanki w analizie podstawowej przyjęto, że w stanach z akroparestezjami i objawami choroby (przewlekła choroba nerek stopnia 1–4, zmiany istoty białej,

przerost lewej komory serca) u pacjentów leczonych występuje dodatkowa korzyść pod względem jakości życia, tj. zwiększenie użyteczności. W analizie podstawowej przyjęto różnicę w wysokości 0,22 dla obu płci na podstawie wyniku dla mężczyzn z badania Żuraw 2011 jako jedynego polskiego badania dotyczącego agalzydazy beta. Założenie to jest testowane w szeregu różnych scenariuszy analizy wrażliwości, które zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Scenariusze dotyczące korzyści w zakresie jakości życia w zależności od stosowania terapii ERT**

Scenariusz	Mężczyźni	Kobiety	Źródło	Komentarz
<b>Analiza podstawowa</b>	0,22	0,22	Żuraw 2011	Jedynе polskie badanie dotyczące agalzydazy beta. Wartość na podstawie wyniku dla mężczyzn
<b>U_ERT_1</b>	0,2	0,09	Hoffman 2006	Wartość na podstawie poprawy po roku terapii dla agalzydazy alfa
<b>U_ERT_2</b>	0,1	0,1	Hoffman 2005 / Beck 2004	Wartość niezależna od płci, na podstawie poprawy po roku terapii dla agalzydazy alfa
<b>U_ERT_3</b>	0	0	Założenie jak w Rombach 2013a	Brak różnic

Pominięto testowanie wartości z Hoffmann 2007 jako zawierające się w testowanym zakresie (0,13 dla mężczyzn, 0 dla kobiet)

Natomiast w dalszym przebiegu choroby przyjęto, że bez względu na stosowaną terapię, pacjenci z ciężkimi powikłaniami (udar, schyłkowa niewydolność nerki, powikłania sercowe) mają jednakową użyteczność. Biorąc pod uwagę stosunkowo niewielkie obniżenia użyteczności z powodu wystąpienia pierwszego powikłania na podstawie Arends 2017, uwzględniono obniżenia użyteczności na podstawie Miners 2002 (w sposób, który opisano wcześniej). Użyteczność dla stanu z dwoma lub więcej powikłaniami pozostawiono na podstawie Arends 2017. Uwzględnienie przewagi w użytecznościach w zakresie stanu objawowego oraz akroparestezje wymaga określenia w jakim stopniu użyteczność u pacjentów leczonych oraz nieleczonych powinna różnić się od średniej użyteczności danego stanu. Przyjęto arbitralnie, że użyteczność dla pacjentów leczonych i nieleczonych jest równo oddalona od średniej użyteczności dla danego stanu. W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
**Analiza podstawowa – użyteczności stanów zdrowia**

	Stan	ERT	Brak ERT
<b>Objawy i bóle</b>	A	0,835	0,615
	S	0,893	0,673
<b>Objawy i historia transplantacji nerki</b>	S + KT	0,828	0,828
	ESRD	0,578	0,578
<b>1 powikłanie</b>	CC	0,651	0,651
	CVA	0,571	0,571
	KT + CC	0,651	0,651
<b>1 powikłanie i historia transplantacji</b>	KT + CVA	0,571	0,571

Stan	ERT	Brak ERT	
2 powikłania	ESRD + CC	0,530	0,530
	ESRD + CVA	0,530	0,530
	CC + CVA	0,530	0,530
2 powikłania i historia transplantacji	KT + CC + CVA	0,530	0,530
3 powikłania	ESRD + CC + CVA	0,530	0,530

Otrzymane wartości w wyniku przyjętego założenia zawierają pewną niespójność, ponieważ użyteczność pacjentów leczonych z objawami dotyczącymi narządów jest wyższa niż pacjentów bez objawów (na podstawie Arends 2017), zaś użyteczność pacjentów nieleczonych z bólami jest nieco niższa niż w przypadku powikłań sercowych. Ze względu na [REDACTED], stan ten nie jest uwzględniony, co pozwala uniknąć niespójności w obrębie modelowania a ponadto użyteczność ta (0,893) jest i tak niższa niż średnia użyteczność w populacji ogólnej Polaków do 54. roku życia [51]. W przypadku użyteczności pacjentów nieleczonych w stanie z akroparestezjami, należy mieć na uwadze, że zgodnie ze strukturą modelu pacjenci tacy nie przechodzą bezpośrednio do stanu z powikłaniami, lecz najpierw do stanu z objawami dotyczącymi narządów. Zatem w modelu jakość życia związana z występowaniem bólu ulega poprawie do poziomu wyższego niż dla powikłań razem z ustąpieniem tych objawów przy przejściu do stanu z objawami, co jest zgodne z naturalnym przebiegiem choroby. Dopiero stan z objawami jest punktem wyjścia do wystąpienia powikłań, w związku z czym nie występuje niespójność związana z faktem, że użyteczność w przypadku bólu jest niższa niż w przypadku powikłań sercowych. Dodatkowo należy mieć na uwadze, że ból odczuwany we wczesnej fazie choroby może być postrzegany jako bardziej dotkliwy objaw niż w przypadku niektórych powikłań sercowych, które wystąpiły u pacjenta ze znacznie dłuższą historią choroby.

W analizie wrażliwości, niezależnie od scenariuszy dotyczących przewagi w użyteczności w związku z terapią ERT (Tabela 40), testowane są scenariusze polegające na przyjęciu zestawu użyteczności bezpośrednio na podstawie Rombach 2013a (scenariusz U1) oraz Arends 2017 (scenariusz U2).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted Content]

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

[Redacted Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

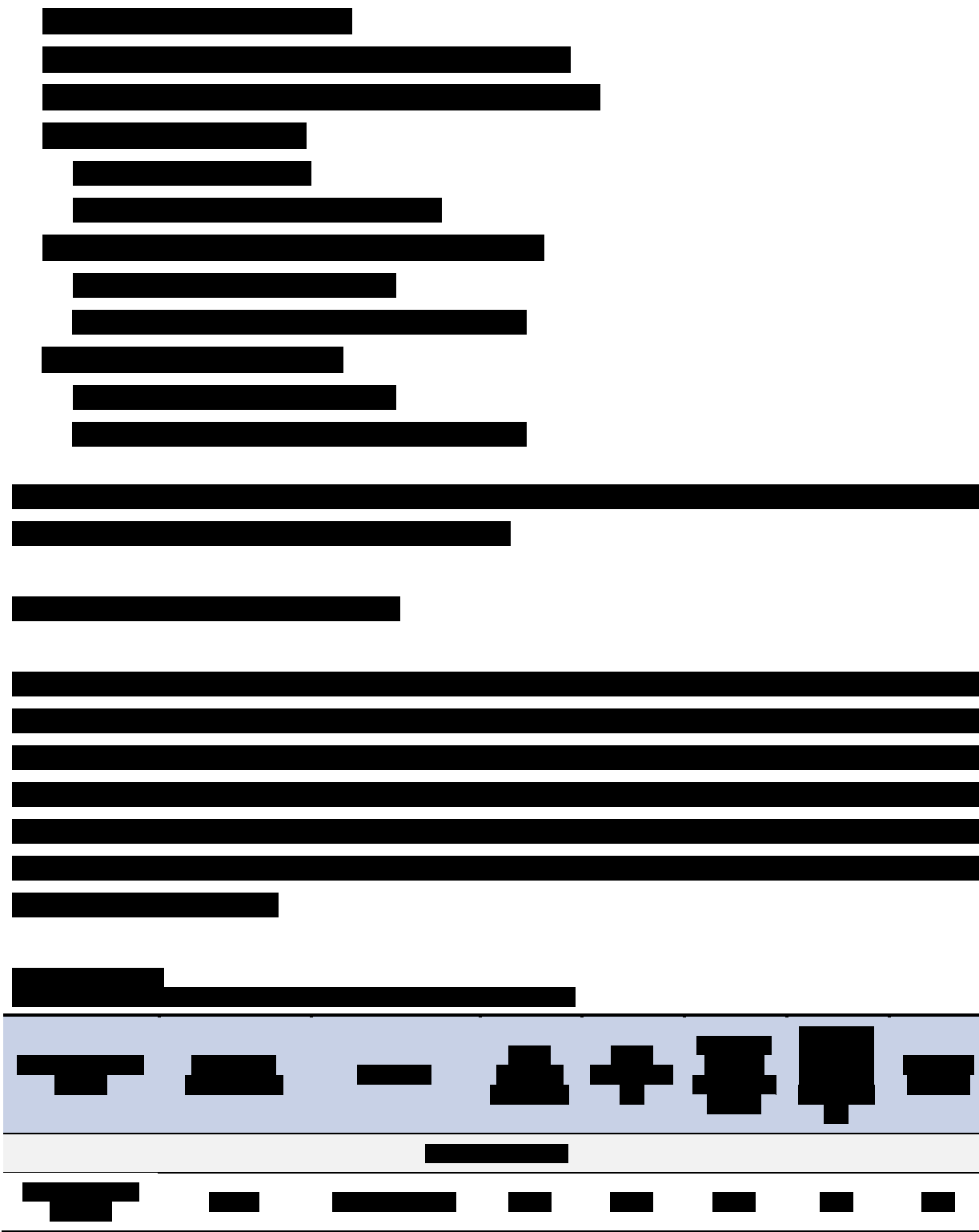
[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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



## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

### 4.1. Założenia

- Analizę przeprowadzono w oparciu o skonstruowany *de novo* kohortowy niejednorodny model Markowa, bazujący w dużej mierze na modelu zaprezentowanym w publikacji Rombach 2013a [2]. Model obejmuje symulację rozwoju choroby od najwcześniejszego stadium bezobjawowego, poprzez pierwsze objawy (ból oraz upośledzenie funkcji narządów) do krańcowych niewydolności narządów i zgonu. Przebieg choroby ujęty jest za pomocą 11 stanów bez historii transplantacji nerki i 4 stany z historią transplantacji nerki.
- Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok.
- Struktura modelu zakłada wystąpienie maksymalnie jednego zdarzenia na cykl (udar mózgu, zdarzenie sercowe, przejście na przewlekłą dializoterapię lub transplantacja nerki).
- W analizie zastosowano korektę połowy cyklu.
- W obliczeniach uwzględniono dożywotni horyzont czasowy (reprezentowany przez okres symulacji trwający do osiągnięcia przez kohortę 100. roku życia).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5%. W analizie wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.
- Analizę przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego oraz łącznej płatnika publicznego i pacjenta.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Uwzględniono koszt podania leku oraz diagnostyki i monitorowania w ramach proponowanego programu lekowego. Koszty te oszacowano na podstawie obowiązujących zarządzeń Prezesa NFZ oraz wyceny kosztów innych programach lekowych.
- Dla każdego stanu zdrowia określono koszty leczenia powikłań występujących w danym stanie. Koszty te oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ, zarządzeń Prezesa NFZ, odnalezionych publikacji oraz założeń własnych.
- Sposób postępowania z pacjentami z populacji docelowej określono w oparciu o zapisy proponowanego programu lekowego dla leku Fabrazyme®.

- W ramach analizy nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej podwyższone ryzyko zaobserwowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie agalzydazy beta niż placebo – zdarzenia te obejmowały w większości reakcje związane z infuzją o łagodnym i przemijającym charakterze. Występujące zdarzenia rzadko były przyczyną przerwania terapii i tylko w pojedynczych przypadkach uznawano je za ciężkie.
- Do modelowania prawdopodobieństw wystąpienia pierwszego i drugiego powikłania zastosowano model regresji logistycznej wyznaczony w Rombach 2013b i co za tym idzie efektywność interwencji w analizie podstawowej w zakresie redukcji ryzyka ciężkich powikłań. W analizie wrażliwości testowano redukcje ryzyka na podstawie badania randomizowanego Banikazemi 2007. W powyższym zawarte jest założenie, że agalzydaza beta i agalzydaza alfa nie różnią się pod względem redukcji ryzyka powikłań.
- W przeciwieństwie do oryginalnego modelu Rombach 2013a, w celu zróżnicowania prawdopodobieństw wystąpienia powikłań w czasie wykorzystano wyprowadzony model regresji logistycznej. Tym samym uwzględniono uwagi NICE dotyczące oryginalnego modelu [20]. Zmiana ryzyka w oparciu o współczynniki OR naliczana jest w stosunku do bazowego prawdopodobieństwa dla kobiety nieleczonej.
- Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w modelu korygowane jest o prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej w zależności od wieku i płci chorego.
- Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Arends 2017 oraz Miners 2002.
- Przyjęto dodatkową przewagę interwencji w zakresie jakości życia podczas pierwszych objawów ChF na podstawie publikacji Żuraw 2011. W analizie wrażliwości przetestowano różne wartości na podstawie literatury oraz scenariusz zakładający brak przewagi.
- W przypadku wystąpienia ESRD rozpatrzono dwie możliwe drogi leczenia: dializoterapię i transplantację nerki. Transplantacja nerki może odbyć się w trybie *pre-emptive* oraz po wcześniejszej dializoterapii. W modelu założono, że transplantacja nerki wykonana jest ze 100% skutecznością, tzn. pacjenci do końca życia nie przechodzą już do stanu ze schyłkową niewydolnością nerki. Pacjenci tacy przemieszczają się w stanach modelu, w których uwzględniono transplantację nerki w historii choroby.

## 4.2. Zasada działania

Model skonstruowano jako kohortowy model Markowa z cyklem o długości 1 roku i horyzontem dożywotnim (symulacja trwa do osiągnięcia przez kohortę 100. roku życia).

Symulacja modelu rozpoczyna się przez przypisanie grupy pacjentów do konkretnego stadium zaawansowania ChF. Następnie w każdym cyklu modelu zgodnie z odpowiednimi wartościami

prawdopodobieństw, obliczonymi na podstawie dostępnych danych, pacjenci pozostają w tym samym stanie lub przechodzą do kolejnych stanów w modelu.

Typowy przebieg choroby pacjenta rozpoczyna się w stanie bez objawów, po czym występują pierwsze objawy takie jak akroparestezje oraz upośledzenie narządów (niewydolność nerek, przerost lewej komory serca, zmiany w istocie białej). W kolejnym etapie choroby następują powikłania i dalsze uszkodzenia lub skutki niewydolności narządów (schyłkowa niewydolność nerek, udar mózgu, powikłania krążenia). W ostatnim etapie choroby powikłania kumulują się poprzez rozwój kolejnych powikłań. Zgodnie ze strukturą modelu przyjęto, że rozwój powikłań odbywa się stopniowo – maksymalnie jedno nowe powikłanie przy przejściu do kolejnego stanu: pacjenci ze stanu z jednym powikłaniem mogą przejść do stanu z dwoma powikłaniami, z którego mogą dalej przejść do stanu z trzema powikłaniami (jest to najcięższy stan). W modelu uwzględniono występowanie następujących powikłań: schyłkowa niewydolność nerek powikłania sercowo-naczyniowe, udar mózgu. W ramach powikłań sercowo-naczyniowych zostały wyróżnione:

- migotanie przedsionków,
- zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji,
- wszczepienie rozrusznika lub kardiowertera-defibrylatora (ICD) serca,
- zator serca wymagający hospitalizacji,
- zawał mięśnia sercowego,
- przezskórna interwencja wieńcowa,
- pomostowanie tętnicy wieńcowej.

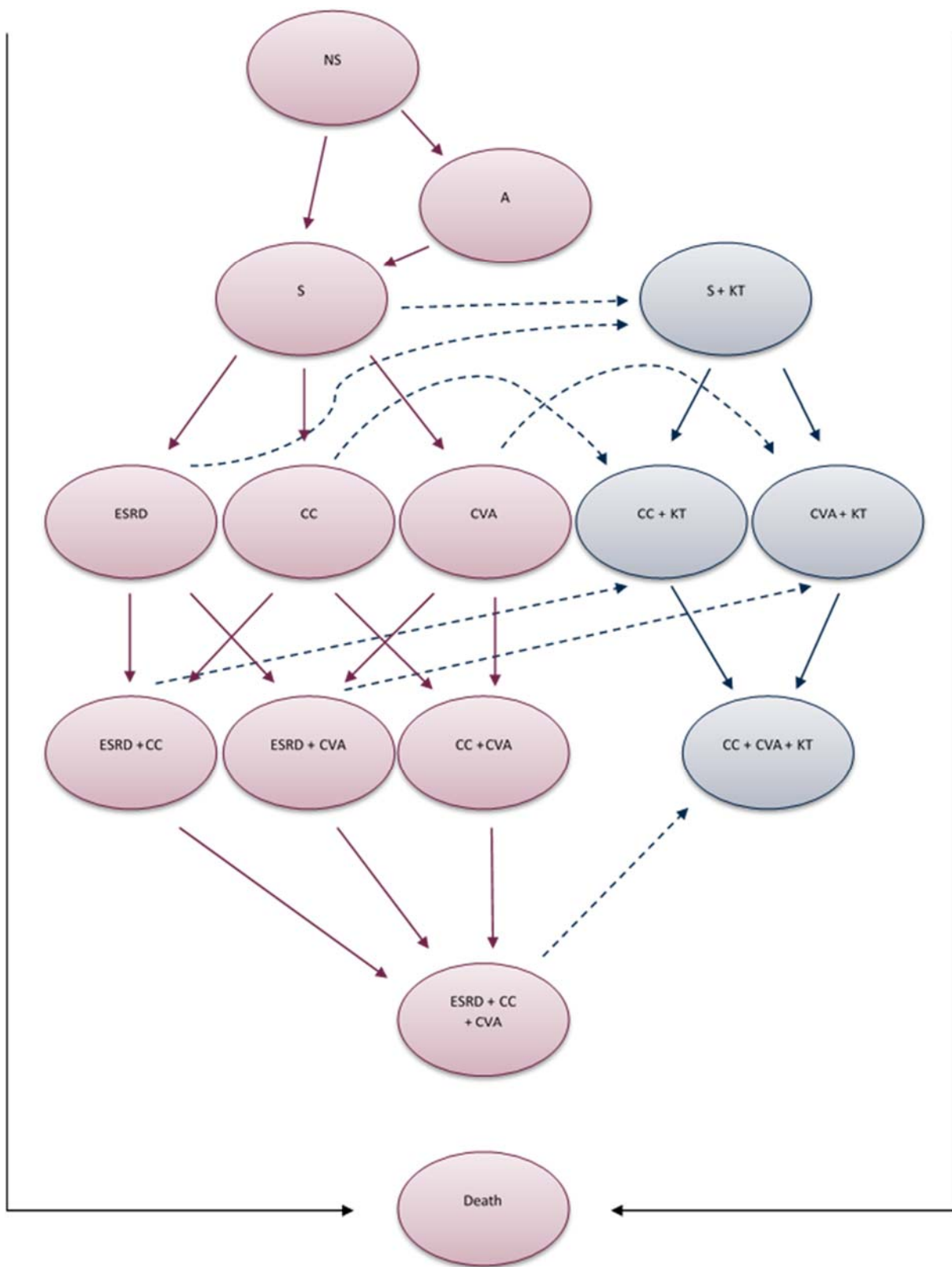
W przypadku wystąpienia ESRD rozpatrzono dwie możliwe drogi leczenia: dializoterapię i transplantację nerki. Transplantacja nerki może odbyć się w trybie *pre-emptive*, tzw. wyprzedzająca transplantacja przed otrzymaniem dializoterapii oraz po wcześniejszej dializoterapii. W modelu założono, że transplantacja nerki wykonana jest ze 100% skutecznością, tzn. pacjenci do końca życia nie przechodzą już do stanu ze schyłkową niewydolnością nerki. Pacjenci tacy przemieszczają się w stanach modelu, w których uwzględniono transplantację nerki w historii choroby. Podsumowując powyższe w modelu uwzględnione są następujące stany:

- stan bezobjawowy,
- akroparestezje,
- objawy: CKD 1–4, LVH lub WML oraz LVH lub WML oraz KT,
- 1 powikłanie (ESRD, CC, CVA) lub 1 powikłanie z historią transplantacji nerki (CVA+KT, CC+KT),
- 2 powikłania (ESRD + CC, ESRD + CVA, CVA + CC) lub 2 powikłania z historią transplantacji nerki (KT + CC + CVA),
- 3 powikłania (ESRD + CC + CVA),
- zgon.

Dla każdego stanu możliwe jest pozostanie w danym stanie oraz z każdego stanu możliwe jest przejście do stanu zgon. Schemat struktury modelu przedstawiono na diagramie poniżej (Rysunek 2).

Na diagramie dla większej czytelności nie uwzględniono pozostania w danym stanie, a przejście do stanu zgon przedstawiono za pomocą strzałek okalających cały schemat. Stany w kolorze różowym przedstawiają symulację przebiegu choroby pacjenta, który nie otrzymał przeszczepu nerki, natomiast stany w kolorze niebieskim przedstawiają przebieg życia pacjenta z historią transplantacji, dodatkowo przejścia zaznaczone przerywaną linią obrazują moment wykonania transplantacji.

Rysunek 2.  
Schemat struktury modelu



NS – brak objawów, A – akroparestezje, S – objawy: przewlekła niewydolność nerek stopnia 1–4, przerost lewej komory serca lub zmiany w istocie białej. Dla każdego stanu możliwe jest pozostanie w danym stanie oraz z każdego stanu można przejść do stanu zgon.



Schemat modelu jest identyczny dla obu ocenianych ramion (ERT oraz brak ERT) oraz płci, jednak z uwagi na różnice w prawdopodobieństwach przejścia każda z czterech grup modelowana jest osobno (mężczyźni z ERT, kobiety z ERT, mężczyźni bez ERT oraz kobiety bez ERT).

Prawdopodobieństwa przejścia do momentu osiągnięcia stanu z objawami są zaczerpnięte bezpośrednio z modelu Rombach 2013a [1]; różnią się względem płci, natomiast są niezależne od stosowanej terapii.

Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego powikłania (z wyłączeniem zgonu), jak i drugiego powikłania obliczane jest w każdym cyklu w zależności od płci, wieku kohorty oraz czasu trwania ERT w odniesieniu do prawdopodobieństwa kobiety bez ERT na podstawie modelu ryzyka przedstawionego wcześniej (rozdz. 3.2).

Wszystkie prawdopodobieństwa zgonu korygowane są o dane GUS w zakresie tablic trwania życia [38], przyjmując skorygowane prawdopodobieństwo jako wartość maksymalną z odpowiedniego prawdopodobieństwa dla wieku oraz płci z tablic trwania życia oraz z wartości oszacowanej na podstawie modelu Rombach 2013a [1] (również dostosowanej do płci i wieku, jeśli występuje takie zróżnicowanie). W przypadku braku określonego prawdopodobieństwa zgonu dla danego stanu (zgodnie z założeniami Rombach 2013a [1]) przyjęto wartość z tablic trwania życia.

W przypadku pierwszego przejścia do stanu ze schyłkową niewydolnością nerki oszacowane prawdopodobieństwo wystąpienia powikłania rozdzielane jest odsetkiem transplantacji w trybie *pre-emptive* na prawdopodobieństwo przejścia do stanu po transplantacji (KT, + KT) oraz stanu ze schyłkową niewydolnością nerki leczoną dializoterapią (ESRD, ESRD +). Podobnie, prawdopodobieństwo pozostania w stanie ze schyłkową niewydolnością nerki leczoną dializoterapią (ESRD, ESRD +) rozdzielane jest odsetkiem transplantacji (wykonywanych po uprzedniej dializoterapii) na prawdopodobieństwo przejścia do stanu po transplantacji (KT, + KT) oraz stanu ze schyłkową niewydolnością nerki leczoną dializoterapią (ESRD, ESRD +).

Na potrzeby uwzględnienia przeszczepu nerki przyjęto upraszczające założenie, że ten sam odsetek transplantacji wyprzedzających, jak i odsetek transplantacji po uprzedniej dializoterapii odpowiada prawdopodobieństwu dializoterapii niezależnie od wieku i stanu pacjenta (za wyjątkiem rozróżnienia na stan przed dializoterapią i po dializoterapii). Ponadto przyjęto, że przeszczepiony narząd jest dożywno trwały i sprawny (pacjent nie cierpi na niewydolność nerki oraz nie wymaga kolejnych przeszczepów).

Chociaż formalnie nie wyróżniono jako odrębnych stanów, w modelu na potrzeby naliczania kosztów (podzielonych na koszty pierwszego roku oraz kosztu w kolejnych latach), występuje podział w obrębie stanów związanych z powikłaniami na pacjentów znajdujących się w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia (udar, powikłania sercowe, transplantacja) oraz w kolejnych latach po zdarzeniu. Przykładowo na odsetek pacjentów znajdujących się w stanie CVA składa się odsetek pacjentów przechodzących ze stanu z objawami (wystąpienie udaru) oraz odsetek pacjentów

pozostających w stanie CVA (pacjenci z historią udaru). W przypadku przejścia do stanu CC + CVA możliwe jest przejście ze stanu CC (wystąpienie udaru) ze stanu CVA (wystąpienie powikłań sercowych) lub ze stanu CC + CVA (historia obu powikłań). Analogiczna zasada dotyczy pozostałych powikłań.

Poniżej przedstawiono sposób wykorzystania prawdopodobieństw zawartych w Tabeli 30. w postaci macierzy przejścia (Tabela 99).

Tabela 99.  
Macierz przejścia modelu

	NS	A	S	S + KT	ESRD	CC	CVA	KT + C C	KT + CVA	ESRD + C C	ESRD+CVA	CC + C VA	KT + CC + CVA	ESRD + CC + CVA	D
NS	$\Sigma'$	$p_{NS>A}$	$p_{NS>S}$												*
A		$\Sigma'$	$p_{A>S}$												*
S			$\Sigma'$	$p_{S>ESRD}^t \cdot p_{KT,B}$	$p_{S>ESRD}^t \cdot p'_{KT,B}$	$p_{S>CC}^t$	$p_{S>CVA}^t$								*
S + KT				$\Sigma'$				$p_{S>CC}^t$	$p_{S>CVA}^t$						*
ESRD				$\Sigma' \cdot p'_{KT,A}$	$\Sigma' \cdot p'_{KT,A}$					$p_{ESRD>CC}^t$	$p_{ESRD>CVA}^t$				*
CC						$\Sigma'$		$p_{CC>ESRD}^t$		$p_{CC>E}^t \cdot p'_{KT,B}$		$p_{CC>CVA}^t$			*
CVA							$\Sigma'$	$p_{CVA>ESRD}^t \cdot p_{KT,B}$		$p_{CVA>ESRD}^t \cdot p'_{KT,B}$	$p_{CVA>CC}^t$				*
KT + CC								$\Sigma'$					$p_{CC>CVA}^t$		*
KT + CVA									$\Sigma'$				$p_{CVA>CC}^t$		*
ESRD + C C								$\Sigma' \cdot p_{KT,A}$		$\Sigma' \cdot p'_{KT,A}$				$p_{2C>3C}$	*
ESRD + C VA									$\Sigma' \cdot p_{KT,A}$		$\Sigma' \cdot p'_{KT,A}$			$p_{2C>3C}$	*
CC + CVA												$\Sigma'$		$p_{2C>3C}$	*
KT + CC + CVA													$\Sigma'$		*
ESRD + C C + CVA													$\Sigma' \cdot p_{KT,A}$	$\Sigma' \cdot p'_{KT,A}$	*
D															1

NS – brak objawów, S – objawy, A – akroparestezie, D – zgon  $x'$  oznacza  $1 - x$ ,  $\Sigma'$  oznacza sumę pozostałych wartości w danym wierszu – w przypadku dwóch wystąpień takiego symbolu w wierszu należy go rozumieć jako sumę pozostałych wartości nie zawierających takiego symbolu, \*przedstawione w Tabela 30, pusta komórka oznacza zerowe prawdopodobieństwo.

### 4.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, za pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 100).

**Tabela 100.**  
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
<b>Description</b>	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
<b>Diagram</b>	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
<b>Settings</b>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
<b>Parameters</b>	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
<b>ParametersA</b>	Arkusz wyświetlający bieżące wartości zmiennych przedstawionych w postaci tabel, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
<b>Cost</b>	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
<b>Efficacy &amp; HRQOL</b>	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia, prawdopodobieństw i parametrów różnicujących interwencje (współczynnik OR, HR dla ryzyka pow kłań)
<b>Population</b>	Zestawienie danych źródłowych o charakterystyce populacji docelowej.
<b>Deterministic Results</b>	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
<b>PSA Results</b>	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
<b>Detailed Results</b>	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.
<b>Validation</b>	Arkusz zawierający wyniki modelu w zakresie wybranych efektów zdrowotnych oraz dane porównawcze z zewnętrznych źródeł
<b>TREATED_male</b>	Arkusz obliczeniowy dla kohorty mężczyzn leczonych ERT
<b>TREATED_female</b>	Arkusz obliczeniowy dla kohorty kobiet leczonych ERT
<b>UNTREATED_male</b>	Arkusz obliczeniowy dla kohorty mężczyzn nie leczonych ERT
<b>UNTREATED_female</b>	Arkusz obliczeniowy dla kohorty kobiet nie leczonych ERT

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 5 sekcji, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *General Settings* – umożliwia ustalenie ogólnych opcji modelu: liczby symulacji PSA, sposobu losowania próbki (niepowtarzalna lub w oparciu o ziarno), ustawienia krzywych opłacalności CEAC, wartość proggu opłacalności, horyzontu czasowego oraz stóp dyskontowych.

- *Cohort settings* – umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie rozkładu płci oraz z podziałem na płeć: wieku rozpoczęcia leczenia (modelowania) oraz początkowego rozkładu kohorty.
- *Utility settings* – umożliwia wybór sposobu modelowania użyteczności wyróżnionych w analizie stanów zdrowia.
- *Complications modelling settings* – umożliwia zmianę wartości i założeń związanych z modelowaniem wystąpienia powikłań w następującym zakresie:
  - źródła oszacowań dla prawdopodobieństw wystąpienia pierwszego udaru (Rombach 2013a, Sims 2009, Ortiz 2009);
  - prawdopodobieństwa transplantacji po oraz przed otrzymaniem dializ;
  - wyboru pomiędzy modelowaniem redukcji ryzyka powikłań ze względu na leczenie ERT na podstawie OR (Rombach 2013b) lub HR (Banikazemi 2007) – w przypadku tego drugiego także zmiany wartości HR;
  - wartości współczynników OR związanych z modyfikacją ryzyka wystąpienia pierwszego oraz drugiego powikłania ze względu na: wiek, płeć, czas trwania terapii ERT;
  - maksymalny wpływ czasu trwania terapii ERT na redukcję ryzyka wystąpienia powikłań (dot. modelu proporcjonalnych szans);
  - uwzględnienia ERT w historii leczenia (liczba lat) – opcja uwzględniona na potrzeby analizy wpływu na budżet (zastosowanie opisane w AWB).

## 5. WYNIKI

### 5.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 18,84 QALY dla preparatu Fabrazyme® oraz 13,64 QALY dla braku leczenia. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy preparatem Fabrazyme® a brakiem leczenia wynosi 5,20 QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano Fabrazyme® wynosi 21,30 lat, a w przypadku braku leczenia – 20,49 lat. Różnica wynosi 0,81 roku (Tabela 101).

Tabela 101.  
Wyniki oceny klinicznej

Efekt	Fabrazyme® [CI 95%]	Brak ERT [CI 95%]	Fabrazyme® vs. brak ERT [CI 95%]
QALY	18,84 [16,60, 20,16]	13,64 [10,69, 15,12]	5,20 [3,97, 6,88]
LY	21,30 [19,97, 22,44]	20,49 [17,34, 22,03]	0,81 [0,03, 3,77]

### 5.2. Wyniki ekonomiczne

#### 5.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted content]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[Redacted content]

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

[Redacted content]

### 5.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

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

[Redacted text]

### 5.2.3. Analiza minimalizacji kosztów

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### 5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

#### 5.3.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

### 5.3.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

## 6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 120.  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym (nazwany zakres)
H	Horyzont czasowy (100)	5	Rozdz. 2.6	Settings_TimeHorizonOpt
D	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.10	Settings_DiscountRate_Costs Settings_DiscountRate_Outcomes
A	Wiek włączenia pacjentów do leczenia	8 lat kobiety i mężczyźni	Rozdz. 3.1	Settings_MalesAgeOpt, Settings_FemalesAgeOpt
HR1	Skuteczność na podstawie OR z Rombach 2013b	Skuteczność na podstawie HR z Ban kazemi 2007, HR=0,39	Rozdz. 3.2	Settings_ORHROpt, Settings_HROpt
HR2		Skuteczność na podstawie HR z Ban kazemi 2007, HR=0,57		
T1	Odsetek transplantacji wyprzedzających 0,66%, odsetek transplantacji po wcześniejszej dializoterapii 8,49%	Odsetek transplantacji wyprzedzających 0% odsetek transplantacji po wcześniejszej dializoterapii 0%	Rozdz. 3.3	Settings_PKidenyTransplantOpt, Settings_PKidenyTransplantBeforeOpt
T2		Odsetek transplantacji wyprzedzających 100%		
T3		Odsetek transplantacji wyprzedzających 0% odsetek transplantacji po wcześniejszej dializoterapii 100%		
P1	Prawdopodobieństwo drugiego powikłania niezależne od wieku i płci	Prawdopodobieństwo drugiego powikłania zależne od wieku i płci (współczynniki OR na podstawie Rombach 2013b)	Rozdz. 3.2	Settings_LogisticRegressionC2Opt

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności	Opcja w arkuszu kalkulacyjnym (nazwany zakres)
P2		Prawdopodobieństwa wystąpienia udaru na podstawie Sims 2009		
P3	Prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań na podstawie Rombach 2013a, 2013b	Prawdopodobieństwa schyłkowej niewydolności nerek oraz prawdopodobieństwa zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od schyłkowej niewydolności nerek na podstawie Ortiz 2009	Rozdz. 3.3	Settings_Prob_Opt
R	Redukcja ryzyka powikłań ze względu na czas terapii ERT na podstawie Rombach 2013b	Redukcja ryzyka powikłań ze względu na czas terapii ERT ograniczona do 11 lat (przy dłuższej terapii brak dalszej redukcji)	Rozdz. 3.2	Settings_treatmenteffectOpt
U_ERT1	Przewaga w zakresie jakości życia w stanie z akroparestezjami i objawami dot. narządów dla kobiet i mężczyzn na podstawie Żuraw 2011 (0,22)	Wartości na podstawie Hoffmann 2006: 0,2 dla mężczyzn, 0,09 dla kobiet	Rozdz. 3.4	Settings_MalesUDecrOpt, Settings_FemalesUDecrOpt
U_ERT2		Wartości na podstawie Hoffmann 2005 / Beck 2004: 0,10 dla mężczyzn i kobiet		
U_ERT3		Brak przewagi u mężczyzn i kobiet (wartość 0)		
U1	Wartości użyteczności dla stanów modelu na podstawie Arends 2017 i Miners 2002	Wartości użyteczności dla stanów modelu na podstawie wyłącznie Arends 2017	Rozdz. 3.4	Settings_utilitiesOpt
U2		Wartości użyteczności dla stanów modelu na podstawie wyłącznie Rombach 2013a		
M	Koszt monitorowania leczenia agalzydazą beta na podstawie innych programów lekowych ( )	Koszt monitorowania leczenia agalzydazą beta na podstawie bezpośredniej wyceny świadczeń ( )	Rozdz. 3.5.2	Settings_CMonitoring

## 6.2. Wyniki

W niniejszym rozdziale znajduje się tabelaryczne zestawienie wyników przeprowadzonej analizy wrażliwości. Omówienie wyników analizy wrażliwości zostało przeprowadzone w ramach podsumowania wszystkich wyników analizy (rozdz. 8).

### 6.2.1. Perspektywa płatnika publicznego

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

T	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3						Kategoria 4	
	W1	W2	W3	W1	W2	W3	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]





T	K			K			K						K		
	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	

6.2.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjenta

[Redacted text]

[Redacted text]



T	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3						Kategoria 4	
	W1	W2	W3	W1	W2	W3	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1



T	Kategoria 1			Kategoria 2			Kategoria 3						Kategoria 4	
	Wzrost	Waga	CIężar ciała	Wzrost	Waga	CIężar ciała	Wzrost	Waga	CIężar ciała	Wzrost	Waga	CIężar ciała	Wzrost	Waga
1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
2	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
3	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
4	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
5	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
6	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
7	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
8	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
9	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70
10	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70	24,1	170	70

[Redacted text block]

## 7. WALIDACJA

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 7.2. Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia analizy konwergencji przeszukano w sposób systematyczny bazę PubMed (w tym Medline) pod kątem odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

Odnaleziono publikacje Connock 2006 [62], Rombach 2013a [1] oraz analizę ekonomiczną leku Galafold® ocenianą w ramach NICE [20]. Analiza ekonomiczna leku Galafold® oraz niniejsza analiza ekonomiczna oparte są w dużej mierze o model zaprezentowany w artykule Rombach 2013a [1].

W niniejszej analizie zmodyfikowano m.in. następujące założenia oraz dane wejściowe analizy Rombach 2013a:

- rozpoczęcie modelowania w niniejszej analizie rozpoczyna się w wieku włączenia do leczenia (█  
█), natomiast w analizie Rombach 2013a w momencie narodzin w stanie bez objawów (co za tym idzie przyjęto również odmienny początkowy rozkład kohorty),

█  
█

- sposób modelowania prawdopodobieństw powikłań: w Rombach 2013a stałe w czasie, w niniejszej analizie zmienne w czasie,
- śmiertelność naturalną w niniejszej analizie przyjęto na podstawie polskich danych GUS, natomiast w Rombach 2013a na podstawie danych holenderskich,
- w niniejszej analizie uwzględniono transplantacje nerki wyprzedzające oraz po wcześniejszej dializoterapii, z uwzględnieniem danych polskich, w analizie Rombach 2013a nie występował

podział na transplantacje w zależności od wcześniejszej dializoterapii, ponadto nie został podany odsetek wykonywania transplantacji wykorzystany w modelowaniu,

- w niniejszej analizie zastosowano odmienny zestaw użyteczności (Arends 2017 / Miners 2002) oraz dodatkową korzyść w zakresie jakości życia wynikającą ze stosowania terapii ERT (na podstawie Żuraw 2011), natomiast w Rombach 2013a założono identyczne użyteczności dla pacjentów leczonych i nieleczonych w każdym stanie zdrowia zaś użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z własnych danych (Rombach 2013a).

Mając na uwadze powyższe nie jest możliwe pełne odtworzenie wyników Rombach 2013a. Poniżej jednak wygenerowano wyniki w modelu przy uwzględnieniu: 0% stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych, rozpoczęcia modelowania w wieku 0 lat oraz przy 100% pacjentów rozpoczynających w stanie bez objawów, równego rozkładu płci (50%/50%), identycznych jak w Rombach 2013a wartości prawdopodobieństw rozwoju powikłań, identycznego zestawu użyteczności, z zastosowaniem braku różnic pomiędzy pacjentami nieleczonymi a leczonymi. Przy zastosowaniu powyższych zamian oraz zachowaniu pozostałych wartości i założeń analizy otrzymano następujące wyniki (Tabela 125).

**Tabela 125.**  
**Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Rombach 2013a**

Interwencja	Kategoria	Rombach 2013a	Różnica ERT vs brak ERT	Wyniki modelu	Różnica ERT vs brak ERT
ERT	QALY	50,2	1,6	55,66	2,35
Brak ERT		48,6		53,30	

Różnica w QALY w Rombach 2013a wyniosła 1,6, natomiast na podstawie modelu wyniosła 2,35. Rozbieżność w granicach 1 QALY może być spowodowana odmiennymi wartościami prawdopodobieństw zgonu z przyczyn naturalnych lub odmiennym odsetkami transplantacji nerki zastosowanymi w niniejszym modelu.

Publikacja Connock 2006 jest analizą ekonomiczną porównującą leczenie ERT (agalzydaza alfa lub agalzydaza beta) oraz standardowe leczenie podtrzymujące u mężczyzn od momentu narodzin. Wartość stóp dyskontowych przyjęto zgodnie z tą publikacją tj. na poziomie 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych, natomiast analizę rozpoczęto przy założeniu wieku początkowego 0 lat (moment narodzin).



**Tabela 126.**  
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami Connock 2006

Źródło	Interwencja	Horyzont czasowy	Odsetek mężczyzn	Dyskontowanie	Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia analizy	Kategoria	Wynik	Różnica
Connock 2006	ERT	dożywotni	100%	3,5% efekty zdrowotne	0 lat	QALY	24,76	10,07
	Brak ERT						14,69	
Model	ERT				0 lat		23,28	5,18
	Brak ERT						18,10	

W ramach niniejszej analizy otrzymano mniej korzystne wyniki, pomimo że ustalenie wieku początkowego równego 0 lat, powoduje przeszacowanie efektów zdrowotnych ze względu na konstrukcję modelu (wiek rozpoczęcia modelowania równy jest wieku rozpoczęcia leczenia w ramieniu ERT – nie jest możliwe rozpoczęcie leczenia Fabrazyme® w momencie narodzin). Powyższe wyniki wskazują na bardziej konserwatywne podejście zastosowane w niniejszej analizie.

W ramach analizy ekonomicznej leku substancji migalastat ocenianej przez NICE, wykorzystano model Rombach 2013a modyfikując niektóre założenia i parametry wejściowe. Celem porównania przyjęto wartości prawdopodobieństw powikłań bezpośrednio na podstawie Rombach 2013, zmieniono wiek rozpoczęcia leczenia na 48 lat oraz rozkład kohorty zgodny z analizą dla migalastat (akroparestezje 14%, objawy 63,2%, powikłania sercowe 21,1% oraz udar 1,8%), wyzerowano prawdopodobieństwo transplantacji (nieuwzględnione w analizie dla migalastat) oraz ustalono równy rozkład płci (50%/50%). W tabeli poniżej zestawiono wyniki otrzymane w ramach publikacji oraz modelu z zastosowaniem powyższych zmian (Tabela 127).

**Tabela 127.**  
Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami NICE Migalastat

Interwencja	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia analizy	Kategoria	Migalastat NICE	Wyniki modelu
ERT	dożywotni	3,5% efekty zdrowotne	40 lat	QALY	13,36	13,41

Otrzymane wyniki różnią się nieznacznie.

### 7.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej odszukano niesystematycznie następujące badania obserwacyjne: Waldek 2009 [63], Sims 2009 [42] oraz Ortiz 2009 [43]. W ramach publikacji Waldek 2009 przeanalizowano m.in. oczekiwane przeżycie u pacjentów z ChF na podstawie danych

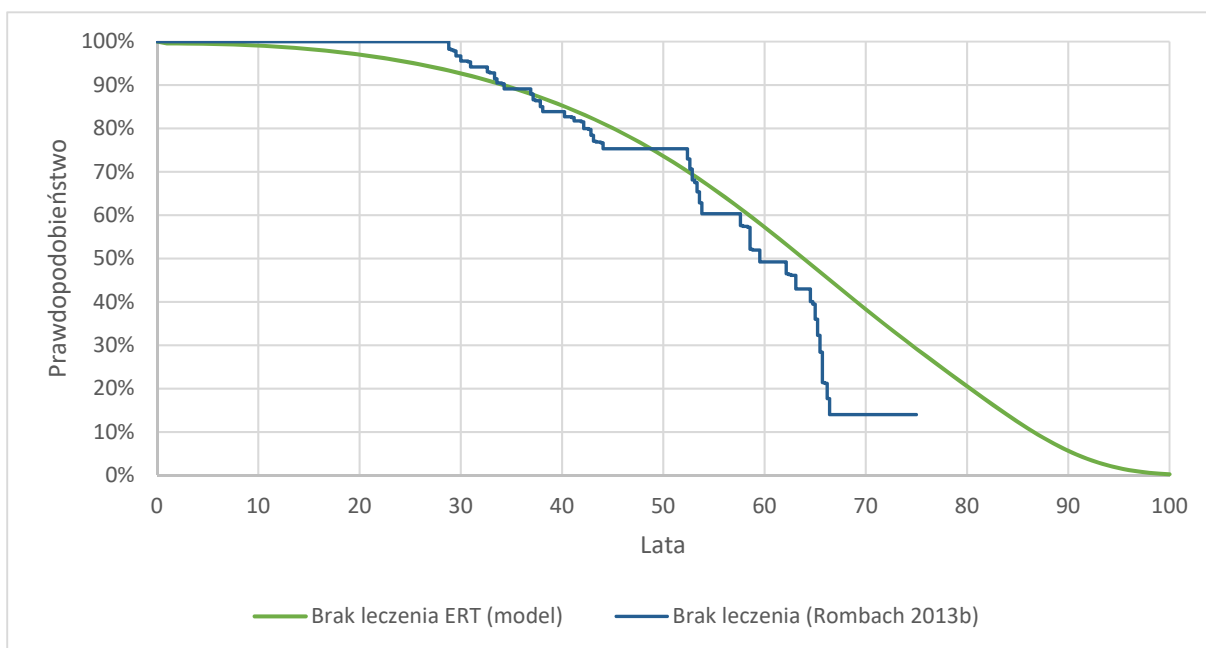
rejestry *Fabry Registry*. Uwzględniono dane historyczne 75 zmarłych mężczyzn oraz 12 zmarłych kobiet, z czego 61/75 mężczyzn oraz 5/12 kobiet otrzymało w ciągu życia terapię ERT. Pacjenci ci ponadto zostali porównani pod względem charakterystyk z pacjentami żyjącymi (1347 mężczyzn oraz 1414 kobiet). W wyniku porównania ustalono, że pacjenci zmarli zostali zdiagnozowani na ChF znacznie później od pacjentów żyjących – mediana wieku w momencie diagnozy: 39,8 vs 24,4 mężczyźni oraz 55,4 vs 32,7 kobiety. Oczekiwany czas przeżycia w momencie narodzin wyniósł 58,2 lat dla mężczyzn oraz 75,4 lat w przypadku kobiet. Oszacowano również oczekiwane przeżycie w kolejnych latach życia, które przedstawiono w postaci wykresu. Dane z wykresu zostały sczytane za pomocą oprogramowania *CurveSnap* v1.1 i wprowadzone do modelu, aby umożliwić porównanie przeżycia generowanego przez model oraz na podstawie publikacji Waldek 2009 w zależności od wieku rozpoczęcia analizy. W badaniu Waldek 2009 podano również wiek w momencie wystąpienia udaru mózgu. Badania Sims 2009 oraz Ortiz 2009 opisano w rozdziale 3.3. Wyniki badań porównano z wynikami zdrowotnymi niniejszego modelu.

### **Rombach 2013b**

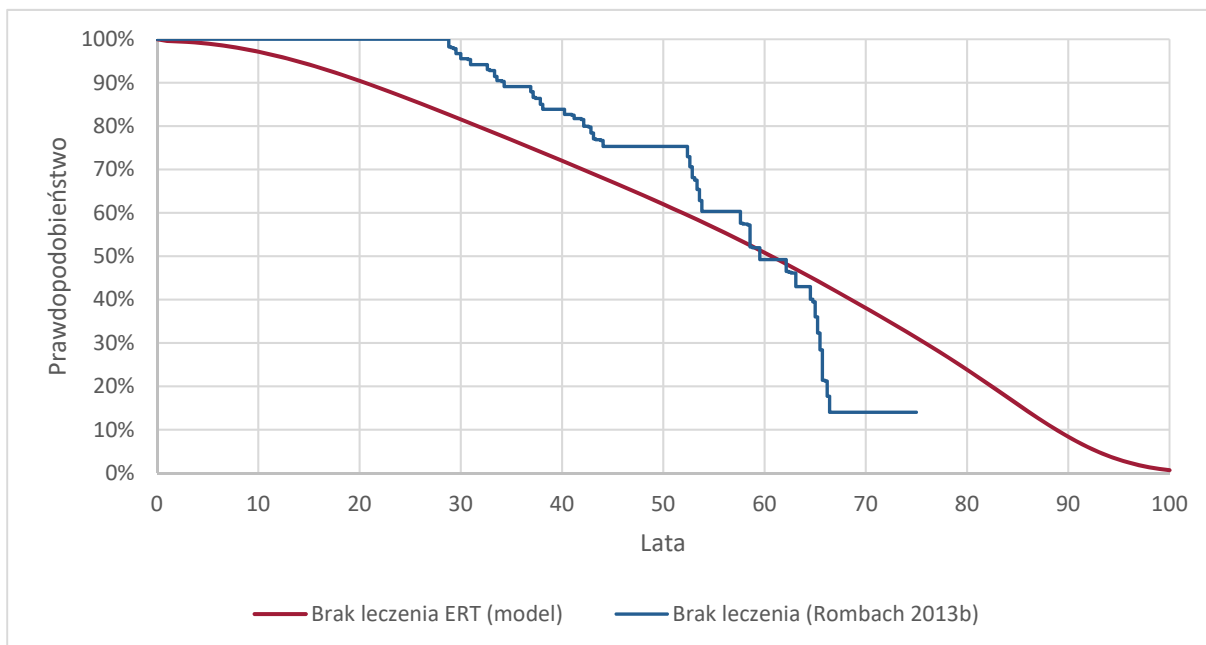
Walidacji poddano również założenia dotyczące modelowania prawdopodobieństw wystąpienia powikłań w celu zbadania czy model odtwarza wyniki źródłowej publikacji Rombach 2013b.

Czas do wystąpienia pierwszego powikłania w publikacji Rombach 2013b przedstawiony został w postaci wykresu krzywej Kaplana-Meiera. Dane z wykresu dotyczącego populacji nieleczzonej ERT zostały sczytane za pomocą oprogramowania *CurveSnap* v1.1 i wprowadzone do modelu, aby umożliwić porównanie z wynikami generowanymi przez model. Uwzględniono tylko kohortę nieleczoną, ponieważ niezależnie od wieku rozpoczęcia leczenia przewidywany czas wystąpienia powikłań pozostaje ten sam. Na podstawie symulacji modelu od początku życia pacjenta (100% rozpoczyna w stanie bez objawów) oszacowano krzywą – czas do wystąpienia pierwszego powikłania jako sumaryczny odsetek pacjentów pozostający w stanach poprzedzających wystąpienie powikłania (brak objawów, akroparestezje oraz objawy). Następnie uśredniono krzywe uzyskane dla kobiet i mężczyzn rozkładem płci wynikającym z Rombach 2013b. Poniżej zestawiono na wykresach oszacowanie wynikające z założeń przyjętych w analizie podstawowej (Wykres 22) oraz oryginalne podejście zastosowane w Rombach 2013a, tj. prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań stałe w czasie (Wykres 23).

**Wykres 22.**  
**Porównanie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania: analiza podstawowa oraz dane z Rombach 2013b**



**Wykres 23.**  
**Porównanie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania: prawdopodobieństwa stałe w czasie zgodnie z oryginalnymi założeniami modelu Rombach 2013a oraz dane z Rombach 2013b**



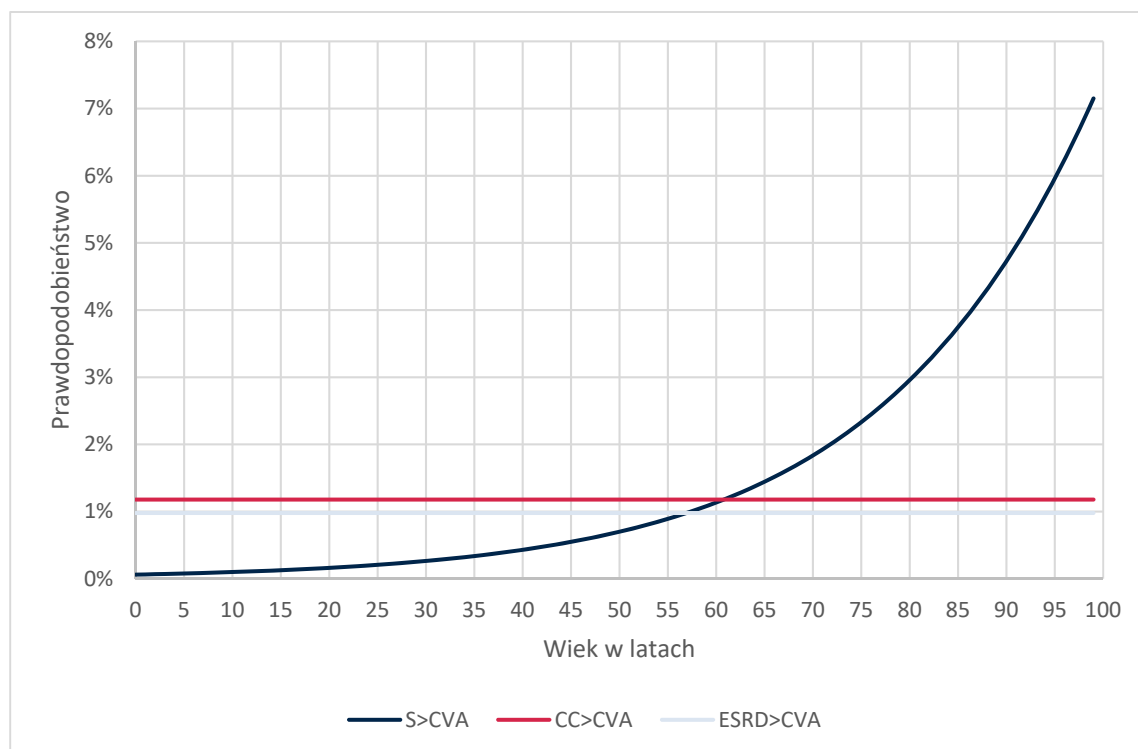
Podjęcie oryginalne Rombach 2013a nieco lepiej zachowuje medianę, jednak znacznie przeszacowuje prawdopodobieństwo ciężkich powikłań we wczesnym okresie życia pacjentów,

ponieważ z krzywej Kaplana-Meiera wynika, że do 30. roku życia występują one u około 5% chorych (natomiast na powyższym wykresie około 20%).

W badaniu Rombach 2013b nie wykazano istotności statystycznej zmiany ryzyka wystąpienia drugiego powikłania ze względu na płeć i wiek pacjenta, wobec czego w niniejszej analizie przyjęto brak wpływu powyższych czynników na prawdopodobieństwo drugiego powikłania. Jednak założenie to, przy uwzględnieniu zmiennego prawdopodobieństwa pierwszego powikłania, w konsekwencji powoduje, że prawdopodobieństwo przejścia wystąpienia danego powikłania jako pierwszego powikłania przewyższa po pewnym czasie prawdopodobieństwo wystąpienia tego powikłania jako drugiego powikłania. Możliwym wyjaśnieniem braku istotności statystycznej może być niewystarczająca liczebność badanej próby w badaniu Rombach 2013b (spośród 33 pacjentów z pierwszym powikłaniem wystąpiło ono u 5 z 6 nieleczonych ERT i 9 z 27 leczonych ERT). Inna prawdopodobna przyczyna mogłaby być związana z faktem, że pierwsze powikłanie u pacjentów badanych w ramach Rombach 2013b wystąpiło stosunkowo późno, w związku z czym ryzyko w okresie pomiędzy pierwszym powikłaniem a zgonem mogło już być na wysokim poziomie, który nie uległ znaczącej zmianie wraz z czasem.

Poniżej na wykresach przedstawiono prawdopodobieństwa przejścia do stanu z udarem mózgu w kolejnych latach życia na przykładzie mężczyzn nieleczonych ERT (Wykres 24, Wykres 25).

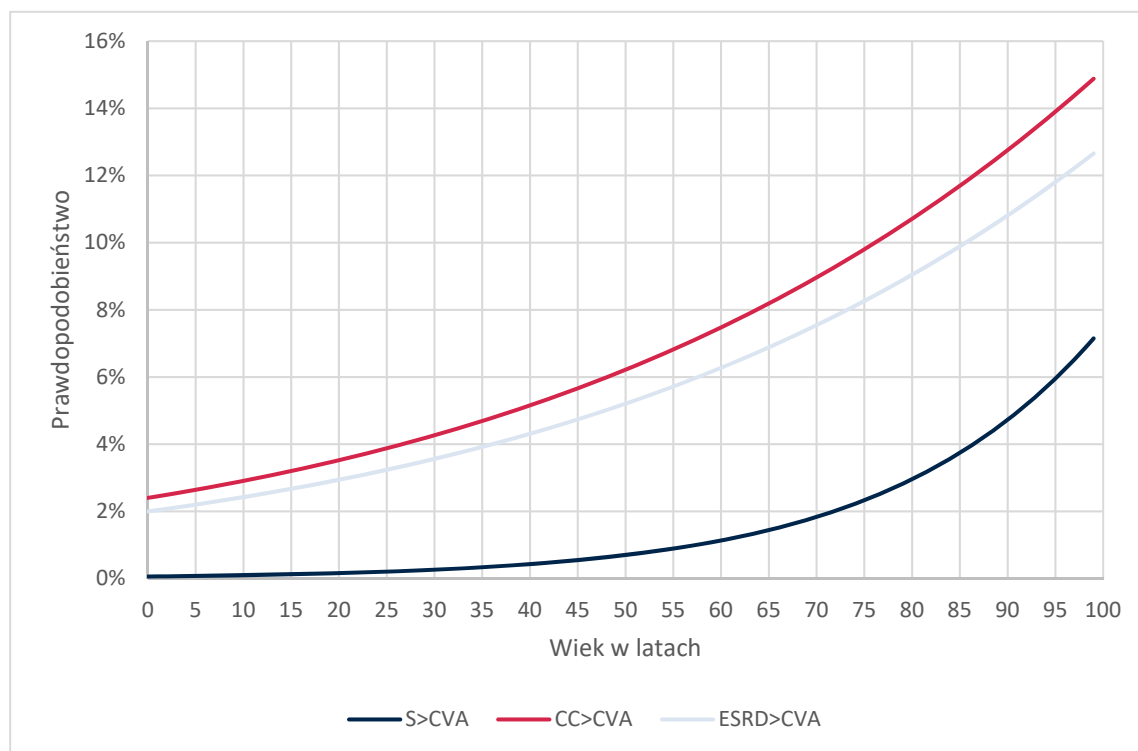
**Wykres 24.**  
**Prawdopodobieństwa przejścia związane z wystąpieniem udaru jako pierwszego i drugiego powikłania dla mężczyzn nieleczonych ERT (analiza podstawowa)**



S>CVA – wystąpienie udaru u pacjentów z objawami (CKD 1–4, WML, LVH), CC>CVA – wystąpienie udaru u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, ESRD>CVA – wystąpienie udaru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek

**Wykres 25.**

**Prawdopodobieństwa przejścia związane z wystąpieniem udaru jako pierwszego i drugiego powikłania dla mężczyzn nieleczonych ERT (scenariusz P1 – uwzględnienie zmiany ryzyka drugiego powikłania ze względu na wiek oraz płeć)**



S>CVA – wystąpienie udaru u pacjentów z objawami (CKD 1–4, WML, LVH), CC>CVA – wystąpienie udaru u pacjentów z powikłaniami sercowo-naczyniowymi, ESRD>CVA – wystąpienie udaru u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek

Powyższe wykresy pokazują, że scenariusz uwzględniający rosnące prawdopodobieństwa drugiego powikłania należy traktować jako wiarygodny. Ponadto przyjęte oszacowania dotyczące prawdopodobieństwa wystąpienia drugiego powikłania przyjęte w analizie podstawowej są konserwatywne, gdyż śmiertelność po wystąpieniu drugiego powikłania jest znacznie większa.

Poniżej przedstawiono dane z źródeł zewnętrznych dotyczące czasu do wystąpienia udaru mózgu i terapii nerkozastępczej oraz oczekiwanego przeżycia w momencie narodzin (Tabela 128).

**Tabela 128.**

**Odnajdzone dane literaturowe dotyczące wieku w momencie wystąpienia powikłań oraz oczekiwanego przeżycia**

Punkt końcowy	Mężczyźni	Kobiety	Populacja	Źródło
Udar mózgu, zdarzenie sercowe lub schyłkowa niewydolność nerek (mediana)	53,3	66	Nieleczeni ERT	Rombach 2013a, Appendix
Udar mózgu (mediana, średnia)	39, 39,8	45,7, 35,7	Nieleczeni ERT	Sims 2009
Terapia nerkozastępcza (mediana, średnia)	38, 39	38, 30	Nieleczeni ERT	Ortiz 2009
Zgon (średnia)	58,2	75,4	61/75 mężczyzn oraz 5/12 kobiet otrzymało ERT	Waldek 2009
Zgon (średnia)	73,9	81,9	Ogólna	GUS 2016

Na podstawie odnalezionych danych literaturowych można stwierdzić, że powikłania takie jak udar czy schyłkowa niewydolność nerek w przypadku braku leczenia ERT, spodziewane są w 3.–4. dekadzie życia chorego, podczas gdy w kohorcie analizowanej w ramach Rombach 2013a, 2013b czas do wystąpienia jakiegokolwiek z rozważanych powikłań był znacznie dłuższy (o około 10–20 lat). Różnica ta może być spowodowana wielkością próby badanych w Rombach 2013a, 2013b (33 pacjentów ze 100 doświadczyło pierwszego powikłania) lub odmienną praktyką postępowania z chorymi w szpitalu AMC. Badania Ortiz 2009 i Sims 2009 zostały przeprowadzone z uwzględnieniem danych z rejestru *Fabry Registry* na znacznie większej kohorcie pacjentów: 138 pacjentów z udarem mózgu w Sims 2009 oraz 213 pacjentów z terapią nerkozastępczą w badaniu Ortiz 2009.

Poniżej przedstawiono wyniki wygenerowane przez model w analizie podstawowej oraz scenariuszach analizy wrażliwości testujących alternatywne źródła oszacowań prawdopodobieństw wystąpienia powikłań, uwzględniających dane z źródeł zewnętrznych (Tabela 129).

**Tabela 129.**  
Szczegółowe wyniki zdrowotne modelu dotyczące wieku w momencie wystąpienia powikłań oraz oczekiwanego przeżycia

Scenariusz	Płeć	Udar mózgu (mediana)	Udar mózgu (średnia)	Terapia nerkozastępcza (mediana)	Terapia nerkozastępcza (średnia)	Przeżycie* (model, średnia)	
Analiza podstawowa	ERT	Mężczyźni	74,5	71,1	75,5	71,5	72,6
		Kobiety	84,5	80,7	84,5	80,8	81,4
	Brak ERT	Mężczyźni	63,5	63,6	66,5	64,4	66,6
		Kobiety	80,5	77,4	81,5	77,7	79,2
P1 (zmienne prawdopodobieństwo II powikłania)	ERT	Mężczyźni	74,5	69,6	74,5	69,8	70,6
		Kobiety	84,5	80,4	84,5	80,5	81,1
	Brak ERT	Mężczyźni	57,5	56,4	57,5	56,4	57,9
		Kobiety	78,5	75,4	78,5	75,5	76,8
P2 (Sims 2009)	ERT	Mężczyźni	60,5	57,1	74,5	69,5	70,2
		Kobiety	49,5	58,6	82,5	75,5	76,1
	Brak ERT	Mężczyźni	40,5	41,0	54,5	56,3	57,2
		Kobiety	47,5	47,5	64,5	65,1	66,1
P3 (Ortiz 2009)	ERT	Mężczyźni	75,5	71,2	55,5	55,7	71,4
		Kobiety	82,5	75,5	40,5	48,2	76,2
	Brak ERT	Mężczyźni	57,5	59,0	39,5	39,7	54,6
		Kobiety	65,5	65,9	40,5	40,9	67,7

\*Od momentu narodzin

Na podstawie otrzymanych wyników można stwierdzić, że modelowanie w oparciu o dane z publikacji Rombach 2013b implikuje dłuższe przeżycie i późniejsze występowanie powikłań niż na podstawie danych literaturowych. Oznacza to, że wyniki analizy podstawowej mogą nie doszacować obciążenie

związane z ciężkimi powikłaniami ChF (włączając w to zgony). Zakładając, że efektywność ERT, w przypadku gdyby powikłania u pacjentów nieleczonych występowały wcześniej, była nie gorsza niż dotychczas oszacowana, modelowanie w analizie podstawowej na bazie Rombach 2013b przedstawia wariant konserwatywny.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

### Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 18,84 QALY dla Fabrazyme® oraz 13,64 QALY dla braku ERT. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy Fabrazyme® a brakiem ERT wynosi 5,2 QALY. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano Fabrazyme® wynosi 21,3 lat, a w przypadku braku ERT – 20,49 lat. Różnica wynosi 0,81 roku na korzyść Fabrazyme®.

### Podsumowanie oceny ekonomicznej

#### *Perspektywa płatnika publicznego*

[Redacted content]



**Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta**

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

**Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

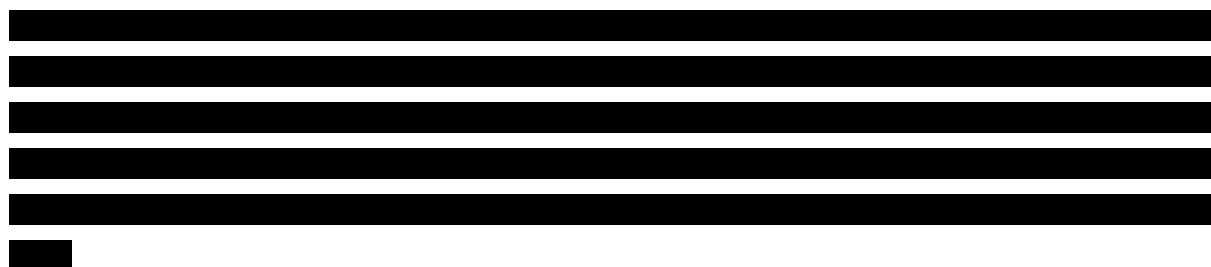
Przeprowadzana analiza wrażliwości obejmowała 18 scenariuszy [Redacted]

[Redacted] Największy wzrost ICUR, o 414%, spowodował scenariusz U\_ERT3, polegający na nieuwzględnianiu przewagi ERT w zakresie jakości życia w stanach z objawami i akroparestezjami. Wysoki wzrost ICUR (o 78% i 55%), zanotowano również w przypadku pozostałych scenariuszy dotyczących przewagi ERT w jakości życia (odpowiednio U\_ERT2 i U\_ERT\_1). Największy spadek ICUR, o 24%, spowodował scenariusz A, polegający na uwzględnieniu kohorty pacjentów o początkowym wieku wynoszącym 8 lat, a więc minimalnym dopuszczalnym wieku zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. W podobnym stopniu, o 23%, zmniejszył się ICUR w

ramach scenariuszy P1 oraz P2, które dotyczyły przyjęcia alternatywnych źródeł dla oszacowania prawdopodobieństw powikłań, wskazujących na ich wyższe ryzyko.

Analiza wrażliwości pokazała, że wpływ na wyniki analizy przewagi w jakości życia w przypadku stosowania agalzydazy beta jest znaczący. Analiza wykazała również, że w przypadku wcześniejszego włączenia do leczenia, zwiększa się opłacalność stosowania Fabrazyme®. Wynika to z faktu, że wcześniejsze włączenie leczenia enzymozastępczego u pacjentów zwiększa szansę na uniknięcie powikłań. Ostatnim wnioskiem jest to, że opłacalność leku może być niedoszacowana, biorąc pod uwagę możliwość, że ryzyko wystąpienia powikłań jest większe niż to, oszacowane w analizie podstawowej.

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**



### **Wnioski**

Wyniki analizy wskazują na korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania Fabrazyme® w postaci zyskanych lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość. Terapia Fabrazyme® wiąże się także z wyższymi kosztami niż brak terapii enzymozastępczej a ponadto wynik analizy wskazuje na brak opłacalności kosztowo efektywnej w odniesieniu do obowiązującego obecnie progu opłacalności. Należy jednak wziąć pod uwagę, iż próg ten jest stosowany do każdego rodzaju terapii, również w przypadku leków na choroby rzadkie. Z uwagi na specyfikę leków sierocych w wielu krajach odstąpiono od ustalonego progu opłacalności przy ocenie leków z tej grupy. Również w zapowiadanej w Polsce nowelizacji Ustawy refundacyjnej ma nastąpić odejście od oceniania leków sierocych w porównaniu do progu opłacalności. W związku z tym, do podejmowania decyzji refundacyjnej, nie powinno się stosować podejścia utylitarne, które wymaga przedstawienia analizy ekonomicznej oraz zastosowania kryterium progu opłacalności właściwego dla chorób powszechnych [61]. Ocena raportu powinna być przeprowadzona przy uwzględnieniu zaprezentowanych argumentów i danych, bez względu na stosunek korzyści do kosztów, który w przypadku leku sierociego nie jest właściwą miarą do oceny technologii medycznej.

## 9. OGRANICZENIA

- Analizę przeprowadzono w oparciu o skonstruowany *de novo* kohortowy niejednorodny model Markowa, bazujący w dużej mierze na modelu zaprezentowanym w publikacji Rombach 2013a [2]. W zakresie niemodyfikowanych założeń, niniejszy model posiada ograniczenia modelu Rombach 2013a.
- Struktura modelu zakłada wystąpienie maksymalnie jednego zdarzenia na cykl modelu (udar mózgu, zdarzenie sercowe, przewlekła dializoterapia lub transplantacja nerki), podczas gdy w rzeczywistości dwa lub więcej zdarzeń może wystąpić w tym samym roku.
- Struktura modelu obejmuje wystąpienie maksymalnie raz danego typu powikłania (udar mózgu, powikłania sercowe), chociaż w rzeczywistości wystąpienie jednego zdarzenia zwiększa ryzyko kolejnego (np. wystąpienie udaru mózgu zwiększa ryzyko kolejnych udarów). Ograniczenie to, zważywszy na występowanie redukcji ryzyka tychże zdarzeń przez interwencję ocenianą, rzutuje na niedoszacowanie korzyści wynikających z ERT.
- Koszty monitorowania określono na podstawie wyceny diagnostyki i monitorowania w obecnie obowiązujących programach lekowych dotyczących lizosomalnych chorób spichrzeniowych. Z uwagi na niepewność oszacowywać, w analizie wrażliwości rozważono scenariusz, w którym każde z badań przy kwalifikacji i monitorowaniu wymienionych w projekcie programu lekowego wyceniono na podstawie obowiązujących zarządzeń Prezesa NFZ.
- Koszty stanów zdrowia są oszacowane na podstawie przyjętych założeń. Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia niektórych powikłań, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów.
- W ramach analizy nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych. Jednak zgodnie z wynikami analizy klinicznej, podwyższone ryzyko zaobserwowano wyłącznie w przypadku zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie agalzydazy beta niż placebo – zdarzenia te obejmowały w większości reakcje związane z infuzją o łagodnym i przemijającym charakterze. Występujące zdarzenia rzadko były przyczyną przerwania terapii i tylko w pojedynczych przypadkach uznawano je za ciężkie.
- Do modelowania prawdopodobieństw wystąpienia pierwszego i drugiego powikłania zastosowano model regresji logistycznej wyznaczony w Rombach 2013b i co za tym idzie efektywność interwencji w analizie podstawowej w zakresie redukcji ryzyka ciężkich powikłań. Ograniczeniem tego źródła jest metodologia badania obserwacyjnego oraz traktowanie łącznie agalzydazy alfa i beta.
- Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Arends 2017 oraz Miners 2002. Postępowanie polegające na łączeniu danych z różnych zbiorów może zwiększać niepewność

oszacowań, z drugiej strony zachowanie oryginalnych wartości na podstawie Arends 2017 skutkowałoby mało wiarygodnymi oszacowaniami dla użyteczności z powodu powikłań.

- Przyjęto dodatkową przewagę interwencji w zakresie jakości życia podczas pierwszych objawów ChF na podstawie publikacji Żuraw 2011. Ograniczeniem niniejszego źródła jest niewielka próba badanych oraz założenie polegające na przyjęciu wartości dla kobiet uzyskanej na podstawie wartości dla mężczyzn.
- W modelu przyjęto upraszczające założenie, że transplantacja nerki wykonana jest ze 100% skutecznością, tzn. pacjenci do końca życia nie przechodzą już do stanu ze schyłkową niewydolnością nerki. Ponadto odsetki transplantacji przejęto niezależne od wieku i stanu pacjenta, a wyznaczone zostały na podstawie kilku źródeł danych dotyczących różnych okresów.
- Ograniczeniem analizy jest występująca rozbieżność między czasem do wystąpienia powikłań na podstawie danych źródłowych modelu (Rombach 2013b) a badaniami obserwacyjnymi (Sims 2009, Ortiz 2009), która może wpływać na niedoszacowanie efektów zdrowotnych wynikających z ERT.

## 10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności agalzydazy beta w porównaniu z najlepszym leczeniem objawowym (brak ERT), a także dodatkowo z agalzydazą alfa, stosowanej w populacji pacjentów

Analizę w porównaniu z brakiem ERT przeprowadzono jako analizę kosztów użyteczności w oparciu o kohortowy model Markowa, bazujący na uprzednio opracowanym modelu Rombach 2013a [1]. Model obejmuje 15 stanów zdrowia związanych z postępowaniem choroby Fabry'ego, począwszy od stanu „bez objawów” poprzez akroparestezje i upośledzenie narządów (niewydolność nerek, przerost lewej komory serca, zmiany w istocie białej) oraz ciężkie powikłania i dalsze uszkodzenia lub skutki niewydolności narządów (schyłkowa niewydolność nerek, udar mózgu, powikłania krążenia). Skonstruowany model bazował głównie na danych dotyczących holenderskich pacjentów z chorobą Fabry'ego w zakresie efektywności, prawdopodobieństw przejść i użyteczności stanów zdrowia. W celu oszacowania skuteczności oraz zebrania danych do modelowania pozyskano informacje o pacjentach z potwierdzoną ChF odnotowane przez *Academisch Medisch Centrum*, szpitalu uniwersyteckim przy Uniwersytecie Amsterdamskim (jedyne ośrodek w Holandii, do którego kierowani są pacjenci z ChF).

Efekty działania rozważanych opcji terapeutycznych w zakresie redukcji ryzyka występowania ciężkich powikłań wyznaczono w oparciu o publikację Rombach 2013b [2]. Autorzy oryginalnego modelu Rombach 2013a przyjęli założenie o równorzędności agalzydazy alfa oraz agalzydazy beta, argumentując to podejście brakiem rozstrzygającej konkluzji dotyczącej przewagi którejkolwiek z agalzydaz, wyznaczając w ten sposób skuteczność terapii enzymozastępczej ogółem. Zaletą tego podejścia było uwzględnienie większej próbki badanych, z drugiej strony na podstawie przeprowadzonej analizy klinicznej kwestia ta nadal nie jest rozstrzygnięta, zatem oszacowanie to obarczone jest niepewnością.

Model Rombach 2013a [1] stanowi obecnie jedyny opublikowany model uwzględniający długofalowe konsekwencje związane z postępowaniem ChF (rozdz. A.3). Model ten został już uprzednio zaadaptowany na potrzeby analizy ekonomicznej dla leku Galafold® ocenianej przez NICE [20]. W ramach ewaluacji przeprowadzonej przez NICE model został skrytykowany m.in. pod względem braku rosnących w czasie prawdopodobieństw progresji choroby oraz zgonu<sup>1</sup>. W celu uwzględnienia tych uwag,

<sup>1</sup> Given that risk of death increases over time in the general population and risk of progression in Fabry disease has been observed to increase over time, it is implausible that transition probabilities are constant over time.

wykorzystano w pełni wyprowadzony w Rombach 2013b [2] model rozwoju ryzyka powikłań, biorąc pod uwagę wpływ wieku, płci oraz czasu trwania terapii ERT pacjenta.

W przeprowadzonej analizie klinicznej uwzględniono randomizowane badanie Banikazemi 2007 [15], w ramach którego porównano stosowanie agalzydazy beta z placebo m.in. w zakresie złożonego punktu końcowego – czasu do wystąpienia pierwszego powikłania. Chociaż wyniki te należałoby traktować jako główne, w analizie podstawowej uwzględniono model proporcjonalnych szans na podstawie Rombach 2013b [2]. Decyzja ta została podjęta kierując się następującymi przesłankami:

- model proporcjonalnych szans jest dokładniejszy, ponieważ uwzględnia dodatkowo czynniki ryzyka (wiek, płeć, czas trwania terapii ERT) i pozwala na bardziej wiarygodne modelowanie prawdopodobieństw,
- definicja powikłania z badania Banikazemi 2007 nie odpowiada w pełni definicji powikłania stosowanej w modelu, wobec czego ten punkt końcowy nie przystaje w pełni do struktury modelu,
- badanie Banikazemi 2007 ze względu na konstrukcję jako badania randomizowanego z zaślepieniem, posiada przewagę metodologiczną nad obserwacyjnym badaniem Rombach 2013b, gdzie ponadto analizowana jest łączona populacja pacjentów z ERT (agalzydaza alfa i agalzydaza beta). Jednak należy mieć na uwadze fakt, że nałożony rygor związany z przeprowadzeniem randomizowanego badania jest w przypadku choroby ultrazadkiej ograniczeniem możliwości badawczych (mała próbka pacjentów oraz zdarzeń, krótki czas obserwacji).

Zaletą opierania się niemal wszystkich danych wejściowych modelu Rombach 2013a na jednym zbiorze danych – pacjentów szpitala AMC, jest niewątpliwie spójność. Jednak w ramach przeprowadzonej walidacji zewnętrznej zidentyfikowano badania Ortiz 2009 [43] oraz Sims 2009 [42] przeprowadzone u pacjentów z rejestru *Fabry Registry*. Źródła te wskazały na wcześniejsze występowanie ciężkich powikłań ChF (udar mózgu, terapia nerkozastępcza) niż dane kohorty pacjentów nieleczonych ERT ze szpitala AMC. Rozbieżność ta może przyczynić się do niedoszacowania obciążenia chorobą pacjentów w modelu.

Wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie badań Arends 2017 [4] oraz Miners 2002 [5] odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego publikacji medycznych dotyczących analizowanego zagadnienia. Publikację Arends 2017 można traktować jako uaktualnienie i rozszerzenie wyników dotyczących użyteczności przedstawionych w Rombach 2013a. Uwzględniono w niej, poza danymi pacjentów ze szpitala AMC, dane pacjentów z londyńskiego szpitala *Royal Free Hospital*, a ponadto rozróżniono wartości użyteczności dla poszczególnych powikłań. Jednak przeciwko pełnemu wykorzystaniu wyników Arends 2017 przemawiał nieintuicyjny wynik dotyczący schyłkowej niewydolności nerek. Wobec czego skorygowano tę wartość w oparciu o obniżenie użyteczności z Miners 2002 [5]. Wybór ten szerzej dyskutowany był w rozdziale 3.4.

Oprócz bazowych użyteczności przypisanych do stanów modelu, uwzględniono dodatkowo poprawę jakości życia podczas wczesnych objawów na podstawie publikacji Żuraw 2011, w której zawarto wyniki dotyczące populacji polskiej oraz stosowania agalzydazy beta. Pomimo uwzględnienia wielu stanów w modelu, szerokie spektrum objawów ChF nadal nie zostało wyczerpane. W szczególności w modelu m.in. nie uwzględniono wczesnych objawów w zakresie zaburzeń pocenia, zmian skórnych a także objawów żołądkowo-jelitowych czy neuropsychologicznych [6], które mogą wpływać na jakość życia. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia, odnaleziono poza publikacją Żuraw 2011 inne doniesienia wskazujące na poprawę jakości życia pod wpływem terapii enzymozastępczej. Istnieją więc przesłanki, aby przyjąć dodatkową korzyść w zakresie jakości życia wynikającą ze stosowania agalzydazy beta. Z drugiej strony publikacja Żuraw 2011 jako źródło danych nie jest wolna od ograniczeń, m.in. różnica pomiędzy pacjentami leczonymi oraz nieleczonymi została wyznaczona wyłącznie na podstawie wyników dla mężczyzn (brak analogicznych wyników dla kobiet). Ponadto założenie o występowaniu dodatkowej korzyści okazało się mieć w analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki. Obszerniej zagadnienie to zostało przedyskutowane w rozdziale 3.4.

Wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej powinny być interpretowane przy uwzględnieniu faktu, że choroba Fabry'ego jest jednostką o statusie ultraradkim. W związku z tym, do podejmowania decyzji refundacyjnej nie należy stosować podejścia utylitarnego, które wymaga przedstawienia analizy ekonomicznej oraz zastosowania kryterium prognozy opłacalności właściwego dla chorób powszechnych [61]. Ocena raportu powinna być przeprowadzona przy uwzględnieniu zaprezentowanych argumentów i danych, bez względu na stosunek korzyści do kosztów, który w przypadku leku sierocznego nie jest właściwą miarą do oceny technologii medycznej (podejście egalitarne).

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Rombach SM, Hollak CEM, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW. (2013) Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 8:29.
2. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. (2013) Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 8(1):47.
3. Żuraw W, Golicki D, Jurecka A, Tyłki-Szymańska A. (2011) Quality of life among polish Fabry patients — a cross-sectional study quality of life among polish Fabry patients. *Open Medicine* 6(6.):
4. Arends M, Körver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. (2017) Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 41:141–149.
5. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. (2002) Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* 11(2):127–133.
6. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Agalzydaza beta (Fabrazyme®) w leczeniu choroby Fabry'ego. HTA Consulting 2018.
7. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
8. 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. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2012/Rozporzadzenie\\_MZ\\_minimalne\\_wymagania\\_03042012\\_pol.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf).
9. Michalik R. (2017) Niewidoczna choroba, niewidoczni pacjenci - raport Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Dostęp: <http://chorobyspichrzeniowe.pl/wp-content/uploads/2017/04/raport-choroba-fabrego-26042017-m-min.pdf> (12.9.2017).
10. Gajewski P (red.). *Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2017*. 2017.
11. 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 *Enzyme replacement therapy in Fabry disease, towards individualized treatment* Amsterdam 2017.
12. ChPL Replagal (agalzydaza alfa). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000369/WC500053612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf) (18.10.2017).
13. (2017) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2017/45/journal/3754](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/journal/3754).
14. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018. Dostęp: <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-26-kwietnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2018> (5.6.2018).
15. Banikazemi M. (2007) Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine* 146(2):77.
16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: [http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696%20\(10.5.2017\)](http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696%20(10.5.2017)). (12.7.2017).
17. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
18. ██████████ Analiza kliniczna. Agalzydaza beta (Fabrazyme®) w leczeniu choroby Fabry'ego. HTA Consulting 2018.
19. Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.









































20. NICE. Highly Specialised Technology Evaluation. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]. Evaluation Report.
21. Zarządzenie nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (4.6.2018).
22. Zarządzenie Nr 127/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębne. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1272017dsoz,6708.html>.
23. Program lekowy-B.25. LECZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU II (ZESPÓŁ HUNTERA) (ICD-10 E 76.1). Dostęp: [www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.25.\\_nowy-od-07.2014.docx](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.25._nowy-od-07.2014.docx).
24. Program lekowy-B.23 LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A (ICD-10 E 75.2). Dostęp: [www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.23.-nowy\\_od\\_03.2015.doc](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.23.-nowy_od_03.2015.doc).
25. Program lekowy-B.60 LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A TYPU I (ICD-10 E 75.2). Dostęp: [www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.60.nowy\\_od\\_09.2014.docx](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.60.nowy_od_09.2014.docx).
26. Program lekowy-B.24. LECZENIE CHOROBY HURLER (ICD-10 E 76.0). Dostęp: [www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/04/b.24.-nowy-od-07.2016-1.docx](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/04/b.24.-nowy-od-07.2016-1.docx).
27. Program lekowy-B.22 LECZENIE CHOROBY POMPEGO (ICD-10 E 74.0). Dostęp: [www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.22.-nowy\\_od\\_07\\_2015.docx](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.22.-nowy_od_07_2015.docx).
28. Program lekowy-B.26 LECZENIE MUKOPOLISACHARYDOZY TYPU VI (ZESPÓŁ MAROTEAUX – LAMY) (ICD-10 E 76.2). Dostęp: [www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/04/b.26.\\_nowy-od-03.2016-1.docx](http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/04/b.26._nowy-od-03.2016-1.docx).
29. Zarządzenie Nr 44/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2018r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz w sprawie zmiany zarządzenia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-442018dgl,6761.html> (4.6.2018).
30. 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: <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-województw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html> (14.11.2017).
31. Dane Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego.
32. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Agalzydaza beta (Fabrazyme®) w leczeniu choroby Fabry'ego. HTA Consulting 2018.
33. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2014r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r,6,6.html>.
34. Główny Urząd Statystyczny. Stan zdrowia ludności Polski w 2009r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2009-r,6,5.html>.
35. Mandel D, Zimlichman E, Mimouni FB, Grotto I, Kreiss Y. (2004) Height-Related Changes in Body Mass Index: A Reappraisal. *Journal of the American College of Nutrition* 23(1):51–54.
36. Diverse Populations Collaborative Group. (2005) Weight-height relationships and body mass index: some observations from the Diverse Populations Collaboration. *Am. J. Phys. Anthropol.* 128(1):220–229.
37. Sperrin M, Marshall AD, Higgins V, Renehan AG, Buchan IE. (2016) Body mass index relates weight to height differently in women and older adults: serial cross-sectional surveys in England (1992-2011). *J Public Health (Oxf)* 38(3):607–613.
38. Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Trwanie życia / Trwanie życia w 2016 r. Dostęp: [http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/11/1/trwanie\\_zycia\\_w\\_2016.pdf](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/11/1/trwanie_zycia_w_2016.pdf) (6.12.2016).
39. POLTRANSPLANT. Biuletyn Informacyjny. 2017. Dostęp: [http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn\\_2017.pdf](http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2017.pdf) (11.5.2017).
40. (2016) AOTMiT. Hemodializa. Raport taryfikacyjny, Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/08/AOTMiT\\_WT\\_553\\_20\\_2015\\_HD\\_Hemodializa\\_raport.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/2016/08/AOTMiT_WT_553_20_2015_HD_Hemodializa_raport.pdf).
41. ERA-EDTA Registry. Annual Report 2015.
42. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. (2009) Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 40(3):788–794.

43. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, Villalobos J, Vujkovic B, Waldek S, Wanner C, Warnock DG. (2010) End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25(3):769–775.
44. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S, Fabry Outcome Survey European Investigators. (2007) Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5(12):1447–1453.
45. Hoffmann B. Effects of enzyme replacement therapy on pain and overall quality of life [w:] Mehta A, [w:] Beck M, [w:] Sunder-Plassmann G (red.). *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS* Oxford 2006.
46. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R, FOS European Investigators. (2005) 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.* 42(3):247–252.
47. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Lorenzo AG de, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. (2004) Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur. J. Clin. Invest.* 34(12):838–844.
48. Dolan P. (1997) Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 35(11):1095–1108.
49. Liem YS, Bosch JL, Myriam Hunink MG. (2008) Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health* 11(4):733–741.
50. Projekt programu lekowego: Leczenie Choroby Fabry'ego (ICD 10: E.75.2).
51. Golicki D, Niewada M. (2015) General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(1-2):18–26.
52. Statystyka JGP - Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Start.aspx>.
53. Durlik M, Zieniewicz K. (2016) Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne Dostęp: <https://p-t-t.org/index.php/lekarze/zalecenia> (8.3.2018).
54. IkarPro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (8.3.2018).
55. Fudala M, Broła W, Stroiński J, Przybylski W, Czernicki J. Profilaktyka wtórna udaru mózgu - ocena po pięciu latach od zachorowania. *Studia Medyczne* 2008 IX(9):15–19.
56. Grochulska A, Jastrzębska M. Poprawa stanu funkcjonalnego osób po przebytych udarach mózgu - rola pielęgniarki. *Problemy Pielęgniarstwa* 20(3):300–309.
57. Skibicka I, Niewada M, Skowrońska M, Członkowska A, Członkowski A. (2010) Care for patients after stroke. Results of a two-year prospective observational study from Mazowieckie province in Poland. *Neurol. Neurochir. Pol.* 44(3):231–237.
58. Zarządzenie nr 42/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-422018dsoz,6758.html> (5.6.2018).
59. Zarządzenie nr 130/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1302016dsoz,6553.html> (8.3.2018).
60. Rehabilitacja i fizykoterapia po udarze niedokrwiennym mózgu. *Rehabilitacja w praktyce* 2007 (2.):
61. (2018) Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego. Warszawa: Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego Dostęp: [http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport\\_\\_Sytuacja\\_chorych\\_na\\_chorob%C4%99\\_Fabryego\\_w\\_Polsce.pdf](http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport__Sytuacja_chorych_na_chorob%C4%99_Fabryego_w_Polsce.pdf) (20.6.2018).
62. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. (2006) 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* 10(20):iii–iv, ix–113.
63. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. (2009) Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genetics in Medicine* 11(11):790–796.
64. PubMed - NCBI. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (24.3.2016).
65. Ghali J, Nicholls K, Denaro C, Sillence D, Chapman I, Goldblatt J, Thomas M, Fletcher J, Australian State Fabry Disease Treatment Centres. (2012) Effect of reduced agalsidase Beta dosage in fabry patients: the Australian experience. *JIMD Rep* 3:33–43.
66. Wagner M, Krämer J, Blohm E, Vergho D, Weidemann F, Breunig F, Wanner C. (2014) Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. *BMC Nephrol* 15:188.

67. Oliveira FL, Alegra T, Dornelles A, Krug BC, Netto CBO, Rocha NS da, Picon PD, Schwartz IVD. (2013) Quality of life of brazilian patients with Gaucher disease and fabry disease. *JIMD Rep* 7:31–37.
68. Smid BE, Rombach SM, Aerts JMFG, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, Poorthuis BJHM, Hollak CEM, Groener JEM, Linthorst GE. (2011) Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis* 6:69.
69. Bouwman MG, Maurice-Stam H, Linthorst GE, Hollak CEM, Wijburg FA, Grootenhuis MA. (2011) Impact of growing up with Fabry disease on achievement of psychosocial milestones and quality of life. *Mol. Genet. Metab.* 104(3):308–313.
70. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, Martins AM, Sims K, Beitner-Johnson D, O'Brien F, Feldt-Rasmussen U. (2010) Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet. Med.* 12(11):703–712.
71. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, i in. (2008) Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol. Genet. Metab.* 93(2):112–128.
72. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. (2007) Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet. Med.* 9(1):34–45.
73. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, Pashos CL. (2002) Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res* 11(4):317–327.
74. Tsuboi K, Yamamoto H. (2012) Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet. Med.* 14(9):779–786.
75. Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, Rohrbach M, Raluy-Callado M, Beck M, Chen W-H, Wiklund I, FOS Investigators. (2012) Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ). *Health Qual Life Outcomes* 10:116.
76. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JTR, Fabry Outcome Survey investigators. (2009) Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 374(9706):1986–1996.
77. ChPL Galafold (migalastat). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004059/WC500208434.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf) (12.9.2017).



Tabela 33. Rozkłady dopasowane do wieku w momencie zdarzenia sercowego lub udaru mózgu w zależności od otrzymania terapii nerkozastępczej dla pacjentów z publikacji Ortiz 2009.....	57
Tabela 34. Liczebność pacjentów, który doświadczyli zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od otrzymywania leczenia nerkozastępczego (Ortiz 2009) .....	57
Tabela 35. Wartości użyteczności raportowane w publikacji Rombach 2013a [1].....	59
Tabela 36. Jakość życia pacjentów z ChF w badaniu Arends 2017 .....	60
Tabela 37. Zestawienie wartości użyteczności raportowanych w publikacji Rombach 2013a oraz Arends 2017.....	60
Tabela 38. Wartości użyteczności odnotowane w publikacji Żuraw 2011 [3] .....	61
Tabela 39. Wyniki badania Hoffmann 2006 w zakresie zmiany użyteczności pod wpływem terapii ERT.....	62
Tabela 40. Scenariusze dotyczące korzyści w zakresie jakości życia w zależności od stosowania terapii ERT .....	67
Tabela 41. Analiza podstawowa – użyteczności stanów zdrowia.....	67
 .....	69
 .....	69
 .....	69
 .....	70
 .....	70
 .....	70
 .....	71
 .....	72
 .....	74
 .....	75
 .....	75
 .....	76
 .....	77
 .....	77
 .....	78
 .....	79
 .....	80
 .....	80
 .....	80
 .....	80
 .....	81
 .....	81
 .....	81
 .....	82
 .....	82
 .....	82
 .....	83
 .....	83
 .....	84
 .....	84
 .....	84
 .....	85
 .....	86
 .....	86
 .....	87
 .....	87
 .....	88
 .....	88

[REDACTED]	.....	89
[REDACTED]	.....	89
[REDACTED]	.....	90
[REDACTED]	.....	91
[REDACTED]	.....	91
[REDACTED]	.....	92
[REDACTED]	.....	92
[REDACTED]	.....	93
[REDACTED]	.....	93
[REDACTED]	.....	94
[REDACTED]	.....	94
[REDACTED]	.....	95
[REDACTED]	.....	95
[REDACTED]	.....	96
[REDACTED]	.....	96
[REDACTED]	.....	97
[REDACTED]	.....	97
[REDACTED]	.....	97
[REDACTED]	.....	98
[REDACTED]	.....	98
[REDACTED]	.....	98
Tabela 99. Macierz przejścia modelu.....		107
Tabela 100. Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....		108
Tabela 101. Wyniki oceny klinicznej.....		110
[REDACTED]	.....	111
[REDACTED]	.....	112
[REDACTED]	.....	113
[REDACTED]	.....	114
[REDACTED]	.....	115
[REDACTED]	.....	116
[REDACTED]	.....	117
[REDACTED]	.....	118
[REDACTED]	.....	118
[REDACTED]	.....	119
[REDACTED]	.....	120
[REDACTED]	.....	122
[REDACTED]	.....	123
[REDACTED]	.....	125
[REDACTED]	.....	126
[REDACTED]	.....	128
[REDACTED]	.....	130
[REDACTED]	.....	132
Tabela 120. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....		133



[REDACTED]	.....	123
[REDACTED]	.....	124
[REDACTED]	.....	124
[REDACTED]	.....	125
[REDACTED]	.....	126
[REDACTED]	.....	127
[REDACTED]	.....	128
[REDACTED]	.....	129
[REDACTED]	.....	130
[REDACTED]	.....	131
[REDACTED]	.....	131
[REDACTED]	.....	132
Wykres 22. Porównanie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania: analiza podstawowa oraz dane z Rombach 2013b .....		147
Wykres 23. Porównanie czasu do wystąpienia pierwszego powikłania: prawdopodobieństwa stałe w czasie zgodnie z oryginalnymi założeniami modelu Rombach 2013a oraz dane z Rombach 2013b .....		147
Wykres 24. Prawdopodobieństwa przejścia związane z wystąpieniem udaru jako pierwszego i drugiego powikłania dla mężczyzn nieleczonych ERT (analiza podstawowa) .....		148
Wykres 25. Prawdopodobieństwa przejścia związane z wystąpieniem udaru jako pierwszego i drugiego powikłania dla mężczyzn nieleczonych ERT (scenariusz P1 – uwzględnienie zmiany ryzyka drugiego powikłania ze względu na wiek oraz płeć) .....		149



## 13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 130.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 33)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5 (str. 110)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 133)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 (str. 172)
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.2 (str. 110)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.2 (str. 110)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5.2 (str. 110)
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5.2 (str. 110)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	██████ – Tabela 99
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 100)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Tak
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 5.2.3 (str.118)
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 5.2.3 (str.118)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>§ 5.6</b>	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	10. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia Nie dotyczy
	11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...) Nie dotyczy
	12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. Nie dotyczy
<b>§ 5.7</b>	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10 (str. 29)
<b>§ 5.8</b>	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2 (str. 174)
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 6.1 (str. 133)
14. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 6.1 (str. 133)
15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2 (str. 134)
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5 (str. 26)
17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 2.5 (str. 26)
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6 (str. 26)

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1, A.1.2 (str. 172, 174)
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11 (str. 160)
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11 (str. 160)

## ANEKS A.

### A.1. Strategie wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [64]. Odnalezione publikacje naukowe poddano dwuczęściowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów. Do drugiej fazy weryfikacji włączono jedynie doniesienia naukowe spełniające przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia wykorzystane w przeglądzie systematycznych analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 131).

**Tabela 131**  
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne;</li> <li>• Interwencja – agalzydaza beta;</li> <li>• Populacja – chorzy z ChF;</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych;</li> <li>• Wyłącznie dane dotyczące kosztów leczenia;</li> <li>• Interwencja inna niż agalzydaza beta.</li> </ul>

Strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznych analiz ekonomicznych zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 132).

**Tabela 132**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 088 357
#2	(Fabry OR Fabry's OR Anderson-Fabry OR "Anderson Fabry") AND (disease OR disorder)	4 272

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#3	("alpha-galactosidase" OR "alpha galactosidase" OR "ceramide trihexosidase" OR GLA OR AGAL OR "α-galactosidase" OR "α galactosidase" OR "agalactosidase") AND (deficiency OR deficiencies)	1 140
#4	(Angiokeratoma OR Angiokeratomas) AND (diffuse OR diffusum)	279
#5	#2 OR #3 OR #4	4 759
#6	Fabrazyme OR (agalsidase beta)	283
#7	#5 AND #6	270
#8	# 1 AND #7	23
<b>Data przeszukania: 16.02.2018 r.</b>		

Dodatkowo przeszukano bazę Cochrane. Strategię przeszukania zaimplementowaną w bazie Cochrane przedstawiono poniżej (Tabela 133).

**Tabela 133**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

Lp.	Zapytanie/słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	66 535
#2	(Fabry OR Fabry's OR Anderson-Fabry OR "Anderson Fabry") AND (disease OR disorder)	209
#3	("alpha-galactosidase" OR "alpha galactosidase" OR "ceramide trihexosidase" OR GLA OR AGAL OR "α-galactosidase" OR "α galactosidase" OR "agalactosidase") AND (deficiency OR deficiencies)	57
#4	(Angiokeratoma OR Angiokeratomas) AND (diffuse OR diffusum)	3
#5	#2 OR #3 OR #4	238
#6	Fabrazyme OR (agalsidase beta)	46
#7	#5 AND #6	44
#8	# 1 AND #7	2
#9	Filters : Economic Evaluation	1
<b>Data przeszukania: 22.02.2018 r.</b>		

Łącznie odnaleziono 24 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). W ramach niesystematycznego przeszukania dodatkowo odnaleziono Raport NICE [20] oceniający analizę dla preparatu Galafold® w leczeniu ChF, w której preparat Fabrazyme® był komparatorem dla ocenianego leku. Poniższy schemat (Rysunek 3) przedstawia proces weryfikacji odnalezionych publikacji.

**Rysunek 3.**  
**Schemat weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych**



### A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ChF dokonano systematycznego przeszukania bazy PubMed [64]. Uwzględniono również analizy ekonomiczne, dla których możliwe było ustalenie pierwotnego źródła wykorzystanych wartości użyteczności. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji oraz strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 134).

**Tabela 134.**  
**Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ChF**

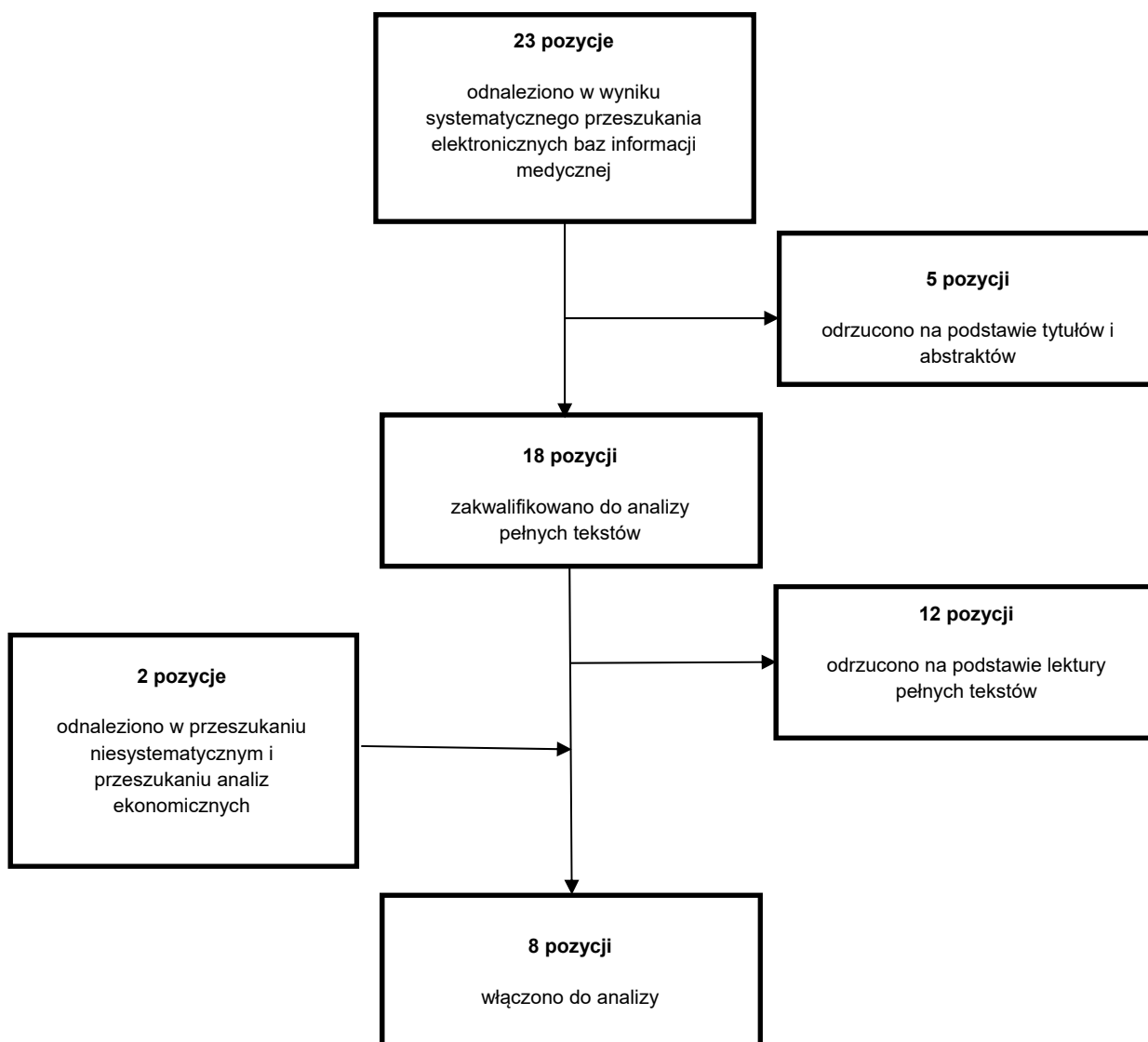
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja powyżej 8. roku życia ze zdiagnozowaną ChF;</li> <li>• Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu;</li> <li>• Użyteczności stanów zdrowia uzyskane za pomocą EQ-5D, <i>standard gamble</i> lub <i>time trade-off</i>;</li> <li>• Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja rasy innej niż kaukaska;</li> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów;</li> <li>• Brak użyteczności dla stanów przyjętych w modelu;</li> <li>• Brak możliwości implementacji danych w modelu;</li> </ul>

**Tabela 135.**  
**Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed**

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Liczba wyników
#1	EQ-5D OR "EQ 5D" or EQ5D OR EuroQoL OR "short form survey" OR "short form 36" OR "short-form 36" OR SF-36 OR "SF 36" OR SF36 OR SF-6D OR "SF 6D" OR SF6D OR TTO OR "time trade off" OR "standard gamble"	30 590
#2	((Fabry OR Fabry's OR Anderson-Fabry OR "Anderson Fabry") AND (disease OR disorder))	4 272
#3	(("alpha-galactosidase" OR "alpha galactosidase" OR "ceramide trihexosidase" OR GLA OR AGAL OR "α-galactosidase" OR "α galactosidase" OR "αgalactosidase") AND (deficiency OR deficiencies))	1 140
#4	((Angiokeratoma OR Angiokeratomas) AND (diffuse OR diffusum))	279
#5	#2 OR #3 OR #4	4 759
#6	#1 OR #5	23
<b>Data przeszukania: 16.02.2018 r.</b>		

W wyniku przeszukania odnaleziono 23 publikacje. Po analizie tytułów i abstraktów odrzucono 5 publikacji. W kolejnym etapie na podstawie pełnych tekstów spośród 17 publikacji wykluczono 11 doniesień naukowych. Ze względu na brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia z analizy wyłączono publikację Ghali 2012 [65]. W publikacjach: Wagner 2014 [66], [67], Smid 2011 [68], Bouwman 2011 [69], Watt 2010 [70], Wilcox 2008 [71], Wang 2007 ([72]), Gold 2002 [73] jakość życia pacjentów raportowana była przy użyciu wielowymiarowego kwestionariusza, którego wyników nie można bezpośrednio przełożyć na wartości użyteczności stanów zdrowia. Publikację Tsuboi 2012 [74] odrzucono ze względu na brak wartości użyteczności adekwatnych do modelu oraz populację badanych pochodzącą z Japonii. Pozostałe publikacje odrzucono z powodu uwzględnienia w wynikach tylko dzieci w wieku 4–18 lat ([75]), uwzględnienia tylko chorych u których jakość życia uległa poprawie po zastosowaniu leczenia ([76]). Dodatkowo do analizy dołączono 1 publikację z przeszukania niesystematycznego ([3]) i 1 publikację odnanioną w ramach systematycznego wyszukiwania analiz ekonomicznych ([1]). Finalnie do analizy zakwalifikowano 8 publikacji. Na diagramie poniżej przedstawiono schemat kwalifikacji artykułów do analizy (Rysunek 4), a także zamieszczono charakterystykę publikacji włączonych do analizy (Tabela 135).

**Rysunek 4.**  
**Schemat weryfikacji doniesień naukowych zakwalifikowanych do analizy – użyteczności stanów zdrowia**





**Tabela 136.**  
**Charakterystyka publikacji włączonych do analizy – użyteczności stanów zdrowia**

Publikacja	Populacja	Leczenie	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki
<b>Arends 2017 [4]</b>	Grupa pacjentów z Holandii i Wielkiej Brytanii z ChF odnotowanych w Academisch Medical Center oraz w Royal Free Hospital	agalzydaza alfa, agalzydaza beta, brak ERT	EQ-5D	Brak objawów dot. narządów (n=31, k=103): 0,851; Ból neuropatyczny (n=21, k=71): 0,725; Objawy dot. narządów (n=221, k=1521): 0,783; ESRD (n=7, k=56): 0,828; CVA (n=16, k=100): 0,705; CC (n=45, k=290): 0,732; 2 lub więcej powikłań (n=18, k=99): 0,530
<b>Rombach 2013a [1]</b>	Grupa pacjentów z Holandii z ChF odnotowanych w Academisch Medical Center	agalzydaza alfa, agalzydaza beta, brak ERT	EQ-5D	Brak objawów (n=19): 0,874; akroparestezje/objawy (n=55): 0,762; pojedyncze powikłania (n=18): 0,744; wiele powikłań (n=5): 0,584; łącznie (n=97): 0,772
<b>Żuraw 2011 [3]</b>	Dane dla 33 spośród 38 pacjentów z Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie; średni wiek pacjentów – 31 lat	agalzydaza beta (tylko mężczyźni n=14), brak ERT (mężczyźni n=6, kobiety n=13)	EQ-5D	wszyscy: 0,79; kobiety (n=13): 0,88; mężczyźni ogółem (n=20): 0,74; leczeni ERT (n=14): 0,8; nie leczeni ERT (n=6): 0,58
<b>Hoffmann 2007 [44]</b>	dane z rejestru FOS dla 11 krajów w Europie zarówno dla pacjentów leczonych, jak i nie leczonych ERT	agalzydaza alfa	EQ-5D	Użyteczności stanów zdrowia przed rozpoczęciem leczenia: wszyscy pacjenci (n=108): 0,69 objawy żołądkowo-jelitowe (n= 65): 0,63; brak objawów żołądkowo-jelitowych (n=43): 0,78 biegunka: 0,56; brak biegunki: 0,61.  Dodatkowo w tabeli poniżej (Tabela 137) zamieszczono wyniki zarówno przed leczeniem, jak i po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, dostępne dla 33 pacjentów.

Publikacja	Populacja	Leczenie	Metoda pomiaru użyteczności	Wyniki
<b>Hoffmann 2006 [45]</b>	dane z rejestru FOS dla pacjentów powyżej 18 r.ż. (leczonych i nie leczonych ERT)	agalzydaza alfa	EQ-5D	<p>Wyniki dla grupy osób liczącej 143 osób Przed rozpoczęciem leczenia: Mężczyźni (n=81): 0,64 (–0,27 względem populacji brytyjskiej); Kobiety (n=62): 0,66 (–0,2 względem populacji brytyjskiej).</p> <p>Wyniki dla grupy osób liczącej 51 osób: Przed rozpoczęciem leczenia: Mężczyźni(n=33): 0,58* (–0,33 względem populacji brytyjskiej); Kobiety (n=18): 0,55* (–0,31 względem populacji brytyjskiej);</p> <p>Po roku od rozpoczęcia leczenia: Mężczyźni (n=33): 0,78* (–0,13 względem populacji brytyjskiej – poprawa o 0,2*) Kobiety (n=18): 0,64* (–0,22 względem populacji brytyjskiej – poprawa o 0,09*).</p> <p>Poprawa po trzech latach od rozpoczęcia leczenia o: 0,21 dla 14 mężczyzn.</p>
<b>Hoffmann 2005 [46] / Beck 2004 [47]</b>	Dane z rejestru FOS	agalzydaza alfa	EQ-5D	<p>Użyteczność przed rozpoczęcia leczenia z podziałem na płeć: Kobiety (n=47): 0,67; Mężczyźni (n=73): 0,66; Wszyscy (n=120): 0,66</p> <p>Ocena użyteczność przed rozpoczęciem leczenia i po roku (n=59, 20 kobiet): bazowo: 0,64; po roku: 0,74;</p> <p>Wyniki dla grupy liczącej 28 pacjentów: przed rozpoczęciem leczenia: 0,50; po roku od rozpoczęcia leczenia: 0,71; po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia: 0,66.</p>
<b>Miners 2002 [5]</b>	Dane mężczyzn z rejestru osób z ChF prowadzonego w UK (średni wiek 37,2 lata)	brak ERT	EQ-5D	<p>wartość średnia (n=38): 0,56 spadek użyteczności ze względu na: wiek: –0,017; objawy sercowe: –0,2; objawy żołądkowo-jelitowe: –0,07; schyłkową niewydolność nerek: –0,25; udar: –0,28.</p>

\*Obliczenia własne. n – liczba badanych pacjentów, k – liczba wypełnionych kwestionariuszy.

**Tabela 137.**  
Szczegółowe wyniki dotyczące użyteczności stanów zdrowia dla 33 osób zawarte w publikacji Hoffmann 2007

Objawy/grupa badanych	Użyteczności stanów zdrowia przed rozpoczęciem leczenia	Użyteczności stanów zdrowia 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia
mężczyźni	0,55	0,68
kobiety	0,7	0,7
żołądkowo-jelitowe	0,65	0,69
brak objawów żołądkowo-jelitowych	0,72	0,77
biegunka	0,59	0,68

## A.2. Parametry modelu

Zestawienie parametrów modelu znajduje się w dołączonym do analizy pliku obliczeniowym na zakładkach *Parameters* oraz *ParametersA*.

### A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

**Tabela 138.**  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
<b>Rombach 2013 [1]</b>	pacjenci z ChF	ERT (agalzydaza alfa lub agalzydaza beta) vs. standardowa opieka medyczna	model Markowa	ponad 70 lat, 1 rok	Holandia	szczegółowe dane dotyczące QALYs i YFEOD <sup>a</sup> (Tabela 139), ICER z uwzględnieniem podziału na płeć, a także ICER dla dodatkowych lat życia bez uszkodzenia narządów i dla QALY zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 140)	Analiza podstawowa: 0% dla kosztów i efektów; Analiza wrażliwości: efekty zdrowotne 1,5%, koszty 4%
<b>Connock 2006 [3]</b>	pacjenci z ChF	ERT (agalzydaza alfa lub agalzydaza beta) vs. standardowe leczenie podtrzymujące	-	dożywotni	UK	Różnica w QALY: 10,7 ICER: £252,112	3,5% dla kosztów i efektów
<b>Migalastat NICE [20]</b>	pacjenci z ChF	Migalastat vs.ERT (agalzydaza alfa lub agalzydaza beta)	model Markowa	dożywotni (48 lat), 1 rok	UK	ERT QALY: 13,36 Różnica w QALY: 0,98 ERT LY: 19,00 Różnica w LY: 0,00 Różnica w kosztach: 1 268 674 £	3,5% dla kosztów i efektów

a) YFEOD – lata wolne od uszkodzeń narządów

**Tabela 139.**  
Szczegółowe dane dotyczące QALYs i YFEOD w publikacji Rombach 2013

	Stopa dyskontowa 1,5%			Stopa dyskontowa 0%		
	ERT	BSC	Różnica	ERT	BSC	Różnica
	<b>Wszyscy</b>					
<b>YFEOD*</b>	36,9	36,1	0,7	56,5	55,0	1,5
<b>QALYs</b>	32,1	31,3	0,7	50,2	48,6	1,6

	Stopa dyskontowa 1,5%			Stopa dyskontowa 0%		
	ERT	BSC	Różnica	ERT	BSC	Różnica
<b>Mężczyźni</b>						
<b>YFEOD*</b>	36,2	35,4	0,8	55,1	53,5	1,6
<b>QALYs</b>	31,7	30,9	0,8	49,5	47,8	1,7
<b>Kobiety</b>						
<b>YFEOD*</b>	37,7	37,1	0,6	58,2	56,9	1,3
<b>QALYs</b>	32,6	31,9	0,7	51,1	49,7	1,4

\*YFEOD – lata wolne od uszkodzeń narządów

**Tabela 140.**  
Zdyskontowane i niezdyskontowane wartości ICER z uwzględnieniem podziału na płeć w publikacji Rombach 2013

Parametr	Dyskontowanie	Wszyscy	Mężczyźni	Kobiety
ICER	1,5% dla efektów, 4% dla kosztów	€3,282,252	€2,947,380	€3,742,702
	0% dla efektów i kosztów	€6,065,529	€5,451,797	€6,955,612
Inkrementalne koszty za każdy dodatkowy rok bez uszkodzeń narządów	1,5% dla efektów, 4% dla kosztów	€3,318,239	€2,982,022	€3,797,767
	0% dla efektów i kosztów	€6,560,885	€5,917,091	€7,527,013





## A.5. Porównanie z lekiem Galafold®

W ramach leczenia przyczynowego możliwa jest także terapia chaperonowa z wykorzystaniem migalastatu. Lek ten został zarejestrowany w maju 2016 r do leczenia pacjentów z chorobą Fabry'ego w wieku  $\geq 16$  lat z wrażliwymi na preparat mutacjami. [REDACTED]

[REDACTED] Warto również zaznaczyć, że istniejące dowody naukowe dotyczące skuteczności klinicznej migalastatu zostały przeprowadzone wśród pacjentów ze stosunkowo łagodną manifestacją objawów choroby Fabry'ego (eGFR = 89–94 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, LVMI = 94–97 g/m<sup>2</sup>, brak pacjentów z proteinurią) i w krótkim horyzoncie czasowym (18–24 mies.) [18] Tymczasem skuteczność preparatów z grupy ERT została potwierdzona w licznych doniesieniach naukowych opisujących zarówno efektywność kliniczną, jak i praktyczną. Dodatkowo wspomniane powyżej prace dotyczące migalastatu uwzględniały porównanie migalastatu względem placebo (testowana hipoteza superiority) oraz porównanie migalastatu z terapią ERT (testowana hipoteza non-inferiority). W przypadku pierwszej pracy niemożliwe jest przeprowadzanie porównania pośredniego zarówno ilościowego, jak i jakościowego pomiędzy migalastatem a ocenianą w ramach niniejszej analizy klinicznej interwencją, ze względu na brak badań dla Fabrazyme® w populacji z mutacjami wrażliwymi na migalastat, z kolei w przypadku drugiej pracy w ramach ERT stosowano zarówno Fabrazyme® (38%) jak i Replagal® (62%), a autorzy badania nie przedstawili wyników w subpopulacjach wyodrębnionych ze względu na rodzaj preparatu ERT. Z tego względu wnioskowanie o względnych różnicach pomiędzy ocenianą interwencją a migalastatem zostało przedstawione jedynie w niniejszym aneksie.

Porównanie z lekiem Galafold® zostało przeprowadzone jako analiza minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej i charakter non-inferiority badania porównującego migalastat oraz agalazydazy. W analizie porównano wyłącznie roczny koszt leków bez uwzględnienia dyskontowania.

### A.5.1. Galafold® – charakterystyka interwencji

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Inne produkty działające na przewód pokarmowy i metabolizm. Kod ATC: A16AX14 [77].



## Mechanizm działania

Migalastat jako farmakologiczne białko opiekuńcze, selektywnie i odwracalnie wiąże się z miejscami aktywnymi zmutowanych postaci alfa-GAL A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe, co powoduje stabilizację zmutowanych form alfa-GAL A w obszarach cytoplazmy wokół jądra komórkowego oraz przyspiesza ich kierowanie do lizosomów. Po oddysocjowaniu migalastatu od alfa-GAL w lizosomach następuje przywrócenie prawidłowej aktywności alfa-GAL A, polegające na katabolizmie Gb3 oraz powiązanych z nim substratów [77].

## Wskazania do stosowania

Migalastat jest wskazany do długotrwałego leczenia osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A) z wrażliwą mutacją (wymienione w tabelach w punkcie 5.1 ChPL Galafold®) [77].

## Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [77].

## Dawkowanie

Migalastat stosuje się dorosłych i młodzieży w wieku  $\geq 16$  lat w dawce 123 mg (1 kapsułka) co drugi dzień o tej samej porze dnia [77].

## Działania niepożądane

Bardzo często ( $>1/10$ ) oraz często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 142) [77].

Tabela 142.  
Częstość działań niepożądanych podczas leczenia migalastatem (Galafold®) [77].

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często ( $>1/10$ )	ból głowy
Często ( $\geq 1/100$ do $<1/10$ )	depresja, parestezje, zawroty głowy, niedoczulica, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, duszność, krwawienia z nosa, biegunka, nudności, bóle brzucha, zaparcia, suchość w ustach, parcie na stolec, niestrawność, wysypka, świąd, skurcze mięśni, bóle mięśniowe, kręcz szyi, ból kończyny, białkomocz, zmęczenie, ból, wzrost stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie masy ciała

## Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Galafold® został dopuszczony do obrotu na terytorium UE na podstawie pozwolenia wydanego firmie Amicus Therapeutics UK Ltd 26 maja 2016 r. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz.) [13, 77].

## Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy Galafold® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych [14].

### A.5.2. Koszty

Z uwagi na brak refundacji migalastatu w Polsce, w celu oszacowania ceny leku wykorzystano odszukane dane zagraniczne. Odnaleziono 2 informacje dotyczące ceny leku, które zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 143).

Tabela 143.  
Koszt preparatu Galafold® – dane zagraniczne

Kraj	Cena	Zawartość (liczba tabletek 123 mg)	Waluta	Kurs waluty*	Cena opakowania (14 tabletek)	Źródło
Wielka Brytania	19 729,87	14	EUR	4,1582	82 040,75	<a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/08/Migalastat-web-summary.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/08/Migalastat-web-summary.pdf</a>
Wielka Brytania	16 153,85	14	GBP	4,8102	77 703,25	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/evaluation-consultation-document">https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/evaluation-consultation-document</a>

Kurs waluty na podstawie danych NBP – Tabela nr 075/A/NBP/2018 z dnia 2018-04-17

Ponieważ koszt terapii z zastosowaniem migalastatu nie zależy od masy ciała, natomiast w przypadku Fabrazyme® koszt ten jest zależny od masy ciała, do obliczeń wykorzystano konserwatywnie niższą cenę leku Galafold®. Poniżej przedstawiono oszacowanie ceny opakowania zawierającej 14 tabletek po 123 mg (Tabela 144).

Tabela 144.  
Koszt preparatu Galafold®

Dawka	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena urzędowa	Cena hurtowa	Limit finansowania
123 mg	14 tabletek	77 703,25 zł	83 919,51 zł	88 115,49 zł	88 115,49 zł

### A.5.3. Analiza minimalizacji kosztów

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]