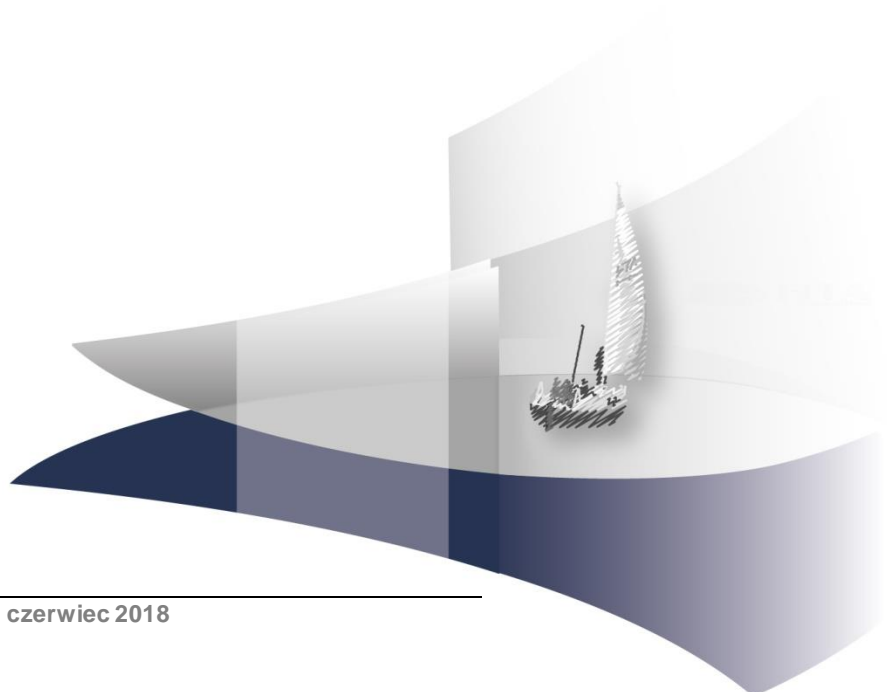


## **ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET**

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

Wersja 1.0



[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

# SPIS TREŚCI

|  |           |
|--|-----------|
| <b>STRESZCZENIE.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1. WPROWADZENIE DO ANALIZY .....</b>                                    | <b>9</b>  |
| 1.1. Cel analizy.....  | 9         |
| 1.2. Problem zdrowotny .....   | 9         |
| 1.3. Stan aktualny .....   | 11        |
| 1.4. Interwencja oceniana .....  | 13        |
| 1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej .....                                 | 14        |
| 1.6. Założenia analizy .....   | 14        |
| <b>2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>                                   | <b>16</b> |
| 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy .....                                  | 16        |
| 2.2. Forma analizy.....  | 17        |
| 2.3. Perspektywa analizy .....   | 17        |
| 2.4. Horyzont czasowy analizy.....   | 17        |
| 2.5. Populacja docelowa .....  | 17        |
| 2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej .....                         | 18        |
| 2.7. Wiek pacjentów.....   | 25        |
| 2.8. Masa ciała .....  | 26        |
| 2.9. Dawkowanie .....  | 27        |
| 2.10. Prawdopodobieństwa przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia ..... | 27        |
| 2.11. Koszty.....  | 34        |
| 2.12. Analiza wrażliwości .....  | 38        |
| <b>3. WYNIKI ANALIZY .....</b>   | <b>39</b> |
| 3.1. Populacja docelowa .....  | 39        |
| ■ [REDAKTOWANA] .....  | 40        |
| ■ [REDAKTOWANA] .....  | 41        |
| ■ [REDAKTOWANA] .....  | 43        |
| ■ [REDAKTOWANA] .....  | 46        |
| <b>4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....</b>                    | <b>47</b> |
| 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych .....           | 47        |
| 4.2. Aspekty etyczne i społeczne .....                                     | 47        |

---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>5. PODSUMOWANIE .....</b>  | <b>49</b> |
| <b>6. WNIOSKI.....</b>  | <b>51</b> |
| <b>7. OGRANICZENIA.....</b>   | <b>52</b> |
| <b>8. DYSKUSJA.....</b>   | <b>53</b> |
| <b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>  | <b>55</b> |
| <b>10. SPIS ELEMENTÓW .....</b>   | <b>56</b> |
| 10.1. Spis tabel .....  | 56        |
| <b>11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA<br/>    MINISTERSTWA ZDROWIA .....</b> | <b>58</b> |
| <b>ANEKS A. ....</b>  | <b>60</b> |
| A.1. Analiza wrażliwości .....  | 60        |
| <b>ANEKS B. ....</b>  | <b>65</b> |
| B.1. Populacja docelowa .....   | 65        |

## INDEKS SKRÓTÓW

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>AOTMiT</b>     | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                         |
| <b>BIA</b>        | Analiza wpływu na budżet<br>( <i>Budget Impact Analysis</i> )              |
| <b>CC</b>         | Powikłania sercowo - naczyniowe<br>( <i>Cardiac Complications</i> )        |
| <b>ChF</b>        | Choroba Fabry'ego  |
| <b>CKD</b>        | Przewlekła choroba nerek<br>( <i>Chronic Kidney Disease</i> )              |
| <b>ChPL</b>       | Charakterystyka produktu leczniczego                                       |
| <b>CVA</b>        | Udar mózgu<br>( <i>Cerebrovascular Accident</i> )                          |
| <b>ERT</b>        | Enzymatyczna terapia zastępcza<br>( <i>Enzymatic Replacement Therapy</i> ) |
| <b>ESRD</b>       | Schyłkowa niewydolność nerek<br>( <i>End-Stage Renal Disease</i> )         |
| <b>GLA</b>        | Gen dla alfa-galaktozydazy A   |
| <b>GUS</b>        | Główny Urząd Statystyczny  |
| <b>LVH</b>        | Przerost lewej komory<br>( <i>Left Ventricular Hypertrophy</i> )           |
| <b>lyso-Gb3</b>   | Globotriaosylosfingozyna<br>( <i>Globotriaosylosphingosine</i> )           |
| <b>NFZ</b>        | Narodowy Fundusz Zdrowia   |
| <b>[REDACTED]</b> | [REDACTED]   |
| <b>WML</b>        | Zmiany w istocie białej<br>( <i>White Matter Lesions</i> )                 |

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme®) stosowanej w populacji [REDACTED]

### ■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy. W analizie założono, że preparat Fabrazyme® będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego *Leczenie choroby Fabry'ego (ICD 10: E.75.2)*.

Populację docelową analizy stanowią pacjenci [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej wyznaczono na podstawie danych Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego dotyczących pacjentów z chorobą Fabry'ego związanych ze Stowarzyszeniem oraz na podstawie danych dostarczonych przez Zamawiającego.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty preparatu Fabrazyme®, koszty podania leku, koszty diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego oraz koszty związane z przebywaniem pacjentów w rozważanych stanach zdrowia.

W scenariuszu istniejącym założono, że obecnie preparat Fabrazyme® nie jest refundowany w Polsce ze środków publicznych. Pacjenci z chorobą Fabry'ego w Polsce nie mają finansowanego ze środków publicznych leczenia przyczynowego (terapia ERT i terapia chaperonowa) - są leczeni wyłącznie objawowo. Jedynie część pacjentów otrzymuje charytatywne leczenie aktywne.

W scenariuszu nowym założono, że preparat Fabrazyme® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie choroby Fabry'ego (ICD 10:E.75.2)*.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Populacja**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wydatki inkrementalne**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Scenariusz istniejący**

[Redacted text block]

**Scenariusz nowy**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



# 1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme®) stosowanej w populacji pacjentów [REDACTED]

## 1.2. Problem zdrowotny

Choroba Fabry'ego (ICD-10-CM: E75.21) jest ultraradką, 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 [1].

Przyczyną choroby Fabry'ego 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 choroby Fabry'ego 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 choroby Fabry'ego (stan na dzień: 29.05.2018 r.). Rzeczywista liczba mutacji może być nieco zawyżona, ze względu na błędny i niedokładny opis mutacji w tego typu bazach [1].

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 triheksosydem 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 [1].

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 [1].

Obraz kliniczny choroby Fabry'ego jest heterogenny i zależy od postaci oraz postępu choroby. Na podstawie zachowanej aktywności resztkowej alfa-GAL A w obrazie klinicznym choroby Fabry'ego wyróżnia się dwie postaci 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 [1].

**Tabela 1.**  
**Postacie choroby Fabry'ego [1]**

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

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka stadiów choroby Fabry'ego [1]**

| Stadium choroby Fabry'ego                                  | 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,</li> </ul> |   |

| Stadium choroby Fabry'ego          | Charakterystyka   |
|------------------------------------|---|
|                                    | lub przeszczep nerek<br><b>• Powikłania sercowo-naczyniowe:</b><br>migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu serca wymagające hospitalizacji, w szczenienu rozrusznika lub kardiowertera-defibrylatora serca, zator serca wymagający hospitalizacji, zawał mięśnia sercowego, przezskórna interwencja sercowa, pomostowanie aortalno-wieńcowe<br><b>• Zdarzenia mózgowo-naczyniowe:</b><br>epizod przemijającego niedokrwienia mózgu, udar mózgu zdiagnozowany przez neurologa |
| <b>Niewydolność wielonarządowa</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krańcowe stadium choroby nerek i powikłania 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 powikłania 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 chorobą Fabry'ego 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 chorobą Fabry'ego są zaawansowana choroba sercowo-naczyniowa (ok. 50%), choroba naczyniowo-mózgowa (12,5%) oraz niewydolność nerek (10,7%) [1].

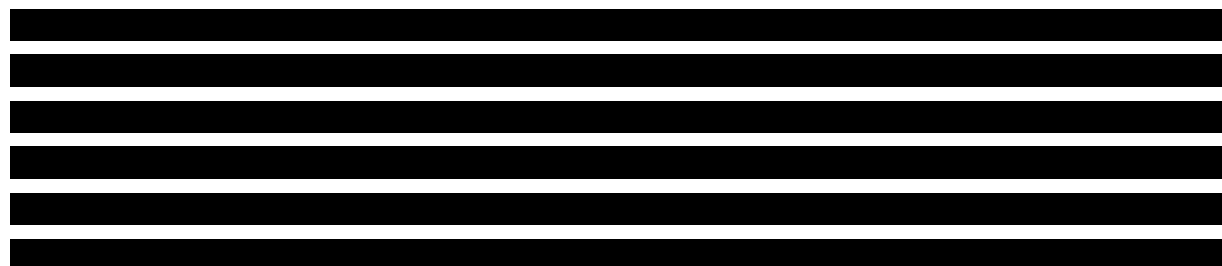
Szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

### 1.3. Stan aktualny

Obecnie NFZ nie refunduje leczenia ERT dla pacjentów z chorobą Fabry'ego. Zgodnie z danymi otrzymanymi od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego [2], część chorych otrzymuje charytatywne ERT (leczenie finansowane przez firmy farmaceutyczne).

#### 1.3.1. Aktualna liczebność populacji docelowej

W Polsce nie jest prowadzony rejestr pacjentów z chorobą Fabry'ego. Najbardziej wiarygodne dane dotyczące liczby pacjentów z ChF uzyskano od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego [2].



---

|            |  |
|------------|--|
| [REDACTED] |  |
| [REDACTED] |  |
| [REDACTED] |  |

|            |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

---

### 1.3.2. Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie w populacji docelowej analizy zostały wyznaczone przy wykorzystaniu tej samej metodyki oraz źródeł danych jak w scenariuszu istniejącym (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2).

|            |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

---

### 1.3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

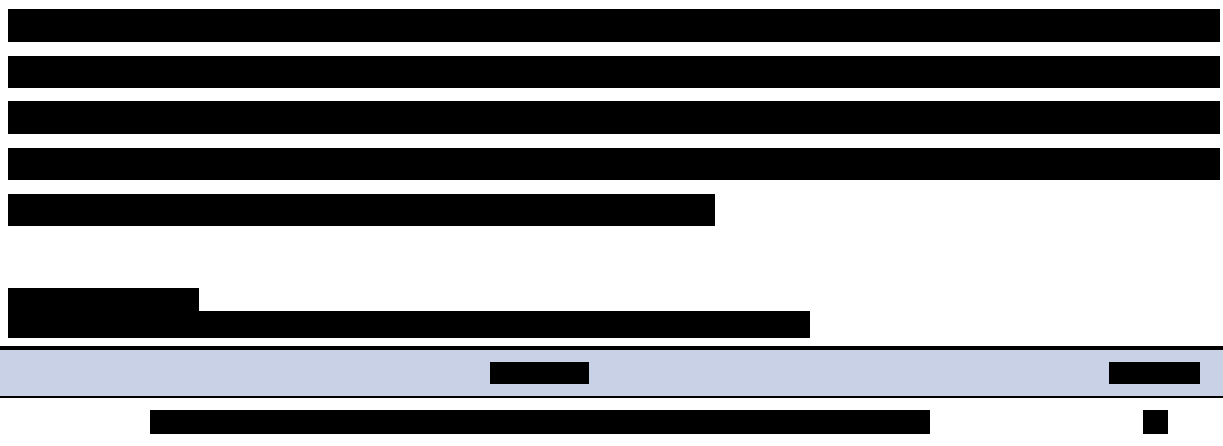
Aktualnie preparat Fabrazyme® nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce. Z informacji uzyskanych od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego [2] [REDACTED]

|            |            |
|------------|------------|
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] |            |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

---

### 1.3.4. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [3] lek Fabrazyme® stosowany jest w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A). Produkt Fabrazyme® jest wskazany u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych.

The table content is almost entirely redacted with black bars. Only a few small black squares are visible within a light blue shaded header row.

## 1.4. 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 [1].

Agalzydaza beta jest stosowana w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (niedobór alfa-galaktozydazy A). Agalzydaza beta jest wskazana u dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku 8 lat i starszych [1].

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

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.) [1].

Produkt leczniczy Fabrazyme® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych [1].

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie problemu decyzyjnego [1].

## 1.5. Kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie założono, że preparat Fabrazyme® będzie finansowany ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego w wieku 8 lat i starszych.

Zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [4], do grupy limitowej kwalifikuje się leki o podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- te same wskazania lub przeznaczenia, w których są refundowane,
- podobna skuteczność.

Obecnie na wykazie leków refundowanych nie ma żadnego preparatu, który miałby to samo przeznaczenie co preparat Fabrazyme® tj. terapia pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego w wieku 8 lat i starszych, zatem brak jest możliwości wskazania grupy limitowej, do której możliwe byłoby dołączenie analizowanego preparatu.

W obowiązującym obwieszczeniu Ministra Zdrowia [5], każda substancja czynna finansowana w obrębie programów lekowych refundowana jest w ramach odrębnej grupy limitowej (każdy z leków jest jedyną substancją czynną w swojej grupie limitowej). Odrębne grupy limitowe przypisane są także do leków o podobnym mechanizmie działania i podobnej skuteczności. W związku z powyższym, w celu zachowania spójności z aktualną strukturą grup limitowych (każdy lek jest jedyną substancją w swojej grupie limitowej), proponuje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Fabrazyme®.

## 1.6. Założenia analizy

- Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 3 letnim horyzoncie czasowym.
- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).
- Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy określono na podstawie danych otrzymanych od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego oraz informacji uzyskanych od Zamawiającego.
- W scenariuszu istniejącym założono, zgodnie z uzyskanymi informacjami, że aktualnie dla pacjentów z chorobą Fabry'ego nie jest refundowane leczenie przyczynowe. Chorzy leczeni są wyłącznie objawowo. Część pacjentów otrzymuje ERT, które jest finansowane przez firmy farmaceutyczne.
- W scenariuszu nowym założono, że preparat Fabrazyme® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego.
- W analizie podstawowej założono stopniowe włączenie pacjentów do programu lekowego.
- Koszty uwzględnione w niniejszej analizie zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

- Uwzględniono koszty stanów zdrowia. Na podstawie prawdopodobieństw przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia oraz kosztów leczenia oszacowano średni roczny koszt na pacjenta uwzględniony w obliczeniach analizy (patrz rozdz. 2.11.3).

W poniższej tabeli (Tabela 7) przedstawiono źródła danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

**Tabela 7.**  
**Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie**

| Parametr          | Źródło   | Referencje                                     |     |
|-------------------|--|--|-----|
| Dane populacyjne  | Liczba pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce                  | Dane Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego | [2] |
|                   | Liczba pacjentów zdiagnozowanych w horyzoncie czasowym analizy | Założenie                                      | -   |
| Rozpowszechnienie | Scenariusz istniejący  | Dane Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego | [2] |
|                   | Scenariusz nowy  |  |     |
| Zużycie zasobów   | Dawkowanie   | ChPL   | [3] |
|                   | Masa ciała   | Analiza ekonomiczna                            | [6] |
| Koszty            | Koszty preparatu Fabrazyme®                                    | Dane otrzymane od Zamawiającego                | -   |
|                   | Koszty podania leków   | Analiza ekonomiczna                            | [6] |
|                   | Koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym         |  |     |
|                   | Koszty stanów zdrowia  |  |     |

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

Zdefiniowano populację docelową niniejszej analizy

2. Określono liczebności populacji docelowej w kolejnych trzech latach horyzontu czasowego analizy.
3. Na podstawie danych Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego określono charakterystykę pacjentów z ChF, m.in. średni wiek pacjentów, podział ze względu na płeć, średni czas trwania otrzymywanego leczenia charytatywnego oraz wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia charytatywnego.
4. Oszacowano rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® oraz pozostałych interwencji analizowanych w populacji docelowej. Podział na stosowane metody leczenia określono zgodnie z danymi otrzymanymi od Stowarzyszenia.
5. Wykorzystano określoną w analizie ekonomicznej masę ciała pacjentów z populacji docelowej oraz oszacowane koszty leku. Uwzględniono również koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz koszty związane z przebywaniem pacjentów w uwzględnionych stanach zdrowia.
6. Skorzystano z wyników analizy ekonomicznej dotyczących prawdopodobieństwa przebywania pacjentów w danym stanie zdrowia.
7. Obliczono przewidywane wydatki NFZ w populacji docelowej w przyjętym horyzoncie czasowym analizy w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania leku Fabrazyme® ze środków publicznych.
8. Obliczono przewidywane wydatki NFZ w populacji docelowej w przyjętym horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leku Fabrazyme® ze środków publicznych.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do D). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną



cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

## 2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2013, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

## 2.3. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [7], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

## 2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że preparat Fabrazyme® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [8] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [4], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

Wybór dłuższego, 3-letniego horyzontu czasowego wynikał z uwzględnienia w analizie założeń dotyczących ustalenia stanu równowagi na rynku dla preparatu Fabrazyme®.

## 2.5. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy zdefiniowano jako pacjentów

[REDACTED]

Dane dotyczące liczby pacjentów z ChF w Polsce otrzymano od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego [2].

[Redacted table content]

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

[Redacted table content]

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

## 2.6. Rozpowszechnienie w populacji docelowej

### 2.6.1. Scenariusz istniejący

Obecnie nie istnieje program lekowy dla pacjentów z ChF. Jedyną opcją terapeutyczną dla tych pacjentów jest leczenie objawowe lub leczenie charytatywne, które jest finansowane przez firmy farmaceutyczne. Leczenie charytatywne nie jest zagwarantowane dożywno.

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

Przyjęto założenie, że pacjenci zdiagnozowani w II oraz III roku niniejszej analizy w scenariuszu istniejącym leczeni będą objawowo. W tabeli poniżej przedstawiono podział pacjentów na dostępne opcje leczenia w scenariuszu istniejącym ([REDACTED]).

|            |
|------------|
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |
| [REDACTED] |

### 2.6.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że preparat Fabrazyme® będzie refundowany ze środków publicznych w leczeniu ChF. Rozważono cztery warianty dotyczące rozpowszechnienia preparatu Fabrazyme® w scenariuszu nowym w populacji docelowej niniejszej analizy.

#### **Wariant I**

W wariantcie I założono, że:

- preparat Fabrazyme® refundowany będzie w ramach programu lekowego,
- pacjenci obecnie leczeni charytatywnie preparatem Fabrazyme® nadal go będą otrzymywać (stopniowe włączenie do programu lekowego),
- pacjenci obecnie leczeni charytatywnie preparatem Replagal® nadal go będą otrzymywać (na takich samych zasadach jak obecnie tj. leczenie finansowane przez firmę farmaceutyczną),

- pozostali pacjenci z populacji docelowej, obecnie nieleczeni, otrzymywać będą preparat Fabrazyme® (zgodnie z omówionym poniżej rozpowszechnieniem, przy założeniu stopniowego włączenia pacjentów do programu lekowego),
- wszyscy nowo zdiagnozowani pacjenci kwalifikować się będą do programu lekowego w roku diagnozy (jeden pacjent w II roku analizy oraz jeden w III roku analizy)

Rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® wśród pacjentów obecnie nieleczonych oszacowano na podstawie rozkładu pacjentów w pierwszych trzech latach refundacji preparatu Omnitrope w programie B.64 „Leczenie hormonem wzrostu niskorosłych dzieci urodzonych jako zbyt małe w porównaniu do czasu trwania ciąży (SGA lub IUGR)”. Program zaczął obowiązywać w 2015 roku, w I roku w programie leczonych było 53 pacjentów, w II roku 199 natomiast, w III roku 418. W przypadku nowych programów lekowych w pierwszych latach refundacji nie ma możliwości leczenia wszystkich chorych spełniających kryteria kwalifikacji. Wynika to z ograniczeń organizacyjnych i administracyjnych. Przyjęto, że w III roku obowiązywania programu B.64 osiągnięto równowagę, tzn. wszyscy pacjenci, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do PL zostali do niego włączeni. Założono, że taka sama sytuacja będzie miała miejsce w przypadku leczenia choroby Fabry'ego. Rozpowszechnienie w programie B.64 w kolejnych latach przedstawiono w tabeli (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Rozpowszechnienie leku Omnitrope w kolejnych latach obowiązywania programu B.64**

| Parametr          | I rok | II rok | III rok |
|-------------------|-------|--------|---------|
| Liczba pacjentów  | 53    | 199    | 418     |
| Rozpowszechnienie | 12,7% | 47,6%  | 100,0%  |

Powyższe odsetki odniesiono do liczby pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy, którzy nie otrzymują aktualnie leczenia przyczynowego. Kolejne kroki oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli (██████████).

| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
|------------|------------|------------|------------|
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |

W poniższej tabeli podsumowano rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® przy wykorzystaniu omówionych powyżej założeń.

Tabela 14.



[Redacted text block]

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

**Wariant II**

W wariacie II przyjęto analogiczne rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® jak w wariacie I, jednak założono, że wszyscy pacjenci będą rozpoczynać leczenie na początku roku (nie będą włączani systematycznie).

**Wariant III**

W wariacie III założono, że oprócz preparatu Fabrazyme®, w ramach programu lekowego dostępny będzie drugi lek stosowany w leczeniu choroby Fabry'ego tj. preparat Replagal® (agalzydaza alfa). Dodatkowo przyjęto, że wszyscy pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do PL będą leczeni w ramach proponowanego programu lekowego, do którego włączani będą systematycznie.

Do oszacowania rozkładu pacjentów na stosowane leczenie przyczynowe (Fabrazyme® lub Replagal®) wykorzystano dane Stowarzyszenia dotyczące pacjentów otrzymujących ww. leczenie w ramach leczenia charytatywnego. Otrzymane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

**Tabela 16.**

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

Oszacowane odsetki odniesiono wyłącznie do pacjentów już zdiagnozowanych. Przyjęto, że pacjent leczony danym preparatem charytatywnie, będzie kontynuował leczenie w programie lekowym tym samym lekiem. Założono również, że wszyscy pacjenci nowo zdiagnozowani w horyzoncie czasowym analizy otrzymywać będą leczenie preparatem Fabrazyme®. W poniższej tabeli (Tabela 17) oszacowano rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® w przypadku refundacji obu leków w populacji docelowej niniejszej analizy.

**Tabela 17.**  
**Oszacowane rozpowszechnienia preparatu Fabrazyme®**

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

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

a) wartość zaokrąglona do wartości całkowitych

W poniższych tabelach zestawiono rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® i Replagal® oraz przedstawiono rozkład pacjentów na dostępne opcje leczenia przyczynowego w scenariuszu nowym, przy uwzględnieniu założeń wariantu III.

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

### Wariant IV

W wariantcie IV założono, że jedynie preparat Fabrazyme® refundowany będzie w ramach programu lekowego. Wszyscy pacjenci z populacji docelowej niniejszej analizy będą leczeni preparatem Fabrazyme® (również Ci pacjenci, którzy aktualnie otrzymują leczenie charytatywne preparatem Replagal®). Pacjenci do programu lekowego będą włączani systematycznie.

**Tabela 20.**  
Rozpowszechnienie – wariant III

| Parametr   | I rok   | II rok  | III rok |
|--|---------|---------|---------|
| Rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® w populacji docelowej | 100,00% | 100,00% | 100,00% |
| Rozpowszechnienie preparatu Replagal® w populacji docelowej  | 0,00%   | 0,00%   | 0,00%   |

W poniższej tabeli przedstawiono rozkład pacjentów na dostępne opcje leczenia w scenariuszu nowym, przy uwzględnieniu założeń wariantu IV.

**Tabela 21.**



### Podsumowanie

Wariant I rozpowszechnienia preparatu Fabrazyme® wykorzystano w ramach analizy podstawowej, jako najbardziej prawdopodobny. Pozostałe warianty przetestowano w ramach analiz wrażliwości.



Tabela 22.



a) przy założeniu stopniowego włączania pacjentów do programu lekowego  
 b) przy założeniu, że wszyscy pacjenci rozpoczną leczenie na początku roku

## 2.7. Wiek pacjentów

Wiek pacjentów oszacowano na podstawie danych Stowarzyszenia [2], które przedstawiono w aneksie (Aneks B). W analizie wykorzystano średni wiek pacjentów (z podziałem na płeć) obecnie leczonych objawowo oraz pacjentów leczonych charytatywnie przy założeniu, że w momencie rozpoczęcia refundacji preparatu Fabrazyme® pacjenci będą o rok starsi (średni wiek na podstawie danych Stowarzyszenia plus jeden rok). Wiek pacjentów wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństwa przebywania danej grupy pacjentów w danym stanie zdrowia.

W poniższej tabeli przedstawiono wiek wyróżnionych w analizie grup pacjentów.

Tabela 23.

W przypadku pacjentów zdiagnozowanych w horyzoncie czasowym analizy rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz podstawowy – wiek pacjentów nowo zdiagnozowanych jest taki sam jak pacjentów obecnie nieleczonych,
- scenariusz dodatkowy (scenariusz B1) – pacjenci nowo zdiagnozowani w momencie rozpoczęcia analizy mają 8 lat (minimalny wiek z jakim pacjenci mogliby się kwalifikować do programu lekowego).

## 2.8. Masa ciała

Ze względu na dawkowanie preparatu Fabrazyme® (wielkość dawki uzależniona od masy ciała) konieczne było określenie masy ciała pacjentów w każdej z grup.

Masę ciała pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [6], uwzględniając wiek oraz płeć pacjentów w każdej grupie. Następnie wykorzystując rozkład na płeć w każdej grupie oszacowano średnią masę ciała wykorzystaną do oszacowania wielkości dawki na jednego pacjenta. W poniższej tabeli zestawiono wartości zaczerpnięte z analizy ekonomicznej oraz oszacowane masy ciała (Tabela 24).

**Tabela 24.**  
Masa ciała pacjentów uwzględnionych w analizie

| Grupa    | Wiek (lat) | Płeć | Masa ciała (kg) | Wiek (lat) | Płeć | Masa ciała (kg) | Wiek (lat) | Płeć | Masa ciała (kg) |
|----------|------------|------|-----------------|------------|------|-----------------|------------|------|-----------------|
| Grupa 1  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 2  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 3  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 4  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 5  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 6  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 7  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 8  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 9  | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |
| Grupa 10 | 18         | K    | 65              | 18         | M    | 75              | 18         | K    | 65              |

\* dotyczy wieku 0-12 miesięcy  
a) w I roku analizy nie ma nowych pacjentów – wartości zerowe  
b) w II roku analizy jest jeden nowy pacjent – kobieta – wartości oszacowane przy założeniu rozkładu pacjentów: 100% kobiet, 0% mężczyzn  
c) w III roku analizy jest dwóch nowych pacjentów – kobieta i mężczyzna – wartości oszacowane przy założeniu rozkładu pacjentów: 50% kobiet, 50% mężczyzn

W ramach analizy wrażliwości (scenariusz B1) przyjęto, że wiek pacjentów nowo zdiagnozowanych w momencie rozpoczęcia analizy będzie wynosił 8 lat (minimalny wiek z jakim pacjenci mogliby się kwalifikować do programu lekowego). Masę ciała tych pacjentów w scenariuszu B1 przedstawiono poniżej (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
**Masa ciała pacjentów nowozdiagnozowanych – analiza wrażliwości**

| Populacja                 | Pacjenci nowo zdiagnozowani – analiza wrażliwości |                 |                  |
|---------------------------|---|-----------------|------------------|
| Wiek - mężczyźni          | 8 lat   | 9 lat           | 10 lat           |
| Masa ciała - mężczyźni    | 30,5 kg   | 35,1 kg         | 37,3 kg          |
| Wiek - kobiety            | 8 lat   | 9 lat           | 10 lat           |
| Masa ciała - kobiety      | 29,9 kg   | 32,8 kg         | 37,8 kg          |
| Odsetek mężczyzn          | 0% <sup>a</sup>                                   | 0% <sup>b</sup> | 50% <sup>c</sup> |
| Masa ciała w obliczeniach | 29,9 kg   | 32,8 kg         | 37,6 kg          |

a) w I roku analizy nie ma nowych pacjentów – wartości zerowe

b) w II roku analizy jest jeden nowy pacjent – kobieta – wartości oszacowane przy założeniu rozkładu pacjentów: 100% kobiet, 0% mężczyzn

c) w III roku analizy jest dwóch nowych pacjentów – kobieta i mężczyzna – wartości oszacowane przy założeniu rozkładu pacjentów: 50% kobiet, 50% mężczyzn

## 2.9. Dawkowanie

Zgodnie z ChPL [3], zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme® wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej. W poniższej tabeli oszacowano liczbę podań w roku i średnią liczbę miligramów preparatu Fabrazyme® jaką otrzymuje jeden pacjent.

**Tabela 26.**  
**Dawkowanie preparatu Fabrazyme®**

| Parametr                             | Wartość            |
|--------------------------------------|--------------------|
| Czas trwania cyklu leczenia          | 2 tygodnie         |
| Liczba podań na cykl                 | 1 podanie          |
| Dawka na cykl                        | 1 mg / kg mc.      |
| Liczba podań w roku                  | 26,09 <sup>a</sup> |
| Liczba mg na rok na jednego pacjenta | 26,09 mg / kg mc.  |

a) przy założeniu, że rok ma 365,25 dni

## 2.10. Prawdopodobieństwa przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przebywania pacjenta w określonym stanie zdrowia wykorzystano dane z analizy ekonomicznej (dane te uwzględniają korektę połowy cyklu).

### 2.10.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym wyróżniono trzy grupy pacjentów:

- pacjenci leczeni objawowo – zgodnie z danymi Stowarzyszenia nie otrzymują oni obecnie ERT,
- pacjenci leczeni objawowo – nowi (zdiagnozowani w horyzoncie czasowym analizy),
- pacjenci leczeni charytatywnie – zgodnie z danymi Stowarzyszenia obecnie otrzymują oni leczenie ERT finansowane przez firmy farmaceutyczne.

Poniżej oszacowano prawdopodobieństwa stanów zdrowia dla grup pacjentów uwzględnionych w scenariuszu istniejącym analizy.

### Pacjenci leczeni objawowo

Z danych otrzymanych od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego wynika, [redacted]  
[redacted]  
[redacted] Wartości te zaimplementowano do modelu CUA jako wiek rozpoczęcia leczenia i z zakładek „UNTREATED\_male” oraz „UNTREATED\_female” zaczerpnięto potrzebne prawdopodobieństwa, które przedstawiono poniżej (Tabela 27).

Tabela 27.

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Następnie przy wykorzystaniu rozkładu na płeć wśród pacjentów nie otrzymujących żadnego leczenia przyczynowego, na podstawie danych Stowarzyszenia, oszacowano średnie wartości prawdopodobieństw dla pacjentów nieleczonych ERT. Wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.



### Nowo zdiagnozowani pacjenci leczeni objawowo

W przypadku nowych pacjentów, zdiagnozowanych w horyzoncie czasowym analizy, w scenariuszu podstawowym założono, że średni wiek tych pacjentów jest taki sam jak pacjentów obecnie nieleczonych (patrz rozdz. 2.7), zatem wartości prawdopodobieństw dla tej grupy pacjentów (zaczerpnięte z analizy ekonomicznej) są takie same. W pierwszym roku analizy nie będzie nowych pacjentów, w drugim roku będzie jeden nowy pacjent (przyjęto arbitralne założenie, że będzie to kobieta). W trzecim roku będzie kolejny nowy pacjent (mężczyzna). Zatem w trzecim roku wśród dwójki nowych pacjentów będzie jedna kobieta i jeden mężczyzna. Wartości prawdopodobieństw uwzględnione w analizie dla nowych pacjentów leczonych objawowo oszacowano zgodnie z opisanym rozkładem pacjentów i zestawiono poniżej (█).

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

- a) w I roku analizy nie ma nowych pacjentów – wartości prawdopodobieństw zerowe  
 b) w II roku analizy jest jeden nowy pacjent – kobieta – wartości prawdopodobieństw oszacowane przy założeniu rozkładu pacjentów: 100% kobiet, 0% mężczyzn  
 c) w III roku analizy jest dwóch nowych pacjentów – kobieta i mężczyzna – wartości prawdopodobieństw oszacowane przy założeniu rozkładu pacjentów: 50% kobiet, 50% mężczyzn

W analizie wrażliwości (wariant B) przyjęto, że nowo zdiagnozowani pacjenci są w wieku 8–10 lat (I–III rok analizy odpowiednio). Wartości prawdopodobieństw, przy założeniu takiego wieku pacjentów, oszacowano analogicznie jak powyżej, zakładając rozpoczęcie leczenia w wieku 8 lat, zarówno dla kobiet i mężczyzn.

### Pacjenci leczeni charytatywnie

W przypadku pacjentów leczonych charytatywnie wykorzystano informacje Stowarzyszenia oraz otrzymane od Zamawiającego o średnim wieku pacjentów, średnim wieku w którym pacjenci rozpoczęli leczenie oraz średnim czasie trwania leczenia. Model analizy ekonomicznej został przystosowany do wygenerowania prawdopodobieństw dla grupy pacjentów leczonych charytatywnie. W celu uzyskania potrzebnych wartości należy:

■ w komórce określającej wiek startowy mężczyzn (komórka w modelu *Settings\_MalesAgeOpt*) wybrać opcję *User value* następnie w komórce *Settings\_* [redacted]

2. zmienić opcję dotyczącą początkowego rozkładu kohorty, żeby otrzymać przeliczenie wg wprowadzonego wieku, tj. zakres *Settings\_StartingDistMalesOpt* ustawić na *Age dependent (A/S)*,

3. opcja modelu dodająca historię leczenia ERT u mężczyzn: *Settings\_priorERTOpt* należy wybrać *Charity treatment* (opcja ta ustawia 9 lat leczenia ERT na starcie modelu),
4. z zakładki „*TREATED\_male*” wziąć prawdopodobieństwa dla pacjentów [REDACTED] [REDACTED] (cykl pierwszy ma numer „0” w modelu).

Otrzymane w ten sposób wartości przedstawiono poniżej. (Tabela 30).

Tabela 30.

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

## 2.10.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono, że wszyscy pacjenci otrzymują ERT w ramach programu lekowego.

Pacjenci różnią się w zależności od wcześniejszego leczenia:

- pacjenci leczeni ERT – wcześniej nieleczeni,
- pacjenci leczeni ERT – nowi – zdiagnozowani w horyzoncie czasowym analizy,
- pacjenci leczeni ERT – wcześniej leczeni charytatywnie (otrzymujący leczenie ERT finansowane przez firmy farmaceutyczne).

### Pacjenci leczeni ERT - wcześniej nieleczeni

Wartości prawdopodobieństw dla tej grupy pacjentów zaczerpnięto z zakładki „TREATED\_male”, „TREATED\_female” przy założeniu wieku rozpoczęcia analizy jak w przypadku pacjentów nieleczonych w scenariuszu istniejącym [REDACTED]

Wartości przyjętych prawdopodobieństw przedstawiono poniżej ([REDACTED]).

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Wartości przedstawione powyżej zważono odsetkiem kobiet i mężczyzn w rozważanej populacji i przedstawiono w poniższej tabeli ([REDACTED]).



| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

**Pacjenci leczenia ERT – nowi**

Wartości prawdopodobieństw dla tej grupy pacjentów zaczerpnięto z zakładki „*TREATED\_male*”, „*TREATED\_female*” przy założeniu wieku rozpoczęcia analizy jak w przypadku pacjentów nowych w scenariuszu istniejącym. Wartości uwzględnione w obliczeniach analizy przedstawiono poniżej ([REDACTED]).

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

- a) w I roku analizy nie ma nowych pacjentów – wartości prawdopodobieństw zerowe  
b) w II roku analizy jest jeden nowy pacjent – kobieta – wartości prawdopodobieństw oszacowane przy założeniu rozkładu pacjentów: 100% kobiet, 0% mężczyzn  
c) w III roku analizy jest dwóch nowych pacjentów – kobieta i mężczyzna – wartości prawdopodobieństw oszacowane przy założeniu rozkładu pacjentów: 50% kobiet, 50% mężczyzn

W analizie wrażliwości (wariant B) przyjęto, że pacjenci rozpoczynający ERT są w wieku 8–10 lat (odpowiednio I–III rok analizy). Wartości prawdopodobieństw dla przyjętego wieku pacjentów oszacowano analogicznie jak powyżej. Przyjęty wiek rozpoczęcia analizy wynosi 8 lat, zarówno dla kobiet i mężczyzn.

### Pacjenci leczenia ERT - wcześniej leczeni charytatywnie

W przypadku pacjentów otrzymujących w scenariuszu nowym ERT, którzy obecnie leczeni są charytatywnie, wartości prawdopodobieństw są takie same jak w przypadku pacjentów leczonych charytatywnie w scenariuszu istniejącym. Nie ma różnicy w efektywności leczenia charytatywnego i leczenia otrzymywanego w ramach programu lekowego.

## 2.11. Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt preparatu Fabrazyme®,
- koszt podania leku,
- koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym,
- koszty stanów zdrowia.

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

|            |            |            |            |
|------------|------------|------------|------------|
| [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] | [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 text]

### 2.11.2. Koszty podania oraz diagnostyki i monitorowania

[Redacted text]

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

### 2.11.3. Koszty stanów zdrowia

[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 text block]

[Redacted text block]

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

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

## 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® w scenariuszu nowym;
- wariant B: wiek pacjentów nowo zdiagnozowanych;
- wariant C: koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym;
- wariant D: dane z analizy ekonomicznej dotyczące prawdopodobieństwa przebywania pacjenta w danym stanie zdrowia.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach obliczano prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie (przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości), natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (Aneks A.1). Ponadto w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości omawianych parametrów.

### 3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariancie podstawowym. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Fabrazyme® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. W scenariuszu nowym analizy założono, że preparat Fabrazyme® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego *Leczenie choroby Fabry'ego*.

#### 3.1. Populacja docelowa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [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. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

### 4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Preparat Fabrazyme® podawany jest pacjentom raz na dwa tygodnie w formie wlewu dożylnego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [3] leczenie preparatem Fabrazyme® powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego lub innymi dziedzicznymi chorobami metabolicznymi.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Fabrazyme® konieczne będą zmiany w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych. Podawanie produktu leczniczego Fabrazyme® wiąże się z kosztami dotyczącymi monitorowania efektów leczenia. Dotychczas, monitorowanie przebiegu choroby, w przypadku pacjentów leczonych objawowo, nie podlegało tak surowym restrykcjom, jak w proponowanym programie lekowym. Jednak tak przyjęte kryteria włączenia i przebywania w programie lekowym pozwolą na efektywne leczenie tych chorych, którzy wymagają rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia enzymozastępczego.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania preparatu Fabrazyme® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym długotrwałą enzymatyczną terapię zastępczą w przypadku dziedzicznych chorób metabolicznych. W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie dziedzicznych chorób metabolicznych będą w stanie prowadzić również terapię preparatem Fabrazyme®.

Podjęcie decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Fabrazyme® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzono oddzielnej analizy w tym zakresie.

### 4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Fabrazyme® umożliwiłoby podjęcie terapii przyczynowej. Obecnie pacjenci ze stwierdzoną chorobą Fabry'ego nie mają zagwarantowanego dostępu do leczenia przyczynowego, są leczeni wyłącznie objawowo. Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Fabrazyme® w populacji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 55.**  
**Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu preparatu Fabrazyme® ze środków publicznych**

| <b>Analiza aspektów etycznych i społecznych</b>  |  |
|--|--|
| <b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności</b>                                  |  |
| <b>Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?</b>   | Nie zdefiniowano.  |
| <b>Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej</b>                             | Nie zdefiniowano.  |
| <b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych</b>  |  |
| <b>Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii</b>   | Finansowanie terapii preparatem Fabrazyme® pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń zgodnie z kryteriami włączenia do terapii.   |
| <b>Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych</b>  | Finansowanie preparatu Fabrazyme® dla pacjentów w wieku ≥ 8 lat ze stwierdzoną objawową klasyczną lub nieklasyczną postacią choroby Fabry'ego i udokumentowanym brakiem lub znacznym niedoborem aktywności alfa-galaktozydazy A (mężczyźni) oraz obecnością patogennej mutacji w obrębie genu <i>GLA</i> (mężczyźni i kobiety), którzy wymagają rozpoczęcia lub kontynuacji leczenia enzymozastępczego zapewni możliwość leczenia przyczynowego choroby. |
| <b>Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia</b> |  |
| <b>Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi</b>  | Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującymi prawem.  |
| <b>Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka</b>   | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |
| <b>Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych</b>  |  |
| <b>Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej</b>   | Wprowadzenie tej metody terapeutycznej znacząco zwiększy satysfakcję pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej.  |
| <b>Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych</b>   | Ryzyko niezaakceptowania terapii przez pacjentów jest niewielkie i prawdopodobnie dotyczy jedynie przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych.  |
| <b>Możliwość stygmatyzacji chorych</b>   | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |
| <b>Możliwość wywoływania lęku</b>  | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |
| <b>Możliwość powodowania dylematów moralnych</b>   | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |
| <b>Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych</b>  | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |
| <b>Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku</b>  | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |
| <b>Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku</b>                                       | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |
| <b>Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii</b>   | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |
| <b>Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii</b>   | Zbliżona do alternatywnych technologii.  |



## 5. PODSUMOWANIE

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 6. WNIOSKI

[Redacted content]

## 7. OGRANICZENIA

- W niniejszej analizie skorzystano z oszacowań analizy ekonomicznej dla prawdopodobieństwa pozostawania pacjentów w wyróżnionych stanach zdrowia, kosztów oraz masy ciała. Wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.
- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, uzupełnionych o informacje otrzymane od Zamawiającego. Oszacowana wielkość populacji uwzględnia wyłącznie chorych związanych ze Stowarzyszeniem, zatem ta wartość może być niedoszacowana. Należy jednak zaznaczyć, iż ze Stowarzyszeniem związana jest zdecydowana większość pacjentów z chorobą Fabry'ego.
- Ze względu na brak danych odnośnie wieku i długości leczenia pacjentów otrzymujących charytatywnie preparat Replagal®, wszystkim pacjentom leczonym charytatywnie przypisano charakterystykę pacjentów leczonych charytatywnie preparatem Fabrazyme®. W grupie pacjentów leczonych charytatywnie preparatem Fabrazyme® są wyłącznie mężczyźni, zatem przyjęcie takiego założenia nie w pełni oddaje rzeczywistą sytuację.
- W scenariuszu podstawowym analizy przyjęto założenie, że oprócz preparatu Fabrazyme® finansowany ze środków publicznych będzie również drugi lek stosowany w leczeniu ChF- Replagal®. Koszty generowane przez pacjentów, którzy w scenariuszu nowym będą leczeni preparatem Replagal® nie zostały uwzględnione w ramach tej analizy.
- Przyjęto, iż liczebność populacji docelowej analizy będzie zwiększać się corocznie o jednego pacjenta. W pierwszym roku będzie to kobieta, natomiast w drugim roku mężczyzna (założenie arbitralne).

## 8. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme®) stosowanej w populacji [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej niniejszej analizy oszacowano na podstawie danych otrzymanych od Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego oraz danych otrzymanych od Zamawiającego. [REDACTED]

Choroba Fabry'ego ze względu na swoje objawy, bardzo zbliżone do wielu innych chorób, a także na rzadkość występowania, jest chorobą bardzo trudną do zdiagnozowania. Zanim więc lekarz prowadzący jest w stanie wprowadzić odpowiednie leczenie mija wiele czasu, a pacjent poddawany jest różnym (często kosztocłonnym) badaniom diagnostycznym i procedurom medycznym. Tak więc prawidłowe leczenie w większości przypadków rozpoczyna się późno - po długim czasie od wystąpienia pierwszych objawów choroby [9].

Całkowite wyleczenie tej choroby, bez względu na szybkość jej zdiagnozowania, jest niemożliwe, ponieważ jest to choroba o podłożu genetycznym. Jednak prawidłowo prowadzone leczenie jest w stanie w znacznym stopniu ułatwić życie chorym oraz wspomóc organizm w walce z chorobą. Leczenie przyczynowe ma za zadanie dostarczyć do organizmu pacjenta brakujących enzymów w takim stopniu, aby był on w stanie prawidłowo funkcjonować. Należy pamiętać, że nieleczona choroba Fabry'ego znacznie skraca życie chorego, a dodatkowo powoduje występowanie wielu chorób dodatkowych, których leczenie wymaga znacznych nakładów finansowych ponoszonych przez płatnika, jak również przez samego pacjenta [9]. Nieleczona choroba również uniemożliwia lub znacząco ogranicza możliwość podjęcia przez pacjenta pracy zawodowej, co generuje koszty pośrednie. Nie jest możliwe oszacowanie kosztów pośrednich ze względu na sposób kodowania jednostki chorobowej w dokumentacji płatnika oraz Zakładu Ubezpieczeń Społecznych, lecz można przypuszczać, że są one wysokie i mogą przewyższać koszty bezpośrednie choroby.

Polscy pacjenci z chorobą Fabry'ego, pomimo dostępności na rynku terapii przyczynowych, są w większości leczeni wyłącznie objawowo, jedynie nieliczni pacjenci otrzymują ERT w ramach programów charytatywnych realizowanych przez firmy farmaceutyczne [1]. Należy przy tym

zaznaczyć, iż od wielu lat Stowarzyszenie, w imieniu pacjentów, stara się o finansowanie skutecznej terapii przyczynowej jaką bez wątpienia jest terapia preparatem Fabrazyme®.

Obecnie enzymatyczna terapia zastępcza nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce. Brak refundacji skutecznych leków oznacza, że pacjenci nie są leczeni w prawidłowy sposób, a objawy choroby są jedynie (w niewielkim stopniu) niwelowane przez podawanie leków przeciwbólowych.

Polska jest aktualnie jedynym krajem Unii Europejskiej, gdzie pacjentom odmawia się bezpłatnego dostępu do leczenia enzymozastępczego (w tym m.in. produktu leczniczego Fabrazyme®). Brak finansowania ze środków publicznych agalzydazy beta (Fabrazyme®) dla pacjentów z chorobą Fabry'ego oznacza życie w ciągłym bólu oraz z dręczącą psychikę świadomością pogarszającego się stanu zdrowia, wynikającą ze zwiększonego ryzyka udaru i zawału serca, a także z obawy przed utratą samodzielności i przedwczesną śmiercią. Powołując się na stanowisko byłego prezesa Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego – Romana Michalika – należy podkreślić fakt, że zapisy konstytucji RP oraz ustawy o powszechnych ubezpieczeniach zdrowotnych zapewniają wszystkim obywatelom równy dostęp do świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dlatego argumenty kosztowe nie powinny odgrywać decydującej roli w zapewnieniu pacjentom dostępu do leczenia, zwłaszcza jeśli jest to jedyna dostępna i skuteczna metoda terapii [10].

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. ██████████ P. Analiza problemu decyzyjnego. Agalzydaza beta (Fabrazyme®) w leczeniu choroby Fabry'ego. HTA Consulting 2018.
2. Liczba chorych - dane Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego.
3. Fabrazyme - Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000370/human\\_med\\_000784.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000370/human_med_000784.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (29.1.2018).
4. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20111220696> (29.1.2018).
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2018. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (29.1.2018).
6. ██████████ Analiza ekonomiczna. Agalzydaza beta (Fabrazyme®) w leczeniu choroby Fabry'ego. HTA Consulting 2018.
7. 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://dziennikustaw.gov.pl/DU/2012/0388> (29.1.2018).
8. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). AOTMiT 2017 Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/> (29.1.2018).
9. Choroba Fabry'ego - objawy, rozpoznanie, leczenie, dziedziczenie choroby. Dostęp: <https://www.stolicazdrowia.pl/605/choroba-fabryego-objawy-rozpoznanie-leczenie-dziedziczenie-choroby/> (12.3.2018).
10. ██████████. Analiza kliniczna. Agalzydaza beta (Fabrazyme®) w leczeniu choroby Fabry'ego. HTA Consulting 2018.











## 11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 56.

Wskaźnik spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy w wpływu na budżet

| Wymaganie   | Rozdział   |
|---|--|
| <b>§ 2.</b>   |  |
| <i>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.</i>   | Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii w wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku. |
| <b>§ 6.1 Analiza w wpływu na budżet zawiera:</b>  |  |
| 2. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:   |  |
| a. Obejmującej w szystkich pacjentów , u których w nioskow ana technologia może być zastosow ana  | Rozdz. 1.3.4   |
| b. Docelow ej, w skazanej we wniosku,   | Rozdz. 1.3.1   |
| c. W której technologia w nioskow ana jest obecnie stosow ana,  | Rozdz. 1.3.3   |
| 3. oszacow anie rocznej liczebności populacji, w której w nioskow ana technologia będzie stosow ana przy założeniu, że minister w łaściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)  | Rozdz. 3.1   |
| 4. oszacow anie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobow iązanego do finansow ania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składow ej w ydatków stanowiącej refundację ceny wnioskow anej technologii, o ile w ystępuje;  | Rozdz. 1.3.2   |
| 5. ilościow ą prognozę rocznych wydatków podmiotu zobow iązanego do finansow ania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym we wniosku z wyszczególnieniem składow ej w ydatków stanowiącej refundację ceny w nioskow anej technologii przy założeniu, że minister w łaściwy do spraw zdrowia nie w yda decyzji o objęciu refundacją (...) | Rozdz. 3.2   |
| 6. ilościow ą prognozę rocznych wydatków podmiotu zobow iązanego do finansow ania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym we wniosku z wyszczególnieniem składow ej w ydatków stanowiącej refundację ceny w nioskow anej technologii przy założeniu, że minister w łaściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)      | Rozdz. 3.3   |
| 7. oszacow anie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym w skazanym we wniosku, stanow iących różnicę pomiędzy prognozami (...)   | Rozdz. 3.4   |
| 8. minimalny i maksymalny w ariant oszacowania (...)  | Rozdz. A.1   |
| 9. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacow ań (...) oraz prognoz (...)   | Rozdz. 1.6   |
| 10. w yszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacow ań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji w nioskow anej technologii do grupy limitow ej i w yznaczenia podstawy limitu,   | Rozdz. 1.6   |
| 11. dokument elektroniczny, umożliw iający pow tórzenie w szystkich ka kulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)   | Załącznik do analizy   |

| Wymaganie  | Rozdział  |
|--|---|
| <b>§ 6.2</b>   |   |
| Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy w wpływu na budżet.  | Rozdz.2.4   |
| <b>§ 6.3</b>   |   |
| Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza w wpływu na budżet może zawierać dodatkowe warianty, w których oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane. | Rozdz. 2.5  |
| <b>§ 6.4</b>   |   |
|   |  |
|   |  |
| <b>§ 6.5</b>   |   |
| Jeżeli w nieskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.   | Rozdz.1.5   |
| <b>§ 6.6</b>   |   |
| Jeżeli w nieskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i w wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy  | Nie dotyczy   |
| <b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>  |   |
| 3. dane bibliograficzne w wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;  | Rozdz.9   |
| 4. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.  | Rozdz. 9  |

## ANEKS A.

### A.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

**Tabela 57.**  
Parametry je dnokierunkowej analizy wrażliwości

| Parametr  | Wariant    | Wartość parametru w kolejnych latach  |                     |                     | Uzasadnienie    |
|---|------------|---|---------------------|---------------------|-----------------|
|   |            | I rok   | II rok              | III rok             |                 |
| <b>Rozpowszechnienie preparatu Fabrazyme® w scenariuszu nowym</b> | Wariant A0 | 34,03% <sup>a</sup>   | 53,34% <sup>a</sup> | 83,08% <sup>a</sup> | Rozdział 2.6.2  |
|   | Wariant A1 | 34,03% <sup>b</sup>   | 53,34% <sup>b</sup> | 83,08% <sup>b</sup> |                 |
|   | Wariant A2 | 60,32%  | 60,94%              | 61,54%              |                 |
|   | Wariant A3 | 100,00%   | 100,00%             | 100,00%             |                 |
| <b>Wiek pacjentów nowo zdiagnozowanych</b>                        | Wariant B0 | ██████████  | ██████████          | ██████████          | Rozdział 2.7    |
|   | Wariant B1 | 8 lat   | 9 lat               | 10 lat              |                 |
| <b>Koszt monitorowania w programie lekowym</b>                    | Wariant C0 |   | ██████████          |                     | Rozdział 2.11.2 |
|   | Wariant C1 |   | ██████████          |                     |                 |
| <b>Dane z analizy ekonomicznej dotyczące stanów zdrowia</b>       | Wariant D0 | Wariant podstawowy analizy ekonomicznej                                       |                     |                     | Rozdział 2.10   |
|   | Wariant D1 | Wariant, w którym w analizie ekonomicznej są największe koszty inkrementalne  |                     |                     |                 |
|   | Wariant D2 | Wariant, w którym w analizie ekonomicznej są najmniejsze koszty inkrementalne |                     |                     |                 |

a) wiek kobiet / wiek mężczyźni

b) założenie, że wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie na początku roku

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.



|   |  | 2018 |    |    | 2019 |    |    |
|---|--|------|----|----|------|----|----|
|   |  | Q1   | Q2 | Q3 | Q1   | Q2 | Q3 |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |

[Redacted text]

[Redacted text]

|   |  | 2018 |    |    | 2019 |    |    |
|---|--|------|----|----|------|----|----|
|   |  | Q1   | Q2 | Q3 | Q1   | Q2 | Q3 |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |

[Redacted text]

|   |  | 2018 |    |    | 2019 |    |    |
|---|--|------|----|----|------|----|----|
|   |  | Q1   | Q2 | Q3 | Q1   | Q2 | Q3 |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |
| ■ |  |      |    |    |      |    |    |
|   |  |      |    |    |      |    |    |

| ■ |  |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|--|
|   |  |  |  |  |  |  |  |
| ■ |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |  |  |  |  |  |  |
| ■ |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |  |  |  |  |  |  |
| ■ |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |  |  |  |  |  |  |
| ■ |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |  |  |  |  |  |  |
| ■ |  |  |  |  |  |  |  |
|   |  |  |  |  |  |  |  |

### A.1.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| ■ |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|
|   |  |  |  |  |  |
| ■ |  |  |  |  |  |
|   |  |  |  |  |  |





## ANEKS B.

### B.1. Populacja docelowa

#### B.1.1. Źródła danych

Obecnie w Polsce nie jest prowadzony rejestr osób z chorobą Fabry'ego, dlatego nie ma dokładnych informacji, ile osób cierpi na tę rzadką chorobę. Od 2002 roku działa w Polsce Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego, które skupia m.in. chorych i ich rodziny. [REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |





## B.1.2. Analiza danych

Z otrzymanych danych wynika, że

[Redacted text block]

### B.1.2.1 Charakterystyka pacjentów, którzy nie otrzymują obecnie leczenia przyczynowego

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli ([Redacted]) określono charakterystykę pacjentów, którzy nie otrzymują obecnie żadnego leczenia przyczynowego ([Redacted]).

[Redacted text]

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

### B.1.2.2 Charakterystyka pacjentów, którzy obecnie leczeni są charytatywnie

[Redacted text block]

[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]