



IGNORANTIA NOCET

Brineura[®] (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
BioMarin Pharmaceutical Sp. z o.o.

Warszawa, 05.04.2019 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 5 kwietnia 2019 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.6.2019.JM.KP.ALW.KMu.2. Pierwotnie analiza została zakończona 23 października 2018 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Koncepcja analizy; ⊕ Kontrola jakości; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Modelowanie; ⊕ Wnioski i dyskusja; ⊕ Analiza wrażliwości; ⊕ Szacowanie kosztów ⊕ Opracowanie wyników; ⊕ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊕ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊕ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Pharmaceutical Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	14
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Profil bezpieczeństwa	20
6. Technika analityczna.....	21
7. Modelowanie.....	22
7.1. Struktura modelu.....	22
7.2. Założenia modelu.....	28
7.3. Populacja początkowa.....	36
7.4. Prawdopodobieństwa przejść.....	37
7.4.1. Kalkulacja prawdopodobieństw przejść na podstawie danych jednostkowych	37
7.4.2. Grupowanie stanów zdrowotnych.....	38
7.4.3. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami 1-7	39
7.4.4. Prawdopodobieństwa przejść w podziale na okresy	39
7.4.5. Wczesna i późna stabilizacja w ramieniu CER	40
7.4.6. Prawdopodobieństwa przejść dla stanów 8 i 9	41
7.4.7. Zaprzeszanie leczenia CER	42

7.5. Śmiertelność	43
7.6. Jakość życia w modelu Markowa	44
7.6.1. Jakość życia opiekunów	46
7.6.2. Jakość życia rodzeństwa	48
7.7. Działania niepożądane	49
8. Analiza kosztów	52
8.1. Koszty leczenia	53
8.1.1. Koszt leku Brineura®	53
8.1.2. Koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej	55
8.1.3. Koszt hospitalizacji w ramach podania leku	57
8.1.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego	58
8.1.5. Koszt monitorowania	62
8.2. Koszty stanów zdrowia	64
8.2.1. Koszty wsparcia psychiatrycznego	70
8.2.2. Koszty opieki hospicyjnej	70
8.3. Koszty badania EKG	71
8.4. Koszty leczenia napadów padaczkowych	72
8.5. Koszty leczenia objawowego	73
8.5.1. Koszty leczenia antyepileptycznego	75
8.5.2. Koszty leczenia bólu	76
8.5.3. Koszty leczenia dystonii	77
8.5.4. Koszty leczenia mioklonii	78

8.5.5. Koszty zgłębnika do żywienia.....	78
8.6. Koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	79
8.7. Całkowity koszt różniący	81
9. Założenia i dane wejściowe	82
10. Wyniki analizy	83
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	83
10.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji	86
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	87
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	117
13. Walidacja modelu	117
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	118
13.2. Walidacja konwergencji.....	118
13.3. Walidacja zewnętrzna	118
14. Ograniczenia i założenia	119
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	121
16. Dyskusja	123
17. Załączniki	124
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	124
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	124
17.1.2. Strategia wyszukiwania	124
17.1.3. Selekcja badań.....	125
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	127
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	127

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	127
17.2.2. Strategia wyszukiwania	128
17.2.3. Selekcja badań.....	129
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	131
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	131
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej 132	
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	133
18. Spis tabel	136
19. Spis rysunków	140
20. Bibliografia.....	141

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AKL	analiza kliniczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AW	analiza wrażliwości
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
b/d	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CER	cerliponaza alfa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLN2	ang. <i>ceroid lipofuscinosis type 2</i> – ceroidolipofuscynoza neuronalna typu 2
CLN2 QoL	ang. <i>CLN2 Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w CLN2
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EEG	elektroencefalogram
EKG	elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach
EQ-5D-5L	ang. <i>5-level Euro-Quality of Life Questionnaire version</i> – kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5D wersja 5L
EQ VAS	ang. <i>Euro-Quality Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases-10</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – dane indywidualne na poziomie pacjenta
m.c.	masa ciała
ML CLN2	ang. <i>motor-language CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe
MLV CLN2	ang. <i>motor-language-vision CLN2 scale</i> – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne, językowe i wzrokowe
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie

Skrót	Rozwinięcie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
PedsQL	ang. <i>The Pediatric Quality of Life Model</i> – pediatryczny model jakości życia
PedsQL FIM	ang. <i>PedsQL™ Family Impact Module Version 2.0</i> – kwestionariusz oceny wpływu choroby na rodzinę
PedsQL GCS	ang. <i>PedsQL™ Generic Core Scales Version 4.0</i> – pediatryczny model jakości życia wersja 4.0
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SF-6D	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny jakości życia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Brineura® (CER, cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 (CLN2, ang. *neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2. Wnioskowane wskazanie obejmuje populację tożsamą z zarejestrowanym wskazaniem określonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Brineura® (ChPL Brineura®)*.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie cerliponazę alfa (Brineura®) porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego (APD)*, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*), którego głównymi obszarami terapeutycznymi są leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności, a także dolegliwości bólowych, zaburzeń funkcji wydzielniczych czy zaburzeń oddychania, snu i odżywiania.

Do oceny opłacalności stosowania cerliponazy alfa (Brineura®) względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY, *quality-adjusted life year*).

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Zamawiającego. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie

kategorie kosztów różniących): koszty leczenia (koszt leku Brineura®, koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej, koszt hospitalizacji w ramach podania leku, koszt kwalifikacji do programu lekowego, koszt monitorowania), koszty stanów zdrowia, koszty badania EKG (elektrokardiogram), koszty leczenia napadów padaczkowych, koszty leczenia objawowego, koszty zgłębnika do żywienia, koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (uwzględnienie tej kategorii testowano w analizie wrażliwości).

[Redacted text block]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Cerliponaza alfa jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na ceroidolipofuscynozę neuronalną typu 2. Jej zastosowanie związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi.

Wyniki oparte o przeprowadzone porównanie aktywnego leczenia względem historycznej grupy kontrolnej wskazują na istotną statystycznie przewagę CER względem BSC w ocenie skuteczności leczenia poprzez łagodzenie objawów oraz spowolnienie postępu choroby. Częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa CER jest akceptowalny. Korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne przy obecnym braku alternatywnego skutecznego leczenia CLN2, biorąc pod uwagę szybki postęp choroby nieuchronnie prowadzący do zgonu w młodym wieku.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast komparatora są [REDACTED] od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 134 514 PLN).

Finansowanie cerliponazy alfa u pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 przyczyni się do wprowadzenia nowego i jedyne standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Brineura[®] (cerliponaza alfa) w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

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

Populacja:

- ⊕ chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Interwencja:

- ⊕ Brineura[®] (CER, cerliponaza alfa).

Komparatory:

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu CLN2 [11] oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [10].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* (AKL) [11, 12].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu Markowa (model otrzymano od Zamawiającego [10]), w którym uwzględniono wyniki porównania terapii z wykorzystaniem CER względem najlepszej terapii wspomagającej (BSC), której głównymi obszarami terapeutycznymi są leczenie objawów padaczki, dystonii, mioklonii, spastyczności,

a także dolegliwości bólowych, zaburzeń funkcji wydzielniczych czy zaburzeń oddychania, snu i odżywiania. Obliczenia oparto o wyniki badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej* [11] oraz danych dostarczonych przez Zamawiającego [10].

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*¹, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [40]);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [28].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 28].

¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby (opisany w *Analizie problemu decyzyjnego* [12]) założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto **dożywotni horyzont czasowy**. Zgodnie ze strukturą modelu otrzymanego od Zamawiającego [10] przyjęto, że [REDACTED] horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

5. Ocena wyników zdrowotnych

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji przeprowadzono na podstawie badania eksperymentalnego *Schulz 2018* [30]. Opis badania na podstawie głównej publikacji *Schulz 2018* uzupełniono dodatkowo o informacje zawarte w raporcie wydanym przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków) (*EMA 2017* [13]) oraz informacje dostarczone w materiałach od Zamawiającego [10]. W badaniu przeprowadzono również porównanie otrzymanych wyników z odpowiednio dopasowaną historyczną grupą kontrolną.

5.1. Skuteczność kliniczna

Cerliponaza alfa vs BSC – porównanie z historyczną grupą kontrolną

Skuteczność CER w porównaniu do BSC oceniano na podstawie punktów końcowych odnoszących się do odpowiedzi na leczenie. W grupie badanej raportowano znamienne statystycznie wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako brak trwałego pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 (ang. *motor-language CLN2 scale* – skala CLN2 oceniająca funkcje motoryczne i językowe) o co najmniej 2 punkty w czasie co najmniej 96 tygodni leczenia, o czym świadczy parametr HR przedstawiony w publikacji (HR 0,08; CI: 0,02; 0,23; $p < 0,001$). Istotna statystycznie różnica pomiędzy grupami na korzyść CER wystąpiła również w podziale na poszczególne domeny: językowa (HR 0,04; CI: 0,00; 0,29; $p < 0,002$) i motoryczna (HR 0,15; CI: 0,04; 0,52; $p < 0,003$). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach oceny odpowiedzi na leczenie, rejestrowano czas do progresji choroby (do trwałego pogorszenia wyniku w skali ML CLN2 o co najmniej 2 punkty). Dla chorych z historycznej grupy kontrolnej czas do progresji choroby wyniósł 49,3 tygodnie. W tym samym czasie (49,3 tygodni) pogorszenie o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2 raportowano jedynie u 2 (8,7%) chorych leczonych CER. Co więcej w grupie badanej, w czasie trwania całego badania (okres obserwacji wynosił min 96 tyg.), progresja choroby nie została osiągnięta przez większość chorych. Świadczy to o przewadze interwencji badanej nad BSC.

W analizie par dopasowanych 1:1 zmiana wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych w okresie leczenia 48 tygodni i 96 tygodni była wyższa w grupie chorych stosujących leczenie BSC w porównaniu z chorymi leczonymi CER (-0,2 pkt. vs -1,9 pkt. po 48 tygodniach oraz -0,5 pkt. vs -2,8 pkt. po 96 tygodniach). Różnica ta była istotna statystycznie i świadczyła o wyższej skuteczności CER względem BSC. [REDACTED]

[REDACTED] Również w porównaniu obu grup (przy braku dopasowania chorych) stwierdzono istotną statystycznie przewagę CER nad BSC w ocenie zmiany wyniku w skali ML CLN2 względem wartości początkowych po 96 tygodniach terapii, a także w ocenie wyników w pełnej skali CLN2.

Cerliponaza alfa – badanie jednoramienne

Dodatkowo ocenę skuteczności CER przedstawiono na podstawie wyników analizowanych wyłącznie dla grupy CER z badania *Schulz 2018*. Oceniano odpowiedź na leczenie i jakość życia.

W czasie 49,3 tygodni leczenia trwałe pogorszenie o co najmniej 2 punkty w skali ML CLN2 wystąpiło jedynie u 2 z 23 chorych otrzymujących terapię enzymatyczną CER. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text] Objętość istoty szarej uległa redukcji o około 9,7% po 48 tygodniach i 12,4% po 96 tygodniach [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza skuteczności CER względem BSC wykazała znamienne przewagę aktywnego leczenia dla kluczowych efektów zdrowotnych (ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie wyniku w skali CLN2). [REDACTED]

[REDACTED]

5.2. Profil bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania CER przez około 117 tygodni oceniono na podstawie publikacji *Schulz 2018* oraz danych pochodzących z materiałów od Zamawiającego.

Podczas leczenia CER nie raportowano zgonów, [REDACTED]

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u około 83% chorych. U 4% chorych zdarzenia te charakteryzowały się 4. stopniem nasilenia. Najczęściej raportowano zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (54%), zaburzeń immunologicznych (29%) oraz zaburzeń układu nerwowego (33%).

Jako zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania EMA zaliczała zdarzenia związane z nadwrażliwością, z urządzeniem dokomorowym, ze stanem padaczkowym, zdarzenia występujące w czasie i bezpośrednio po infuzji oraz zaburzenia układu nerwowego. W czasie 117 tygodni leczenia CER zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością wystąpiły u około 63% chorych (u 33% chorych były to ciężkie zdarzenia lub zdarzenia niepożądane w 3. stopniu nasilenia). Wśród najczęściej raportowanych wymieniono m.in. zapalenie spojówek (17%). Zdarzenia niepożądane związane z urządzeniem wystąpiły u połowy chorych (50%) w czasie 117 tygodni leczenia, najczęściej raportowano problem z igłą (21%). [REDACTED]

Dodatkowo dane z raportu *EMA 2017* dostarczyły informację na temat zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania związanych ze stanem padaczkowym oraz związane z zaburzeniami układu nerwowego. W czasie trwania leczenia nie raportowano przypadków wodogłowia oraz zapalenia opon mózgowych u chorych.

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych podczas leczenia CER w badaniu *Schulz 2018*. Najczęściej raportowano występowanie gorączki (71%), wymiotów (63%) oraz drgawek (58%).

Częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych pozwala wnioskować, iż profil bezpieczeństwa CER jest akceptowalny. Korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne, biorąc pod uwagę szybki postęp choroby nieuchronnie prowadzący do zgonu w młodym wieku przy obecnym braku alternatywnego skutecznego leczenia CLN2.

6. Technika analityczna

Wykonana w ramach *Analizy klinicznej* [11] analiza skuteczności CER względem BSC wykazała znamienne przewagę dla kluczowych efektów zdrowotnych (ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie wyniku w skali CLN2). [REDACTED]

Biorąc pod uwagę wykazane powyżej istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy **kosztów-efektywności** (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*) z uwzględnieniem lat życia (LYG, ang. *life years gained*) jako wyniku zdrowotnego.

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano:

- ⊗ analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*² (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [28, 38].

² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

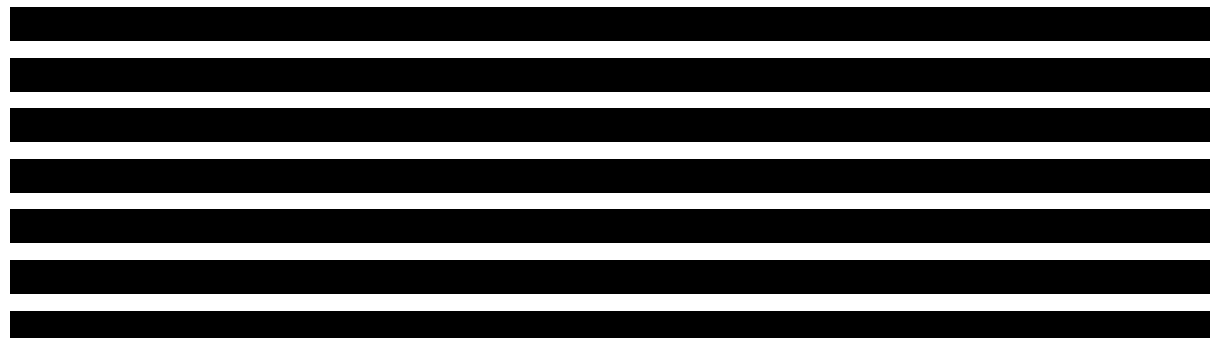
Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [38]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [39]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015* [25] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania terapii z wykorzystaniem CER względem BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model Markowa otrzymany od Zamawiającego [10] i zaadaptowano go do polskiej praktyki klinicznej. Wykorzystanie w ramach niniejszej analizy wielostanowego modelu Markowa uznano go za najbardziej odpowiednie podejście do modelowania chorób przewlekłych z postępującą progresją choroby.

7.1. Struktura modelu

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



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted 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 text]

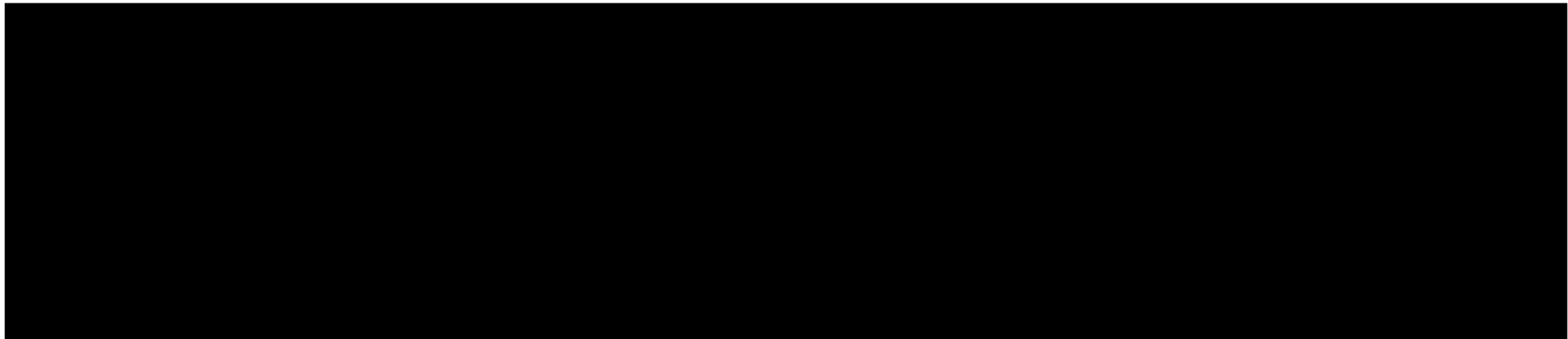
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej³



³ UW – utrata wzroku; OP – opieka paliatywna

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Podstawowe informacje o modelu podsumowano w poniżej tabeli.

Tabela 3.
Podstawowe informacje o modelu ekonomicznym

Aspekt	Opis	Uzasadnienie
Typ modelowania	Wielostanowy model Markowa	Wykorzystanie wielostanowego modelu Markowa uznano za najbardziej odpowiednie podejście do modelowania chorób przewlekłych z postępującą progresją choroby.
Program wykorzystany do budowy modelu	Microsoft Excel 2016	Program Microsoft Excel operuje przejrzystym językiem programowania, szeroko wykorzystywanym w analizach farmakoekonomicznych.
Wnioskowana technologia	Brineura® (CER, cerliponaza alfa)	Zgodnie z przedłożonym wnioskiem
Komparator	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	Obecnie na polskim rynku nie jest dostępna jakakolwiek aktywna terapia dedykowana chorym na CLN2
Populacja docelowa	Chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2	Zgodnie z przedłożonym wnioskiem
Perspektywy	Płatnika publicznego i wspólna	Zgodnie z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań</i> [28]
Długość cyklu	2 tygodnie	Długość cyklu jest zgodna z częstotliwością podawania CER
Dyskontowanie	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	Zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i> [1]
Horyzont czasowy	Dożywotni [REDACTED]	Leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. [REDACTED]
Stany zdrowotne	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2. Założenia modelu

Założenia modelu zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Założenia modelu ekonomicznego

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

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


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

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

	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

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

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

7.3. Populacja początkowa

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[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]

7.4. Prawdopodobieństwa przejść

7.4.1. Kalkulacja prawdopodobieństw przejść na podstawie danych jednostkowych

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.4.2. Grupowanie stanów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.4.3. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami 1-7

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.4.4. Prawdopodobieństwa przejść w podziale na okresy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

+						
+						
+						

[Redacted text block]

7.4.5. Wczesna i późna stabilizacja w ramieniu CER

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

7.4.6. Prawdopodobieństwa przejść dla stanów 8 i 9

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

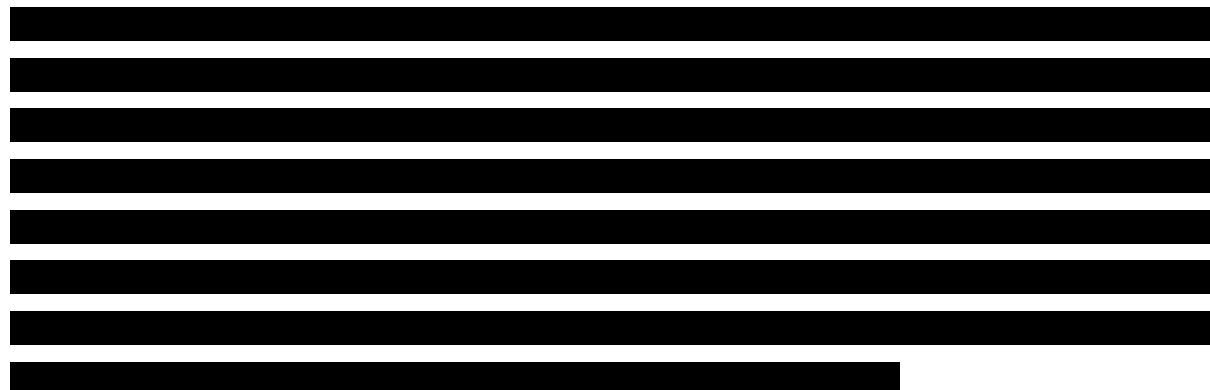
		[Redacted]				[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

7.4.7. Zaprzestanie leczenia CER

[Redacted text block]

7.5. Śmiertelność

W ramach analizy uwzględniono możliwość modelowania 4 typów śmiertelności – śmiertelność związana z chorobą, śmiertelność związana z zaburzeniami neurologicznymi, śmiertelność związana z infekcjami spowodowanymi przez infuzję leku do komory mózgowej oraz śmiertelność związana z wiekiem.



W ramach analizy założono, że chorzy z CLN2 mogą mieć zwiększone ryzyko śmiertelności z powodu zaburzeń neurologicznych w porównaniu do populacji generalnej w każdym stanie zdrowotnym. Wobec braku jakichkolwiek danych specyficznych dla CLN2, przyjęto, że to dodatkowe ryzyko śmiertelności jest zgodne z obserwowanym u chorych z urazowym uszkodzeniem mózgu [redacted] na podstawie danych z publikacji *Cameron 2008* [7]). Wartości mnożników przedstawiających zwiększone ryzyko śmiertelności z powodu zaburzeń neurologicznych w porównaniu do populacji generalnej przedstawiono w poniższej tabeli w podziale na grupy stanów zdrowotnych.

Tabela 10.

Mnożniki ryzyka śmiertelności chorych z CLN2 z powodu zaburzeń neurologicznych w porównaniu do populacji generalnej

[redacted]	Mnożnik ryzyka względem populacji generalnej
[redacted]	1,12
[redacted]	2
[redacted]	10,3

W modelu nie uwzględniono dodatkowej śmiertelności związanej z infekcjami spowodowanymi przez infuzję leku za pomocą urządzenia podającego CER do komory mózgowej. Żadne dane dostępne w badaniach klinicznych nie wskazują na występowanie zgonów związanych z tego typu infekcjami.

Na podstawie tablic trwania życia GUS z 2017 roku [15] oszacowano prawdopodobieństwa śmierci w kolejnych cyklach w populacji polskiej (śmiertelność związana z wiekiem).

7.6. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [28]).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [21]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia, którego rezultaty przedstawiono w rozdziale 17.1, nie odnaleziono publikacji pozwalających przypisać użyteczności stanom zdrowotnym opisanym w rozdziale 7.1. i rozpatrywanym w modelu będącym częścią niniejszej analizy ekonomicznej. Biorąc pod uwagę fakt, że udowodniono statystycznie istotną przewagę w skuteczności terapii CER nad BSC (rozdział 5.1.) oraz wybraną techniką analityczną kosztów-użyteczności (CUA), należy wykazać różnice w wyniku zdrowotnym (QALY) pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem. W niniejszym raporcie wykazanie tychże różnic zostało oparte na przypisaniu zróżnicowanych użyteczności stanom zdrowotnym rozpatrywanym w modelu.

Dane dotyczące jakości życia (m. in. ograniczone wyniki w skali EQ-5D) uzyskane z badania 190-201/202 nie zostały wykorzystane w modelu, ponieważ nie odzwierciedlają one w pełni zakresu stadiów progresji CLN2 uwzględnionych w analizie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Dodatkowo w analizie uwzględniono użyteczność uzależnioną od wieku (dla chorych powyżej 18. roku życia). W kolejnych cyklach modelu wyznaczano wartość mnożnika przy użyciu przedstawionego poniżej algorytmu z publikacji Ara 2010 [2], którą uwzględniano w obliczeniach całkowitej użyteczności chorego.

$$U = 0,9508566 + płęć * 0,0212126 + wiek * (-0,0002587) + wiek^2 * (-0,0000332)$$

gdzie $płęć = 1$ dla mężczyzn, $płęć = 0$ dla kobiet, $wiek$ w latach.

W ramach analizy uwzględniono także obniżkę użyteczności spowodowaną utratą wzroku. W związku z tym, że nie odnaleziono danych o skali obniżki użyteczności całkowitej chorego na CLN2 spowodowanej przez utratę wzroku, przyjęto wartość względną (procentową) na podstawie danych z publikacji *Lotery 2007* [19], w której przedstawiono wyniki badania chorych ze zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem w Wielkiej Brytanii. Obniżka użyteczności w postaci mnożnika równego 0,87 została uwzględniana w oszacowaniach użyteczności całkowitej chorych, wobec których przewiduje się utratę wzroku

7.6.1. Jakość życia opiekunów

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

7.6.2. Jakość życia rodzeństwa

[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]

7.7. Działania niepożądane

Odsetek chorych doświadczających działań niepożądanych związanych z leczeniem CER (tj. gorączki, nadwrażliwości, bólu głowy i wymiotów) został oszacowany na podstawie wyników badania 190-202 i przedstawiony w poniższej tabeli. Ponadto na podstawie danych z publikacji *Cohen-Pfeffer 2017* [9] wyznaczono odsetek infuzji (0,45%), których wynikiem są infekcje spowodowane przez urządzenie podające lek do komory mózgowej (w analizie wrażliwości

testowano wartość alternatywną ok. 0,14% oszacowaną na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Schulz 2018* [30]⁴).

Tabela 15.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem CER

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] ⁵	[REDACTED]

Działania niepożądane związane z leczeniem nie zostały uwzględnione w ramieniu BSC.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do działań niepożądanych związanych z podaniem CER, obniżki użyteczności dla poszczególnych kategorii zostały zaczerpnięte z literatury. Szczegółowe dane, na podstawie których oszacowano średnioroczną utratę użyteczności całkowitej z powodu poszczególnych działań niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli. Założono, że oszacowane wartości są stałe w całym horyzoncie czasowym analizy.

⁴ W badaniu *Schulz 2018* infekcje spowodowane przez urządzenie podające lek do komory mózgowej wystąpiły u 2 z 24 chorych (ok. 8%). Biorąc pod uwagę średnio 117-tygodniowy okres obserwacji chorych w badaniu oraz częstotliwość podawania leku co 2 tygodnie, oszacowano odsetek infuzji z infekcjami na poziomie ok. 0,14% = $(2/24) \times (2/117)$ (przy założeniu, że u danego chorego w okresie obserwacji infekcja mogła wystąpić tylko 1 raz).

⁵ [REDACTED]

Tabela 16.
Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Obniżka użyteczności	Źródło danych dla obniżki użyteczności	Średni czas trwania pojedynczego epizodu działania niepożądanego (dni)	Źródło danych dla średniego czasu trwania pojedynczego epizodu działania niepożądanego	Średnia liczba epizodów działania niepożądanego w roku	Źródło danych dla średniej liczby epizodów działania niepożądanego w roku	Średnioroczna utrata użyteczności całkowitej z powodu działania niepożądanego
Gorączka	-0,11	<i>Beusterien 2010</i> [3]	█	█	█	█	█
Nadwrażliwość	-0,03	<i>Kauf 2010</i> [18]	1,0	Założenie	█	█	█
Ból głowy	-0,12	<i>Maniadakis 2013</i> [20]	1,0		█		█
Wymioty	-0,05	<i>Beusterien 2010</i> [3]	1,0		█		█
Infekcja	-0,20	<i>Song 2012</i> [31]	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

8. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* [11], struktury modelu dostarczonego przez Zamawiającego [10] oraz przestudiowaniu praktyki klinicznej leczenia (programu lekowego, którego opis przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [12]), w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leczenia:
 - ⊕ koszt leku Brineura®;
 - ⊕ koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej;
 - ⊕ koszt hospitalizacji w ramach podania leku;
 - ⊕ koszt kwalifikacji do programu lekowego;
 - ⊕ koszt monitorowania;
- ⊕ koszty stanów zdrowia;
- ⊕ koszty badania EKG;
- ⊕ koszty leczenia napadów padaczkowych;
- ⊕ koszty leczenia objawowego;
- ⊕ koszty zgłębnika do żywienia;
- ⊕ koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (uwzględnienie tej kategorii testowano w analizie wrażliwości).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *ChPL*

Brineura[®] [8], danych otrzymanych wraz z modelem od Zamawiającego [10], opisu programu lekowego dla leku Brineura[®] (opis przedstawiony w APD [12]), ankiet przeprowadzonych wśród polskich ekspertów klinicznych (wyniki badania przedstawiono w APD [12]), raportu EMA [13], publikacji *Cohen-Pfeffer 2017* [9].

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie: *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23], danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ [22], statystyk JGP [32], *Informatora o umowach NFZ* [16], *Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna* [24], średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [37], *Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ* [50], *Zarządzenia Nr 74/2018/DGL Prezesa NFZ* [49], *Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [48], *Zarządzenia Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [47], *Zarządzenia Nr 42/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [46], *Zarządzenia Nr 41/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [45], *Zarządzenia Nr 16/2018/DSM Prezesa NFZ* [44], *Zarządzenia Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ* [43], *Zarządzenia Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ* [51], cenników prywatnych ośrodków rehabilitacyjnych zlokalizowanych w Polsce [33, 34, 35].

Cenę jednostkową CER uzyskano od Zamawiającego [10].

8.1. Koszty leczenia

8.1.1. Koszt leku Brineura[®]

Obecnie lek Brineura[®] nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [38].

Poszczególne ceny leku zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Ceny leku Brineura® uwzględnione w analizie (PLN)

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

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *ChPL Brineura®* [8] cerliponaza alfa powinna być podawana w infuzji do komory mózgowej raz na dwa tygodnie, a wielkość pojedynczej dawki taka jak w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Dawkowanie leku Brineura® uwzględnione w analizie (PLN)

Wiek	Pojedyncza dawka (mg)
od urodzenia do < 6 miesięcy	100
od 6 miesięcy do < 1 roku	150
od 1 roku do < 2 lat	200 (pierwsze 4 dawki) 300 (kolejne dawki)
2 lata i więcej	300

[REDACTED] Szczegółowe dane dotyczące kosztu leku w cyklu leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Koszt leku Brineura® uwzględniony w analizie (PLN)

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

8.1.2. Koszt urządzenia podającego lek do komory mózgowej

Zgodnie z *ChPL Brineura*[®] [8] lek podaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego przez infuzję za pomocą wszczepionego chirurgicznie zbiornika i cewnika (urządzenie podające do komory mózgowej). Urządzenie podające do komory mózgowej należy wszczepić przed pierwszą infuzją. Wszczepione urządzenie podające do komory mózgowej powinno zapewniać dostęp do komór mózgowych w celu podania produktu leczniczego.

Koszty związane z wszczepieniem urządzenia podającego lek do komory mózgowej oraz koszty jego wymiany zostały uwzględnione jedynie w ramieniu CER. [REDACTED]

[REDACTED] wymiana urządzenia podającego następuje wyłącznie w sytuacji wystąpienia infekcji. W publikacji *Cohen-Pfeffer 2017* [9] opisano wykorzystanie tego typu urządzeń w innych chorobach i sugerowano, by wymiany dokonywać właśnie w sytuacji wystąpienia zakażenia. Średnia częstotliwość infekcji spowodowanych przez urządzenie podające lek została zaczerpnięta z publikacji *Cohen-Pfeffer 2017* [9] i wykorzystana w oszacowaniach średniorocznego kosztu wymiany urządzeń podających CER do komory mózgowej. Szczegóły przedstawiono w dalszej części rozdziału. W analizie wrażliwości testowano dodatkowy wariant, w ramach którego wymiana urządzenia podającego lek do komory mózgowej następuje nie tylko w sytuacji wystąpienia infekcji, ale także bezwzględnie co 4 lata (na podstawie zapisów *ChPL Brineura*[®] [8]).

Koszt wszczepienia urządzenia podającego do komory mózgowej oszacowano na podstawie wyceny procedury *Wprowadzenie cewnika do jamy czaszki* zgodnie z *Zarządzeniem Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ* [43]. W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt (4 551,67 PLN) 3 typów hospitalizacji dostępnych w ramach tej procedury. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wycen poszczególnych hospitalizacji. Przyjęto także, że koszt wszczepienia oraz wymiany urządzenia podającego do komory mózgowej jest taki sam i jest ponoszony przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN.

Tabela 20.

Wycena procedury związanej z wszczepieniem i wymianą urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN)

Nazwa procedury	Kod ICD-9 procedury	Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktowa - hospitalizacja planowa	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	Średnia wartość punktowa	Źródło
Wprowadzenie cewnika do jamy czaszki	01.26	A13	Średnie zabiegi wewnętrzne czaszkowe	6 436,00	5 921,00	1 298,00	4 551,67	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ

Tabela 21.
Koszt wszczęcia i wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej uwzględniony w analizie podstawowej

Kategoria	Wartość	Źródło
Jednorazowy koszt wstawienia urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN)	4 551,67	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [43]
Koszt wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN)	4 551,67	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [43]
Odsetek infuzji wywołujących infekcję	0,45%	Cohen-Pfeffer 2017 [9]
Odsetek infekcji wymagających wymiany urządzenia podającego lek	62%	Cohen-Pfeffer 2017 [9]
Średnia liczba wymian urządzenia podającego lek w roku	0,07	Obliczenia własne na podstawie Cohen-Pfeffer 2017 [9]
Średnioroczny koszt wymiany urządzenia podającego lek (PLN)		330,18

8.1.3. Koszt hospitalizacji w ramach podania leku

Zgodnie z *ChPL Brineura*® [8] całkowity czas infuzji leku i roztworu wynosi od 2 do 4,5 godzin, w zależności od dawki i objętości. W związku z tym założono, że podanie CER powinno odbywać się w warunkach szpitalnych. Koszt hospitalizacji związanej z infuzją leku Brineura® w programie lekowym oszacowano na podstawie wyceny świadczeń *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* oraz *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* zgodnie z *Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ* [50]. W analizie podstawowej uwzględniono koszt podania leku na poziomie 486,72 PLN w przypadku dorosłych oraz 540,80 PLN w przypadku dzieci. Przyjęto także, że koszt ten jest ponoszony przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN.

Tabela 22.
Świadczenia do wyceny kosztu hospitalizacji związanej z infuzją leku.

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień	Wycena punktu (PLN)	Koszt hospitalizacji (PLN)	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,00	486,72	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	1,00	540,80	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ

8.1.4. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Zgodnie z opisem programu lekowego dla leku Brineura® (opis przedstawiony w APD [12]) przy kwalifikacji do programu lekowego wykonuje się następujące badania:

- ⊕ badanie aktywności enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, lub w suchej kropli krwi;
- ⊕ wykrycie mutacji patogennych w każdym allelu genu TPP1/CLN2 lub wykrycie 2 mutacji patogennych trans w genie TPPI/CLN2;
- ⊕ rezonans magnetyczny mózgu (nie jest wymagany, jeżeli badanie zostało wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy);
- ⊕ badania biochemiczne oceniające funkcję wątroby:
 - ⊕ ALAT (aminotransferaza alaninowa),
 - ⊕ AspAT (aminotransferaza asparaginianowa),
 - ⊕ stężenie bilirubiny w surowicy;
- ⊕ badania biochemiczne oceniające funkcję nerek:
 - ⊕ stężenie kreatyniny;
 - ⊕ stężenie mocznika w surowicy;
 - ⊕ stężenia elektrolitów K⁺ i P⁺ w surowicy;
 - ⊕ stężenie kwasu moczowego w surowicy;
- ⊕ morfologia krwi z rozmazem;
- ⊕ badanie ogólne moczu;
- ⊕ EEG (elektroencefalogram);
- ⊕ ocena funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2;
- ⊕ konsultacja okulistyczna.

Koszt rezonansu magnetycznego w ramach kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na podstawie wyceny procedury *RM mózgu i pnia mózgu bez wzmocnienia kontrastowego* lub *RM mózgu i pnia mózgu bez i ze wzmocnieniem kontrastowym* w ramach hospitalizacji przypisanej grupie JGP *Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni* oraz rozpoznania *E75.4 Lipofuscynozą neuronalną* zgodnie z *Zarządzeniem Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ* [43]. Założono także, że w związku z brakiem danych do wyceny 2 pierwszych spośród wymienionych wyżej badań (badanie aktywności enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, lub w suchej kropli krwi oraz wykrycie mutacji patogennych w każdym allelu genu TPP1/CLN2 lub wykrycie 2 mutacji patogennych trans w genie TPPI/CLN2), badania te będą wykonane w ramach hospitalizacji dla rozpoznania

E75.4 Lipofuscynozą neuronalną (wraz z rezonansem magnetycznym mózgu). Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN. Przyjęto, że koszt hospitalizacji w ramach kwalifikacji do programu lekowego na poziomie 3 353,00 PLN jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Koszt pozostałych spośród wymienionych wyżej badań w ramach kwalifikacji do programu lekowego oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (łącznie dla badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby, badań biochemicznych oceniających funkcję nerek; morfologii krwi z rozmazem, badania ogólnego moczu, EEG) oraz świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (osobno dla oceny funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2 oraz konsultacji okulistycznej) zgodnie z *Zarządzeniem Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [48]. W analizie uwzględniono koszt świadczenia *W14* na poziomie 159,00 PLN oraz 33,00 PLN dla świadczenia *W11*. Przyjęto także, że wymienione koszty są ponoszone przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN.

Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione wyżej badania, łączny koszt kwalifikacji do programu lekowego ponoszony przez płatnika publicznego wynosi 3 578,00 PLN. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.
Świadczenia do wyceny kosztu kwalifikacji do programu lekowego

Badanie przy kwalifikacji	Grupa JGP	Nazwa grupy JGP	Kod rozpoznania ICD-10 w ramach grupy JGP	Kod ICD-9 procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt badania (PLN)	Źródło
MRI mózgu	A35D	Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni	E75.4 Lipofuscynozą neuronalna	88.911 lub 88.912	<i>RM mózgu i pnia mózgu bez wzmocnienia kontrastowego lub RM mózgu i pnia mózgu bez i ze wzmocnieniem kontrastowym</i>	3 353	1,00	3 353,00	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	159,00	1,00	159,00	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Aminotransferaza asparaginianowa (AST)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Bilirubina całkowita	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Kreatynina	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Mocznik	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Potas (K)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Fosforan nieorganiczny	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Kwas moczowy	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Morfologia krwi 8-parametrowa	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Badanie ogólne moczu (profil)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				
Elektroencefalogram (EEG)	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d				

Badanie przy kwalifikacji	Grupa JGP	Nazwa grupy JGP	Kod rozpoznania ICD-10 w ramach grupy JGP	Kod ICD-9 procedury	Nazwa procedury	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt badania (PLN)	Źródło
Ocena funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	33,00	1,00	33,00	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Wizyta okulistyczna	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	33,00	1,00	33,00	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Badanie aktywności enzymu tripeptydylo-peptydazy 1 w leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach skóry, lub w suchej kropli krwi	w związku z brakiem odpowiedniej wyceny badań założono, że badania te będą wykonane w ramach hospitalizacji dla rozpoznania E75.4 Lipofuscynozą neuronalną (wraz z rezonansem magnetycznym mózgu)								
Wykrycie mutacji patogennych w każdym allelu genu TPP1/CLN2 lub wykrycie 2 mutacji patogennych trans w genie TPPI/CLN2									
Suma	n/d							3 578,00	n/d

8.1.5. Koszt monitorowania

Zgodnie z opisem programu lekowego dla leku Brineura[®] (opis przedstawiony w APD [12]) w ramach monitorowania leczenia w programie lekowym wykonuje się następujące badania:

- ⊕ co 3 miesiące:
 - ⊕ badania biochemiczne oceniające funkcję wątroby:
 - ⊕ ALAT (aminotransferaza alaninowa),
 - ⊕ AspAT (aminotransferaza asparaginianowa),
 - ⊕ stężenie bilirubiny w surowicy;
 - ⊕ badania biochemiczne oceniające funkcję nerek:
 - ⊕ stężenie kreatyniny;
 - ⊕ stężenie mocznika w surowicy;
 - ⊕ stężenia elektrolitów K⁺ i P⁺ w surowicy;
 - ⊕ stężenie kwasu moczowego w surowicy;
 - ⊕ morfologia krwi z rozmazem;
 - ⊕ badanie ogólne moczu;
 - ⊕ EEG (elektroencefalogram);
 - ⊕ ocena funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2;
- ⊕ co 6 miesięcy:
 - ⊕ badania wskazane powyżej oraz konsultacja okulistyczna.

Koszt wymienionych wyżej badań w ramach monitorowania leczenia oszacowano na podstawie wyceny świadczenia *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (łącznie dla badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby, badań biochemicznych oceniających funkcję nerek; morfologii krwi z rozmazem, badania ogólnego moczu, EEG) oraz świadczenia *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu* (osobno dla oceny funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2 oraz konsultacji okulistycznej) zgodnie z *Zarządzeniem Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [48]. W analizie uwzględniono koszt świadczenia *W14* na poziomie 159,00 PLN oraz 33,00 PLN dla świadczenia *W11*. Przyjęto także, że wymienione koszty są ponoszone przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN. Przy wymienionych założeniach łączny koszt monitorowania ponoszony co 3 miesiące wynosi 192,00 PLN, zaś koszt ponoszony dodatkowo co 6 miesięcy 33,00 PLN, co daje średnią w cyklu leczenia na poziomie 32,08 PLN.

Tabela 24.

Koszt monitorowania chorych leczonych z wykorzystaniem leku Brineura® w programie lekowym

Badanie	Kod ICD-9	Lista	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Źródło	Częstość
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)	I17	W1	W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu (konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W3)	159,00	1,00	159,00	<i>Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ</i>	co 3 miesiące
Aminotransferaza asparaginianowa (AST)	I19	W1						
Bilirubina całkowita	I89	W1						
Kreatynina	M37	W1						
Mocznik	N13	W1						
Potas (K)	N45	W1						
Fosforan nieorganiczny	L23	W1						
Kwas moczowy	M45	W1						
Morfologia krwi 8-parametrowa	C53	W1						
Badanie ogólne moczu (profil)	A01	W1						
Elektroencefalogram (EEG)	89.141	W3						
Ocena funkcji motorycznych i językowych w skali ML CLN2	n/d	W1	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1,00	33,00	<i>Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ</i>	
Wizyta okulistyczna	n/d	W1	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00	1,00	33,00	<i>Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ</i>	co 6 miesięcy

8.2. Koszty stanów zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Założono, że liczba wizyt / świadczeń specjalistycznych w poszczególnych stanach zdrowia będzie taka sama w ramieniu CER oraz w ramieniu BSC. Wycenę większości wizyt uwzględnionych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

⁶ W ramach analizy nie wyceniono wizyt pracowników socjalnych, ponieważ założono, że koszt ten nie jest pokrywany przez NFZ lub pacjenta.

Tabela 26.
Wycena wizyt specjalistycznych

Rodzaj wizyty	Koszt wizyty (PLN)	Uzasadnienie
Wizyty u specjalisty (np. neurologa)	33,00 (pokrywany przez płatnika)	Przyjęto, że wizyta u lekarza specjalisty lub pielęgniarki będzie odbywać się w ramach świadczenia W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu obejmującego procedurę 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ
Wizyty pielęgniarek	33,00 (pokrywany przez płatnika)	
Wizyty u lekarza medycyny ogólnej	33,00 (pokrywany przez płatnika)	
Wizyty u pediatry	33,00 (pokrywany przez płatnika)	
Wizyty u logopedy	33,00 (pokrywany przez płatnika)	
Wizyty okulistyczne	33,00 (pokrywany przez płatnika)	
Wizyty pielęgniarek środowiskowych	70,00 (pokrywany przez płatnika)	Przyjęto, że wizyta u lekarza specjalisty lub pielęgniarki będzie odbywać się w ramach świadczenia W31 Porada udzielana w miejscu pobytu świadczeniobiorcy obejmującego procedurę 89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ

Koszt wizyty fizjoterapeutycznej oszacowano na podstawie średniej wyceny świadczenia *Fizjoterapia ambulatoryjna* zgodnie z *Zarządzeniem Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ* [47]. W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt (15,50 PLN) 2 produktów rozliczeniowych w ramach tego świadczenia, tj. *wizyta fizjoterapeutyczna* oraz *wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych*. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wycen poszczególnych produktów. Przyjęto także, że koszt wizyty ponoszony jest przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN.

Tabela 27.
Wycena wizyty fizjoterapeutycznej

Nazwa zakresu świadczeń	Kod zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Jednostka rozliczeniowa zakresu świadczeń	Waga punktowa produktu rozliczeniowego	Źródło	Koszt punktu (PLN)	Koszt wizyty (PLN)
Fizjoterapia ambulatoryjna	05.1310.208.02	wizyta fizjoterapeutyczna	5.11.00.0000003	punkt	13	Zarządzenie Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ	1,00	13,00
		wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych	5.11.00.0000004	punkt	18	Zarządzenie Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ	1,00	18,00
Średnia								15,50

Na podstawie Zarządzenia Nr 42/2018/DSOZ Prezesa NFZ [46] procedura ICD-9 93.83 *Terapia zajęciowa* nie jest rozliczana w ramach rozpoznania ICD-10 *E75.4 Lipofuscynozą neuronalną*. W związku z tym uwzględniono średni koszt terapii zajęciowej ponoszony przez chorego w ramach wizyt prywatnych w ośrodkach rehabilitacyjnych zlokalizowanych w Polsce [33, 34, 35]. W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt (63,33 PLN) z 3 ośrodków. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie kosztu minimalnego i maksymalnego. Przyjęto także, że koszt terapii ponoszony jest przez chorego (brak kosztu po stronie płatnika publicznego).

Tabela 28.
Koszt terapii zajęciowej

Kategoria	Średnia	Minimum	Maksimum	Źródło
Koszt terapii zajęciowej (PLN)	63,33	50,00	80,00	http://www.sawimed.pl/cennik-uslug-medycznych [35], http://www.naszaklinika.com.pl/cennik [34], http://rdid.pl/cennik.html [33]

Koszt leczenia na oddziale intensywnej terapii oszacowano na podstawie średniej wyceny produktów rozliczeniowych *Leczenie w OAIIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28* oraz *Leczenie w OAIIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28* w przypadku leczenia dorosłych, a także średniej wyceny produktów rozliczeniowych *Leczenie w OAIIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci* w przypadku leczenia dzieci zgodnie z Zarządzeniem Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [43]. W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt leczenia na poziomie 3 428,15 PLN w przypadku dorosłych oraz 3 486,41 PLN w przypadku dzieci. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie kosztu minimalnego i maksymalnego. Przyjęto także, że koszt leczenia ponoszony jest przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN.

Tabela 29.
Koszt leczenia na Oddziale Intensywnej Terapii

Kategoria	Średnia	Minimum	Maksimum	Źródło
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dorosłych za dzień (PLN)	3 428,15	850,68	4 906,14	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dzieci za dzień (PLN)	3 486,41	749,01	4 906,14	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ

Koszt hospitalizacji w przypadku leczenia CER oszacowano na podstawie wyceny świadczeń *hospitalizacja związana z wykonaniem programu* oraz *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ [50]. W analizie podstawowej uwzględniono koszt hospitalizacji na poziomie 486,72 PLN w przypadku

dorosłych oraz 540,80 PLN w przypadku dzieci. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie kosztu hospitalizacji na poziomie 108,16 PLN zgodnie z wyceną świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Przyjęto także, że koszt ten jest ponoszony przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN.

Tabela 30.
Średni koszt hospitalizacji w ramieniu interwencji

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień	Wycena punktu (PLN)	Koszt hospitalizacji (PLN)	Źródło
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,00	486,72	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	1,00	540,80	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ

Koszt hospitalizacji w ramieniu komparatora oszacowano na podstawie wyceny hospitalizacji w ramach grupy JGP *Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni* oraz rozpoznania *E75.4 Lipofuscynozą neuronalną* w przypadku leczenia dorosłych, a także wyceny hospitalizacji w ramach grupy JGP *Choroby układu nerwowego* oraz rozpoznania *E75.4 Lipofuscynozą neuronalną* w przypadku leczenia dzieci zgodnie z *Zarządzeniem Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ* [43]. Przyjęto, że koszt hospitalizacji na poziomie 3 353,00 PLN w przypadku dorosłych oraz 1 237,00 PLN w przypadku dzieci jest ponoszony przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN. W ramach modelu uwzględniono koszt hospitalizacji w przeliczeniu na 1 dzień. Na podstawie Statystyk JGP [32] przyjęto, że mediana czasu hospitalizacji w przypadku dorosłych wynosi 6 dni, natomiast w przypadku dzieci 3 dni. W związku z tym średni koszt dobowy hospitalizacji w ramieniu komparatora wynosi 558,83 PLN w przypadku dorosłych i 412,33 PLN w przypadku dzieci.

Tabela 31.
Średni koszt hospitalizacji w ramieniu komparatora

Grupa JGP	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Kod ICD-10	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)	Źródło dla wyceny hospitalizacji	Mediana czasu hospitalizacji w 2017 roku (dni)	Źródło dla mediany czasu hospitalizacji	Średni dobowy koszt hospitalizacji (PLN)
A35D	Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni	3 353	E75.4 Lipofuscynoza neuronalna	1,00	3 353,00	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ	6	https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/AnalizaPrzekrojowaSzczegoly.aspx?id=762	558,83
P09	Choroby układu nerwowego	1 237	E75.4 Lipofuscynoza neuronalna	1,00	1 237,00	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ	3	https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/AnalizaPrzekrojowaSzczegoly.aspx?id=762	412,33

8.2.1. Koszty wsparcia psychiatrycznego

Biorąc pod uwagę fakt, że CLN2 powoduje zaburzenia behawioralne u części chorych, w analizie wrażliwości testowano dodatkowy scenariusz uwzględniający koszt wsparcia psychiatrycznego ponoszony w ramieniu CER. [REDACTED]

Koszt porady psychiatrycznej oszacowano na podstawie średniej wyceny świadczenia psychiatrycznego ambulatoryjnego dla dorosłych oraz świadczenia psychiatrycznego ambulatoryjnego dla dzieci i młodzieży zgodnie z Zarządzeniem Nr 41/2018/DSOZ Prezesa NFZ [45]. Średniej wyceny punktowej świadczeń dokonano na podstawie Informatora o umowach NFZ [16]. Doboru produktów rozliczeniowych dla tychże świadczeń dokonano na podstawie opisu przedstawionego w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień (Dz.U. 2013 poz. 1386) [29]. Szczegóły przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Oszacowano, że średni koszt porady psychiatrycznej wynosi 103,07 PLN w przypadku dzieci [REDACTED] oraz 78,32 PLN w przypadku dorosłych i jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tabela 32.
Koszt wsparcia psychiatrycznego

Grupa wiekowa	Koszt porady psychiatrycznej (PLN)	Odsetek chorych poddanych wsparciu psychiatrycznemu	Koszt na cykl (PLN)
[REDACTED]	103,07	100%	15,86
powyżej 18 lat	78,32	100%	12,05

8.2.2. Koszty opieki hospicyjnej

W analizie wrażliwości testowano również dodatkowy scenariusz uwzględniający koszt opieki paliatywnej w specjalistycznych ośrodkach ponoszony w ramieniu CER. [REDACTED]

Koszt pobytu w ośrodku medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oszacowano na podstawie średniej wyceny świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym zgodnie z Zarządzeniem Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ [49]. Średni dobowy koszt pobytu w ośrodku oszacowano na poziomie 342,76 PLN (koszt roczny równy 125 192,72 PLN) na podstawie taryfy 6,1 pkt i przy wycenie punktu 56,19 PLN zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna [24]. Przyjęto także, że koszt ten jest ponoszony przez płatnika publicznego.

Tabela 33.
Koszt opieki hospicyjnej w specjalistycznym ośrodku

Koszt roczny (PLN)	
125 192,72	

8.3. Koszty badania EKG

EMA rekomenduje wykonywanie badania EKG standardowo u chorych z CLN2 co 6 miesięcy [13] – koszt ten został zatem uwzględniony w modelu w ramieniu CER. W związku z tym, że u niektórych chorych mogą rozwinąć się zaburzenia pracy lub inne choroby serca, EMA rekomenduje wykonywanie badania EKG podczas każdej kolejnej infuzji CER u tego typu chorych.

W przypadku chorych z nieprawidłowym wynikiem EKG wykonują oni badanie elektrokardiografii przy każdym kolejnym wlewie CER, tj. w każdym kolejnym cyklu modelu.

Koszt EKG oszacowano na podstawie średniej wyceny badania *Elektrokardiografia z 1– 3 odprowadzeniami* rozliczanego w ramach *W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu* (33 pkt) oraz *Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)* rozliczanego w ramach *W15 Świadczenia specjalistycznego 5-go typu* (47 pkt) zgodnie z Zarządzeniem Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [48]. W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt (40,00 PLN), a w analizie wrażliwości testowano przyjęcie wycen poszczególnych badań. Przyjęto

także, że koszt wizyty jest ponoszony przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN.

Tabela 34.
Koszt EKG uwzględniony w analizie podstawowej

Koszt pojedynczego badania (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]
40,00	[REDACTED]	[REDACTED]

8.4. Koszty leczenia napadów padaczkowych

Pomimo przyjmowania leków antyepileptycznych, część chorych z CLN2 i tak doświadcza przewlekłych napadów padaczki. Koszt ich leczenia został uzależniony od średniej liczby napadów doświadczanych rocznie w poszczególnych stanach zdrowotnych.

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

Ważony koszt leczenia pojedynczego epizodu padaczki w połączeniu ze średnią liczbą epizodów w skali roku został uwzględniony w oszacowaniach średniorocznego kosztu leczenia padaczki. [REDACTED]

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

[REDACTED] Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23] przy uwzględnieniu udziałów z danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ [22] (dla leków refundowanych), a także średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [37] (dla leków nier refundowanych). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Koszt leczenia napadów padaczkowych w poszczególnych stanach zdrowotnych

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

8.5. Koszty leczenia objawowego

W ramach oszacowań kosztów leczenia w modelu wzięto pod uwagę kilka dodatkowych objawów progresji choroby, które nie są uwzględniane w skali CLN2, tj. epilepsję, ból, dystonię, mioklonię, potrzebę żywienia przez zgłębnik. Wybór objawów progresji choroby, dla których oszacowano koszty ich leczenia, został oparty o dane z publikacji *Williams 2017* [42].

[REDACTED]

W przypadku pozostałych objawów progresji choroby nie odnaleziono danych dotyczących odsetków chorych, u których wystąpiły wspomniane objawy podczas otrzymywania CER lub BSC. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Uśrednione wartości wykorzystane w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Odsetek chorych z CLN2 doświadczających bólu, dystonii, mioklonii

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

Koszty związane z leczeniem objawowym zostały przypisane odsetkom chorych, u których przewiduje się wystąpienie wymienionych objawów w poszczególnych stanach zdrowia. Szczegółowe oszacowania kosztów leczenia antyepileptycznego, bólu, dystonii, mioklonii oraz zgłębnika do żywienia zostały szczegółowo omówione w kolejnych podrozdziałach.

W celu oszacowania średnich dawek niektórych leków stosowanych w ramach leczenia objawowego w poszczególnych przedziałach wiekowych wymagana jest znajomość masy ciała zależnej od wieku. W związku z tym, że nie odnaleziono odpowiednich danych dla populacji polskiej, wykorzystano dane z badania wykonanego przez amerykańskie Narodowe Centrum Statystyk Zdrowotnych (ang. The National Center for Health Statistics, NCHS), przeprowadzonego w latach 1999-2002 w populacji USA. Średnie masy ciała w rocznych przedziałach wiekowych od 0. do 85. roku życia (oraz łącznie w przedziale powyżej 85. roku życia) wraz z odchyleniami standardowymi oraz liczebnościami przedstawiono w publikacji *Portier 2007* [26]. Wartości średnie uzyskane dla mężczyzn i kobiet przemnożono przez współczynnik średniej masy ciała w Polsce do średniej masy ciała w USA (ok. 0,85). Na podstawie wyników badań Londyńskiej Szkoła Higieny i Medycyny Tropikalnej (London School of Hygiene & Tropical Medicine) stwierdzono, że średnie masy ciała dorosłych osób w poszczególnych krajach różnią się między sobą [41]. W związku z tym, że USA znajdują się w czołówce państw świata pod względem średniej masy ciała dorosłych mieszkańców (81,93 kg), a średnia masa ciała dorosłych mieszkańców Polski jest znacząco niższa (69,24 kg) [36], postanowiono uwzględnić tą relację w obliczeniach. Wartość współczynnika średniej masy ciała w Polsce do średniej masy ciała w USA uwzględniono we wszystkich przedziałach wiekowych. W analizie wrażliwości badano wpływ nieuwzględnienia wartości tego współczynnika (a zatem przyjęcia rozkładów mas ciała odpowiadających populacji amerykańskiej) na wynik analizy.

8.5.1. Koszty leczenia antyepileptycznego

Wykorzystanie tych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów (wyniki badania ankietowego przedstawiono w APD [12]). Odsetki chorych otrzymujących poszczególne formy leczenia, oszacowane na podstawie wyników badań, zostały przedstawione w modelu dostarczonym przez Zamawiającego [10]. Na tej podstawie obliczono średnie roczne koszty leczenia antyepileptycznego przy założeniu dawkowania leków z modelu dostarczonego przez Zamawiającego [10]. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23] przy uwzględnieniu udziałów z danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ [22] (dla leków refundowanych), a także średnich cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [37] (dla leków nier refundowanych). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś końcowe wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Roczny koszt leczenia antyepileptycznego

8.5.2. Koszty leczenia bólu

W ramach oszacowań kosztów leczenia bólu uwzględniono leki wymienione w publikacji *Williams 2017* [42]. Wykorzystanie poszczególnych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów (wyniki badania ankietowego przedstawiono w APD [12]). Nie odnaleziono jednak danych, które z leków są najczęściej stosowane w leczeniu bólu u chorych z CLN2, dlatego też założono, że odsetki chorych stosujących każdy z uwzględnionych leków są równe. Na tej podstawie obliczono średnie roczne koszty leczenia bólu przy założeniu dawkowania leków z modelu dostarczonego przez Zamawiającego [10]. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23] przy uwzględnieniu udziałów z danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ [22] (dla leków refundowanych), a także średnich cen publikowanych na stronie *Medycyny Praktycznej* [37] (dla leków nierefundowanych). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś końcowe wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Roczny koszt leczenia przeciwbólowego

8.5.3. Koszty leczenia dystonii

W ramach oszacowań kosztów leczenia dystonii uwzględniono leki wymienione w publikacji *Williams 2017* [42]. Wykorzystanie poszczególnych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów (wyniki badania ankietowego przedstawiono w APD [12]). Nie odnaleziono jednak danych, które z leków są najczęściej stosowane w leczeniu dystonii u chorych z CLN2, dlatego też założono, że odsetki chorych stosujących każdy z uwzględnionych leków są równe. Na tej podstawie obliczono średnie roczne koszty leczenia bólu przy założeniu dawkowania leków z modelu dostarczonego przez Zamawiającego [10]. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23] przy uwzględnieniu udziałów z danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ [22] (dla leków refundowanych), a także średnich cen publikowanych na stronie *Medycyny Praktycznej* [37] (dla leków nierefundowanych). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś końcowe wyniki w poniższej tabeli.

[REDACTED]. W związku z powyższym, w celu uniknięcia dublowania kosztów naliczanych w ramach leczenia objawowego, w koszcie leczenia dystonii uwzględniono jedynie koszty tych leków, które nie są stosowane w ramach terapii antyepileptycznej.

Tabela 40.
Roczny koszt leczenia dystonii

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

8.5.4. Koszty leczenia mioklonii

W ramach oszacowań kosztów leczenia mioklonii uwzględniono leki wymienione w publikacji *Williams 2017* [42]. Wykorzystanie poszczególnych form leczenia w polskiej praktyce klinicznej zostało zwalidowane przez polskich ekspertów (wyniki badania ankietowego przedstawiono w APD [12]). Nie odnaleziono jednak danych, które z leków są najczęściej stosowane w leczeniu mioklonii u chorych z CLN2, dlatego też założono, że odsetki chorych stosujących każdy z uwzględnionych leków są równe. Na tej podstawie obliczono średnie roczne koszty leczenia bólu przy założeniu dawkowania leków z modelu dostarczonego przez Zamawiającego [10]. Średnie ceny poszczególnych leków oszacowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [23] przy uwzględnieniu udziałów z danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ [22] (dla leków refundowanych), a także średnich cen publikowanych na stronie *Medycyny Praktycznej* [37] (dla leków nierefundowanych). Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś końcowe wyniki w poniższej tabeli.



W związku z powyższym, w celu uniknięcia dublowania kosztów naliczanych w ramach leczenia objawowego, w koszcie leczenia mioklonii uwzględniono jedynie koszty tych leków, które nie są stosowane w ramach terapii antyepileptycznej.

Tabela 41.
Roczny koszt leczenia mioklonii

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

8.5.5. Koszty zgłębnika do żywienia

Koszty zgłębnika do żywienia zostały podzielone na koszty wstawienia (koszt jednorazowy w momencie rozpoczęcia leczenia) oraz koszty wymiany. [REDACTED]



Koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia oszacowano na podstawie wyceny procedury *Wymiana rurki gastrostomijnej* zgodnie z *Zarządzeniem Nr 16/2018/DSM Prezesa*

NFZ [44]. W analizie podstawowej uwzględniono średni koszt (262,50 PLN) 2 typów wycen dostępnych w ramach tej procedury (wykonanej na SOR lub na izbie przyjęć). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie poszczególnych wycen w ramach rozważanego kosztu. Przyjęto także, że koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia jest taki sam i jest ponoszony przez płatnika publicznego. Obliczenia wykonano przy założeniu, że koszt 1 punktu wynosi 1,00 PLN.

Tabela 42.
Koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia

Kategoria	Koszt (PLN)
Koszt wstawienia zgłębnika (jednorazowy koszt)	262,50

8.6. Koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* [11] wśród najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER notuje się zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych (54%), zaburzeń immunologicznych (29%) oraz zaburzeń układu nerwowego (33%). Koszt ich leczenia wyznaczono na podstawie *Zarządzenia Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ* [51], tj. przyjęto średni koszt hospitalizacji związany z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych w ramach grup JGP i uwzględnienie tego kosztu testowano w analizie wrażliwości (w analizie podstawowej nie szacowano tego kosztu). Spośród grup JGP wybierano te, które ograniczone są wyborem odpowiedniego rozpoznania kierunkowego wypisowego. Dla każdego ze zdarzeń niepożądanych dokonywano wyboru co najmniej jednej grupy JGP bez ograniczenia wiekowego oraz jednej z ograniczeniem wiekowym, tj. młodszych niż 18 lat⁷. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli (przy wycenach punktowych założono, że 1 punkt = 1,00 PLN).

⁷

W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie kosztu leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych jako sumę iloczynów odsetków chorych, w przypadku których notuje się poszczególne zdarzenia (przedstawione w pierwszym akapicie rozdziału 8.6.) oraz kosztu hospitalizacji związanego z leczeniem danego zdarzenia (Tabela 43.). W analizie wrażliwości testowano 3 warianty: uwzględnienie średnich kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem danego zdarzenia niepożądanego (przedstawione w wierszach „ogółem” w powyższej tabeli) oraz odpowiednio najniższych i najwyższych wycen dla poszczególnych zdarzeń z kolumny „średni koszt hospitalizacji” z powyższej tabeli (Tabela 43.). Ostateczne koszty (pokrywane w całości przez płatnika publicznego), które konserwatywnie naliczone zostały w pierwszym cyklu modelu w ramieniu wnioskowanej interwencji, przedstawiono w poniższej tabeli, zaś dokładne oszacowania w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Tabela 44.

Koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER naliczane w I cyklu modelu testowane w analizie wrażliwości

Wariant	Koszt (PLN)
Wariant uśredniony	2 429,91
Wariant minimalny	1 839,54
Wariant maksymalny	3 272,85

8.7. Całkowity koszt różniący

W związku z tym, że wysokość kosztów różniących porównywane technologie jest zmienna w zależności od przedziału wiekowego czy stanu zdrowotnego chorego, utworzenie syntetycznej tabeli z podsumowaniem tychże kosztów byłoby trudne do osiągnięcia. W związku z tym w poniższej tabeli zestawiono jedynie dane o umiejscowieniu poszczególnych kategorii kosztowych w dokumencie (Tabela 45).

Tabela 45.

Koszty różniące porównywane technologie (PLN)

Kategoria kosztowa	CER	BSC
Koszt leku Brineura®	Rozdział 8.1.1. (Tabela 19.)	n/d
Koszt wszczepienia i wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej	Rozdział 8.1.2. (Tabela 21.)	n/d
Koszt hospitalizacji związanej z podaniem leku	Rozdział 8.1.3. (Tabela 22.)	n/d
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Rozdział 8.1.4. (Tabela 23.)	n/d
Koszt monitorowania w programie lekowym	Rozdział 8.1.5. (Tabela 24.)	n/d

Kategoria kosztowa	CER	BSC
Koszt wizyt specjalistycznych	Rozdział 8.2. (Tabela 26., Tabela 27., Tabela 28.)	
Koszt leczenia na oddziale intensywnej terapii	Rozdział 8.2. (Tabela 29.)	
Koszt hospitalizacji	Rozdział 8.2. (Tabela 30.)	Rozdział 8.2. (Tabela 31.)
Koszt leczenia psychiatrycznego (uwzględniony tylko w AW)	Rozdział 8.2.1. (Tabela 32.)	n/d
Koszt opieki hospicyjnej (uwzględniony tylko w AW)	Rozdział 8.2.2. (Tabela 33.)	n/d
Koszt EKG	Rozdział 8.3. (Tabela 34.)	n/d
Koszt leczenia napadów padaczkowych	Rozdział 8.4. (Tabela 35.)	
Koszt leczenia antyepileptycznego	Rozdział 8.5.1. (Tabela 38.)	
Koszt leczenia bólu	Rozdział 8.5.2. (Tabela 39.)	
Koszt leczenia dystonii	Rozdział 8.5.3. (Tabela 40.)	
Koszt leczenia mioklonii	Rozdział 8.5.4. (Tabela 41.)	
Koszt zgłębnika do żywienia	Rozdział 8.5.5. (Tabela 42.)	
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (uwzględniony tylko w AW)	Rozdział 8.6. (Tabela 44.)	n/d

9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 46.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	0,035	Wytyczne AOTMiT [1]
VAT	8%	Ustawa refundacyjna [38]
Marża hurtowa	5%	Ustawa refundacyjna [38]
Liczba dni w roku	365,25	Założenie
Długość cyklu	2 tygodnie	Założenie
Horyzont czasowy	dożywotni	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	134 514,00	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r [25]

Parametr	Wartość	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rozkład początkowy chorych pomiędzy stany zdrowotne uwzględnione w modelu	Tabela 5.	Dane zwalidowane przez polskich ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego w APD [12])
Dawka leku Brineura® w cyklu leczenia (mg)	300	ChPL Brineura® [8]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS i bez RSS.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [28] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia

technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [38]. Wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**. Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej również przedstawiono w poniższych tabelach.

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W analizie wrażliwości będącej częścią niniejszego raportu uwzględniono również analizę scenariuszy. W ramach analizy scenariuszy badano łączny wpływ przyjęcia alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie lub też wpływ uwzględnienia bądź nieuwzględnienia parametru związanego z modelowaniem na wynik ICUR.

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

Tabela 52.

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

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna – min, maksymalna – max, alternatywna – alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wytyczne AOTMiT [1]	Wytyczne AOTMiT [1]
Stosunek średniej masy ciała w Polsce do średniej masy ciała w USA	0,85	alter	1,00	W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia bezpośrednio danych amerykańskich (<i>Portier 2007</i> [26]) dotyczących masy ciała w poszczególnych przedziałach wiekowych w szacowaniu średnich dobowych dawek leków, bez korekty wynikającej z niższej średniej masy ciała w Polsce w porównaniu do USA	Założenie
Koszt elektrokardiografii (PLN)	40,00	min	33,00	W analizie podstawowej przyjęto koszt EKG na podstawie średniej z wyceny badań <i>Elektrokardiografia z 1– 3 odprowadzeniami</i> oraz <i>Elektrokardiogram z 12 lub więcej odprowadzeniami (z opisem)</i> . W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wycen poszczególnych badań.	Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ [48]
		max	47,00		
Koszt wizyty fizjoterapeutycznej (PLN)	15,50	min	13,00	W analizie podstawowej przyjęto koszt wizyty fizjoterapeutycznej na podstawie średniej z wyceny 2 produktów rozliczeniowych, tj. <i>wizyta fizjoterapeutyczna</i> oraz <i>wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych</i> w ramach świadczenia <i>Fizjoterapia ambulatoryjna</i> . W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wycen poszczególnych produktów.	Zarządzenie Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ [47]
		max	18,00		

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna – min, maksymalna – max, alternatywna – alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt terapii zajęciowej (PLN) ⁸	63,33	min	50,00	W analizie podstawowej przyjęto średni koszt terapii zajęciowej ponoszony przez pacjenta w ramach wizyt prywatnych w ośrodkach rehabilitacyjnych zlokalizowanych w Polsce. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie kosztu minimalnego i maksymalnego.	http://www.sawimed.pl/cennik-uslug-medycznych [35], http://www.naszaklinika.com.pl/cennik [34], http://rdid.pl/cennik.html [33]
		max	80,00		
Koszt hospitalizacji u dorosłych w PL za osobodzień (PLN)	486,72	alter	108,16	. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie kosztu hospitalizacji na poziomie zgodnym z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ [50]
Koszt hospitalizacji u dzieci w PL za osobodzień (PLN)	540,80	alter	108,16		
Średni koszt hospitalizacji u dzieci w ramieniu komparatora za osobodzień (PLN)	412,33	alter	558,83	W analizie wrażliwości testowano wycenę średniego kosztu hospitalizacji w ramach grupy JGP A35D <i>Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni</i>	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [43] i Statystyki JGP [32]
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dorosłych za dzień (PLN)	3428,15	min	850,68	W analizie podstawowej koszt leczenia na oddziale intensywnej terapii oszacowano na podstawie średniej wyceny produktów rozliczeniowych <i>Leczenie w OAiIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 oraz Leczenie w OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 w przypadku leczenia dorosłych, a także średniej wyceny produktów rozliczeniowych Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali</i>	Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ [43]
		max	4906,14		
	3486,41	min	749,01		

⁸ Tylko w perspektywie wspólnej

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna – min, maksymalna – max, alternatywna – alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Koszt leczenia na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii dla dzieci za dzień (PLN)		max	4906,14	<i>TISS-28 dla dzieci</i> w przypadku leczenia dzieci. W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wyceny minimalnej i maksymalnej oddzielnie dla dorosłych oraz dzieci	
Koszt wymiany rurki gastrostomijnej (PLN)	262,50	min	216,00	W analizie podstawowej koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia oszacowano na podstawie średniej z 2 wycen procedury <i>Wymiana rurki gastrostomijnej</i> (wykonanej na SOR lub na izbie przyjęć). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie poszczególnych wycen w ramach rozważanego kosztu	<i>Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa NFZ</i> [44]
		max	309,00		
Koszt wszczepienia i wymiany urządzenia podającego do komory mózgowej (PLN)	4551,67	min	1298,00	W analizie podstawowej koszt wszczepienia i wymiany urządzenia podającego do komory mózgowej oszacowano na podstawie średniej z wycen 3 typów hospitalizacji w ramach procedury <i>Wprowadzenie cewnika do jamy czaszki</i> . W analizie wrażliwości testowano przyjęcie wycen poszczególnych hospitalizacji.	<i>Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ</i> [43]
		max	6436,00		
		alter	5921,00		
Koszty leków wykorzystywanych w leczeniu działań niepożądanych	średnia ważona	min	minimum	W analizie podstawowej ceny poszczególnych leków szacowano jako średnie ważne przy uwzględnieniu udziałów z danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ (w przypadku leków refundacyjnych), a także jako średnie arytmetyczne cen publikowanych na stronie Medycyny Praktycznej [37] (dla leków nierefundowanych). W analizie wrażliwości testowano przyjęcie cen minimalnych bądź maksymalnych oszacowanych dla poszczególnych substancji czynnych uwzględnionych w leczeniu działań niepożądanych.	<i>Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych</i> [23], <i>Medycyna Praktyczna</i> [37]
		max	maksimum		

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna – min, maksymalna – max, alternatywna – alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Po odstawieniu CER chorym przypisuje się prawdopodobieństwa przejścia i użyteczności założone dla CER	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie
Uwzględnienie obniżek użyteczności opiekunów w kalkulacji całkowitej użyteczności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie
Uwzględnienie obniżek użyteczności rodzeństwa w kalkulacji całkowitej użyteczności	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie
Populacja początkowa	Analiza podstawowa	alter	Scenariusz alternatywny 1	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna – min, maksymalna – max, alternatywna – alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
		alter	Scenariusz alternatywny 2	[Redacted]	[Redacted]
		alter	Scenariusz alternatywny 3		
[Redacted]	Analiza podstawowa	alter	Scenariusz alternatywny	[Redacted]	[Redacted]

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna – min, maksymalna – max, alternatywna – alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Uwzględnienie śmiertelności z powodu zaburzeń neurologicznych	Tak	alter	Nie	[redacted] w analizie podstawowej uwzględniono zwiększone ryzyko śmiertelności z powodu zaburzeń neurologicznych w porównaniu do populacji generalnej w każdym stanie zdrowotnym. W analizie wrażliwości testowano wpływ nieuwzględnienia tego założenia na wynik ICUR.	Założenie
Uwzględnienie obniżki użyteczności spowodowanej przez utratę wzroku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Założenie
Uwzględnienie mnożnika użyteczności zależnego od wieku w kalkulacji całkowitej użyteczności	Tak	alter	Nie	[redacted] w analizie podstawowej uwzględniono użyteczność uzależnioną od wieku (dla chorych powyżej 18. roku życia) przy zastosowaniu algorytmu z publikacji Ara 2010 [2]. W analizie wrażliwości testowano wpływ nieuwzględnienia tego algorytmu na wynik ICUR.	Założenie
Uwzględnienie kosztu EKG	Tak	alter	Nie	[redacted]	Założenie

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna – min, maksymalna – max, alternatywna – alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Uwzględnienie kosztu opieki hospicyjnej	Nie	alter	Tak	W analizie wrażliwości testowano scenariusz uwzględniający dodatkowy koszt opieki hospicyjnej ponoszony w ramieniu CER, [redacted]	Założenie
Uwzględnienie kosztu leczenia psychiatrycznego	Nie	alter	Tak	W analizie wrażliwości testowano scenariusz uwzględniający dodatkowy koszt wsparcia psychiatrycznego w ramieniu CER, [redacted]	Założenie
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu interwencji (PLN)	brak	alter	2 429,91	W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER na podstawie wyników <i>Analizy klinicznej</i>	<i>Analiza kliniczna</i> [11] i <i>Zarządzenie Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ</i> [51]
		alter	1 839,54		
		alter	3 272,85		
Odsetek infuzji, których wynikiem są infekcje spowodowane przez urządzenie podające lek do komory mózgowej	0,45%	alter	0,14%	W analizie podstawowej na podstawie danych z publikacji <i>Cohen-Pfeffer 2017</i> [9] wyznaczono odsetek infuzji (0,45%), których wynikiem są infekcje spowodowane przez urządzenie podające lek do komory mózgowej. W AW testowano wartość alternatywną (ok. 0,14%) oszacowaną na podstawie danych przedstawionych w publikacji <i>Schulz 2018</i> [30]	<i>Schulz 2018</i> [30]

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość (minimalna – min, maksymalna – max, alternatywna – alter)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Częstotliwość wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej	w wyniku wystąpienia infekcji	alter	w wyniku wystąpienia infekcji oraz co 4 lata	W analizie podstawowej założono, że wymiana urządzenia podającego następuje wyłącznie w sytuacji wystąpienia infekcji. W AW testowano wariant, w ramach którego wymiana urządzenia podającego lek do komory mózgowej następuje nie tylko w sytuacji wystąpienia infekcji, ale także bezwzględnie co 4 lata (na podstawie zapisów <i>ChPL Brineura</i> ®).	<i>ChPL Brineura</i> [8]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	nie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy cen progowych, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS, przedstawiono w poniższych tabelach.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w rozdziale 11. wskazują jednak, że największy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej wykazano w przypadku scenariuszy, w ramach których badano łączny wpływ przyjęcia alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie lub też wpływ uwzględnienia bądź nie danego parametru związanego z modelowaniem na wynik ICUR. W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR, odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.

13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia potencjalnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.2.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] walidacja modelu powinna składać się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej. Walidacja wewnętrzna oraz zewnętrzna została przeprowadzona przez Zamawiającego [10], a jej opis przedstawiono w dalszej części rozdziału. W ramach walidacji wykonanej przez Zamawiającego przeprowadzono różnego rodzaju kontrole i testy, aby upewnić się, że model i jego założenia odzwierciedlają aktualną wiedzę i dostępne dowody dotyczące choroby. [REDACTED]

13.1. Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu oraz nieprawidłowym działaniem poszczególnych modułów modelu. [REDACTED]

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach niniejszej analizy dla populacji wskazanej we wniosku (rozdział 17.2.) nie odnaleziono jednak żadnej analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Brineura[®] (cerliponaza alfa), w związku z tym przeprowadzenie tego elementu walidacji nie było możliwe.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi bądź wynikami badań. Ze względu na zastosowane podejście do modelowania i ograniczone długookresowe dowody dotyczące leczenia z wykorzystaniem CER, nie jest możliwe ustalenie, czy wyniki analizy uzyskane w ramieniu CER są porównywalne z wynikami uzyskiwanymi w praktyce klinicznej. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że dostępne są rezultaty długookresowych badań dla naturalnego przebiegu choroby, porównano wyniki analizy uzyskane w ramieniu BSC z wynikami uzyskiwanymi w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Cerliponaza alfa stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych z CLN2 (produkt leczniczy Brineura® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 30 maja 2017 roku), a dane kliniczne dla niego obejmują okres kilkuletni, na podstawie którego nie jest możliwe stwierdzenie wpływu terapii na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Jednakże biorąc pod uwagę utrzymującą się skuteczność leczenia, hamującą rozwój niepełnosprawności, należy przypuszczać, iż jego wieloletnie stosowanie przyczyni się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz utrzymania wyższej sprawności i jakości życia przez dłuższy czas u chorych. Należy także podkreślić, że modelowanie efektów zdrowotnych dla CER zostało oparte o najbardziej wiarygodne w tym momencie źródła danych – badanie eksperymentalne, w którym dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, a także opinie polskich i zagranicznych ekspertów klinicznych. Początkowy rozkład chorych w różnych stanach zdrowia wpływający na rozkład w kolejnych cyklach został zwalidowany przez polskich ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego przedstawiono w APD [12]).

Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, że niektóre założenia oraz wartości parametrów zostały ustalone arbitralnie w ramach modelu otrzymanego od Zamawiającego [10], który zaadaptowano do polskiej praktyki klinicznej. W związku z powyższym dla tych parametrów i założeń, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Założenia i wartości parametrów charakterystyczne dla polskiej populacji zostały zwalidowane przez polskich ekspertów klinicznych (wyniki badania ankietowego przedstawiono w APD [12]). Założenia modelu zostały wymienione, opisane szczegółowo i uzasadnione w rozdziale 7.2. (Tabela 4.).

W ramach ograniczeń analizy należy także wymienić fakt, że w wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznej i po przeprowadzeniu selekcji abstraktów oraz pełnych tekstów do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu. [REDACTED]

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

W modelu dostarczonym przez Zamawiającego [10] uwzględniono możliwość oszacowania obniżek użyteczności opiekunów oraz rodzeństwa chorych na CLN2 w ramach kalkulacji całkowitej użyteczności. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W ramach analizy założono możliwość modelowania 4 typów śmiertelności – śmiertelność związana z chorobą [REDACTED] śmiertelność związana z zaburzeniami neurologicznymi (zwiększone ryzyko śmiertelności chorych z CLN2 z powodu zaburzeń neurologicznych w porównaniu do populacji generalnej, zróżnicowane w zależności od stanu zdrowotnego), śmiertelność związana z infekcjami spowodowanymi przez infuzję leku do komory mózgowej (ostatecznie niemodelowana, ponieważ żadne dane dostępne w badaniach klinicznych nie wskazują na występowanie zgonów związanych z tego typu infekcjami), śmiertelność związana z wiekiem (na podstawie tablic trwania życia dla populacji polskiej).

W przypadku oszacowań poszczególnych kategorii kosztowych przedstawionych w rozdziale 8., które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Warto jednak zauważyć, że koszt leku Brineura[®], a zatem najistotniejsza z punktu widzenia wyniku ICUR składowa kosztów uwzględnionych w analizie (stanowiąca ponad 99% kosztów różniących w ramieniu CER), nie jest obciążony niepewnością

Biorąc pod uwagę objawy oraz progresywny charakter choroby założono, że leczenie chorego powinno trwać przez całe życie. W związku z tym w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Założono również, że jeden rok ma 365,25 dni.

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

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu leku Brineura[®] zamiast najlepszej terapii wspomagającej, jest od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Należy jednak stwierdzić, że zastosowanie wnioskowanej terapii zamiast komparatora jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość.

Wyniki oparte o przeprowadzone porównanie aktywnego leczenia względem historycznej grupy kontrolnej wskazują na istotną statystycznie przewagę CER względem BSC w ocenie skuteczności leczenia poprzez łagodzenie objawów oraz spowolnienie postępu choroby. Częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych pozwala ponadto wnioskować, iż profil bezpieczeństwa CER jest akceptowalny. Korzyści klinicznie znacząco przewyższają ryzyko wynikające z jej stosowania. Jest to szczególnie istotne przy obecnym braku alternatywnego skutecznego leczenia CLN2, biorąc pod uwagę szybki postęp choroby nieuchronnie prowadzący do zgonu w młodym wieku.

Obecnie praktyką kliniczną stosowaną u chorych z CLN2 jest leczenie objawowe, wspomagające oraz paliatywne, szeroko rozumiane jako BSC. Terapie te nie prowadzą do wyleczenia czy spowolnienia postępu choroby, a jedynie do złagodzenia objawów, ze szczególnym nakierowaniem na objawy padaczkowe, na objawy związane z mioklonią, spastycznością, dystonią oraz bólem, na utratę funkcji motorycznych oraz na problemy z przyjmowaniem pokarmów i ryzykiem aspiracji (gastrostomia). Choroba postępuje w szybkim tempie, a chorzy są unieruchomieni w łóżku zazwyczaj już w wieku 6 lat. Niepełnosprawność spowodowana chorobą jest znaczna, a przeciętna długość życia mieści się w przedziale od 8 do 12 lat. W końcowym stadium choroby stosuje się leczenie paliatywne. Powyższe informacje wskazują na wysoką, niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu chorych z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2.

Lek Brineura® może stanowić przełom w aktualnej praktyce klinicznej u chorych na całym świecie. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują jednoznacznie na klinicznie istotny wpływ terapii CER na spowolnienie progresji choroby. Korzystne tendencje obserwuje się przede wszystkim w odniesieniu do oceny poprawy funkcji motorycznych oraz językowych.

Warto również podkreślić, iż lek Brineura® stanowi nową opcję terapeutyczną dla chorych, a dane kliniczne dla niego obejmują okres kilkuletni, na podstawie którego nie jest możliwe stwierdzenie jego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Jednakże biorąc pod uwagę utrzymującą się skuteczność leczenia, hamującą rozwój niepełnosprawności, należy oczekiwać, iż jego wieloletnie stosowanie przyczyni się do wydłużenia czasu przeżycia całkowitego oraz utrzymania wyższej sprawności i jakości życia przez dłuższy czas u chorych.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Brineura®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie cerliponazy alfa z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.



Finansowanie cerliponazy alfa u pacjentów z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2 przyczyni się do wprowadzenia nowego i jedyne standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu wnioskowanej populacji docelowej.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie nie odnaleziono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

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

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]
- ⊕ [Redacted text]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 57.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality of life" OR "quality-adjusted life year" or "quality-adjusted life years" or QALY or HRQoL or Euroqol or "standard gamble" or "time trade-off" or TTO or EQ5D or EQ-5D or SF-6D or SF6D or HUI or "health utilities index"	359 659
2	"Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses" OR "Neuronal Ceroid Lipofuscinoses" OR "Neuronal Ceroid-Lipofuscinosis" OR "Neuronal Ceroid Lipofuscinosis" OR "Ceroid Storage Disease" OR "Ceroid Storage Diseases" OR "Lipofuscin Storage Disease" OR "Lipofuscin Storage Diseases" OR "Jansky-Bielschowsky Disease" OR "Jansky Bielschowsky Disease" OR "Batten Disease" OR CLN OR CLN2	4 255
3	#1 AND #2	22

Data ostatniego wyszukiwania: 04.10.2018r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

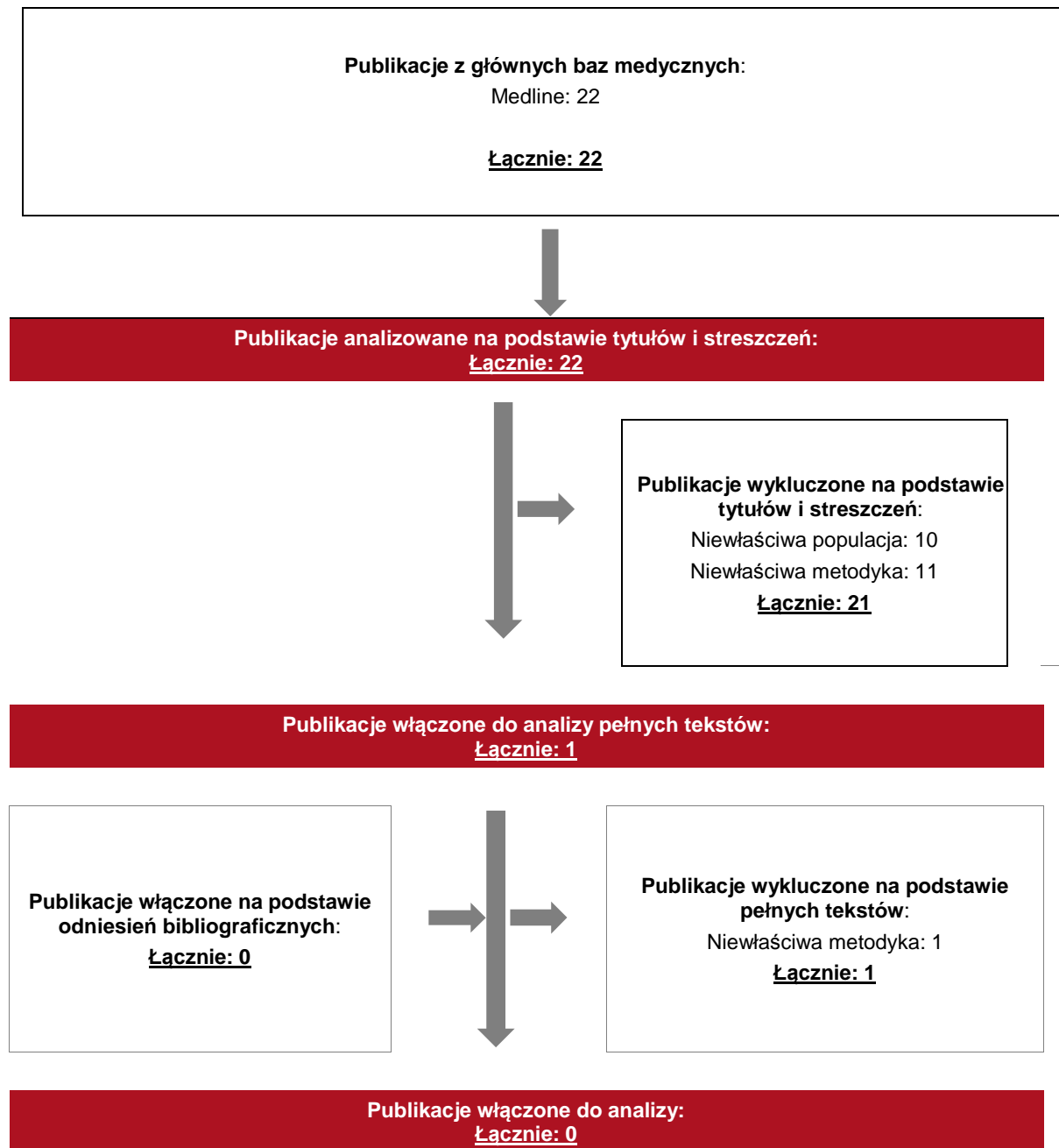
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [27], przedstawionym poniżej.

Rysunek 3.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 22 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 1 publikację. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z ceroidolipofuscynozą neuronalną typu 2;
- ⊕ **interwencja:** Brineura® (CER, cerliponaza alfa);
- ⊕ **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-żyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;

- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 58.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 066 568	69 798
2	"cerliponase" OR "cerliponase" OR "rhTTP1" OR Brineura OR "BMN 190" OR BMN190 OR "BMN-190"	11	11
3	#1 AND #2	0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 04.10.2018r.

Dodatkowo, na potrzeby analizy przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 59.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	cerliponase	0
2	Brineura	0

Data ostatniego wyszukiwania: 04.10.2018r.

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

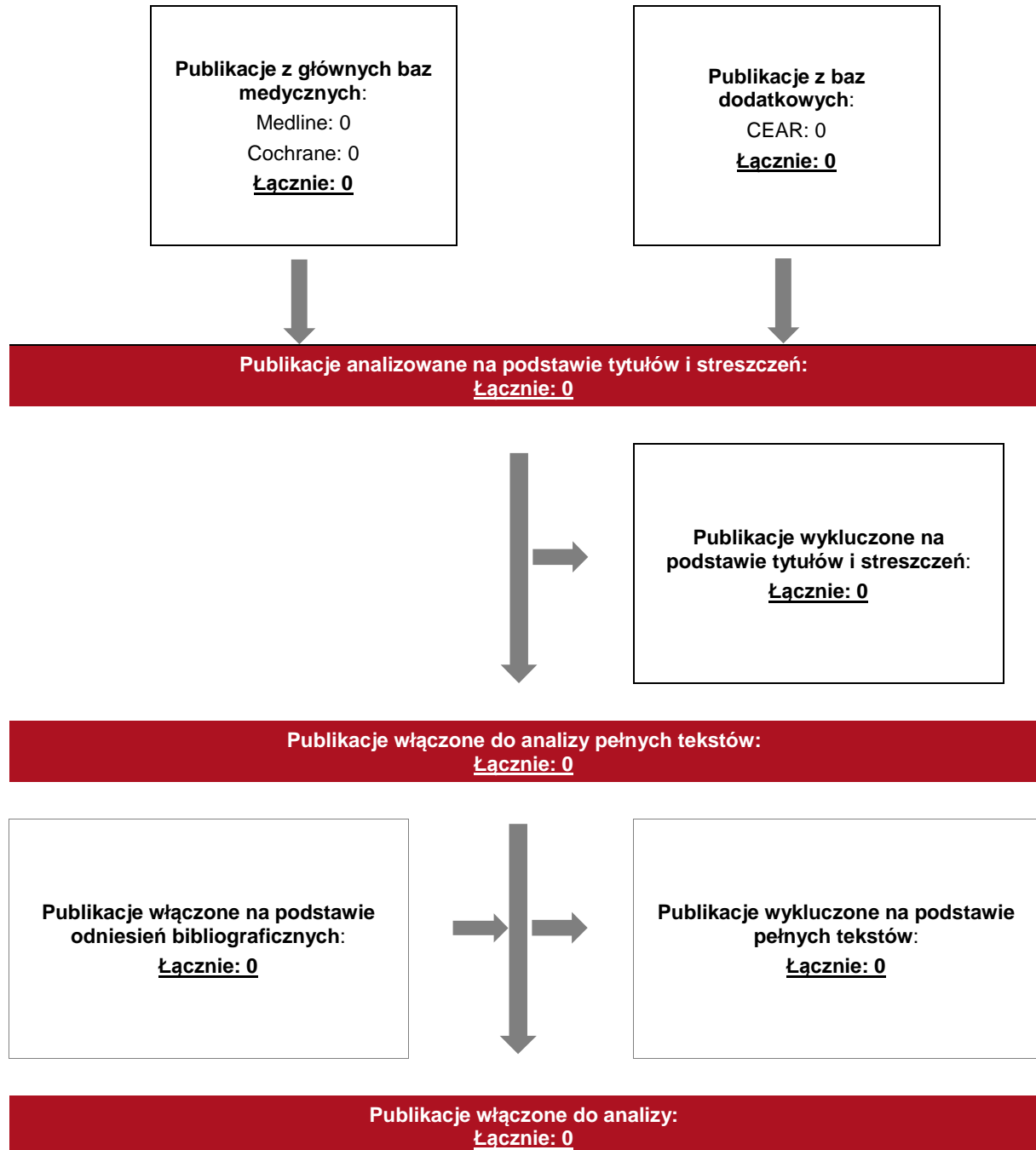
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [27], przedstawionym poniżej.

Rysunek 4.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej nie odnaleziono jakiegokolwiek publikacji w formie tytułów lub abstraktów. W związku z tym ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania CER w porównaniu z BSC we wnioskowanej populacji.

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [28] w sytuacji gdy nie istnieją opublikowane analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku, należy wykonać przegląd w populacji szerszej niż wskazana we wniosku. Z uwagi na fakt, że zgodnie z *ChPL Brineura*® [8] lek ten jest stosowany wyłącznie w populacji wskazywanej we wniosku, populacja szersza nie istnieje, a zatem odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowego przeglądu.

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Brineura[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [23]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Ponadto w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby umieszczenie leku Brineura[®] w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego. Żadna z technologii medycznych nie jest obecnie refundowana we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym objęcie refundacją cerliponazy alfa może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Brineura[®] do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

Założono, że podstawę limitu w nowoutworzonej grupie limitowej stanowić będzie opakowanie leku Brineura[®] 150 mg roztwór do infuzji.

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

Tabela 60.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d (nie istnieje populacja szersza niż wskazana we wniosku)
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	NIE. Przeprowadzono przegląd systematyczny, którego wyniki przedstawiono w rozdziale 17.1., jednak ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych w stanach uwzględnionych w modelu. Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie innego źródła
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.2.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.2.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.2.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Opis skali ML CLN2	23
Tabela 2. Zestawienie stanów uwzględnionych w modelu	24
Tabela 3. Podstawowe informacje o modelu ekonomicznym	27
Tabela 4. Założenia modelu ekonomicznego.....	28
Tabela 5. Warianty rozkładu początkowego populacji w momencie wejścia do modelu.....	37
Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść dla stanów zdrowotnych od 1 do 7 oszacowane na podstawie danych IPD	40
Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść dla chorych uzyskujących wczesną stabilizację choroby.....	41
Tabela 8. Prawdopodobieństwa przejść dla chorych uzyskujących późną stabilizację choroby.....	41
Tabela 9. Prawdopodobieństwa przejść dla stanów 8 i 9 pomiędzy cyklami leczenia	42
Tabela 10. Mnożniki ryzyka śmiertelności chorych z CLN2 z powodu zaburzeń neurologicznych w porównaniu do populacji generalnej.....	43
Tabela 11. Użyteczności przypisane stanom zdrowotnym rozpatrywanym w modelu.....	45
Tabela 12. Liczba opiekunów wymaganych w ramach opieki nad chorym z CLN2	47
Tabela 13. Obniżki użyteczności przypisane opiekunom z rodziny chorych na CLN2.....	48
Tabela 14. Obniżki użyteczności przypisane rodzeństwu chorych na CLN2	49
Tabela 15. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem CER	50
Tabela 16. Obniżki użyteczności wynikające z wystąpienia działań niepożądanych	51
Tabela 17. Ceny leku Brineura® uwzględnione w analizie (PLN)	54

Tabela 18. Dawkowanie leku Brineura® uwzględnione w analizie (PLN).....	54
Tabela 19. Koszt leku Brineura® uwzględniony w analizie (PLN).....	54
Tabela 20. Wycena procedury związanej z wszczepieniem i wymianą urządzenia podającego lek do komory mózgowej (PLN).....	56
Tabela 21. Koszt wszczepienia i wymiany urządzenia podającego lek do komory mózgowej uwzględniony w analizie podstawowej.....	57
Tabela 22. Świadczenia do wyceny kosztu hospitalizacji związanej z infuzją leku.....	57
Tabela 23. Świadczenia do wyceny kosztu kwalifikacji do programu lekowego.....	60
Tabela 24. Koszt monitorowania chorych leczonych z wykorzystaniem leku Brineura® w programie lekowym.....	63
Tabela 25. Liczba wizyt specjalistycznych w poszczególnych stanach zdrowia (analiza podstawowa).....	64
Tabela 26. Wycena wizyt specjalistycznych.....	65
Tabela 27. Wycena wizyty fizjoterapeutycznej.....	66
Tabela 28. Koszt terapii zajęciowej.....	67
Tabela 29. Koszt leczenia na Oddziale Intensywnej Terapii.....	67
Tabela 30. Średni koszt hospitalizacji w ramieniu interwencji.....	68
Tabela 31. Średni koszt hospitalizacji w ramieniu komparatora.....	69
Tabela 32. Koszt wsparcia psychiatrycznego.....	70
Tabela 33. Koszt opieki hospicyjnej w specjalistycznym ośrodku.....	71
Tabela 34. Koszt EKG uwzględniony w analizie podstawowej.....	72
Tabela 35. Koszt leczenia napadów padaczkowych w poszczególnych stanach zdrowotnych.....	73
Tabela 36. Odsetek chorych z CLN2 doświadczających bólu, dystonii, mioklonii.....	74

Tabela 37. Odsetek chorych z CLN2 wymagających żywienia z wykorzystaniem zgłębnika	74
Tabela 38. Roczny koszt leczenia antyepileptycznego	76
Tabela 39. Roczny koszt leczenia przeciwbólowego	76
Tabela 40. Roczny koszt leczenia dystonii	77
Tabela 41. Roczny koszt leczenia mioklonii.....	78
Tabela 42. Koszt wstawienia oraz wymiany zgłębnika do żywienia	79
Tabela 43. Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem ciężkich zdarzeń niepożądanych....	80
Tabela 44. Koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramieniu CER naliczane w I cyklu modelu testowane w analizie wrażliwości	81
Tabela 45. Koszty różniące porównywane technologie (PLN)	81
Tabela 46. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	82
Tabela 47. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – wersja z RSS z perspektywy płatnika publicznego	85
Tabela 48. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – wersja bez RSS z perspektywy płatnika publicznego	85
Tabela 49. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – wersja z RSS z perspektywy wspólnej	85
Tabela 50. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora i cen progowych leku – wersja bez RSS z perspektywy wspólnej.....	86
Tabela 51. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	86

Tabela 52. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	88
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	97
Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	102
Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych - wersja z RSS w perspektywie wspólnej	107
Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości oraz cen progowych - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	112
Tabela 57. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	125
Tabela 58. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	128
Tabela 59. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	128
Tabela 60. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	133

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	26
Rysunek 2. Struktura prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami 1-7.....	39
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	126
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	130

-
14. Food and Drug Administration, *Statistical Review and Evaluation Brineura (cerliponase alfa) Injection*, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761052Orig1s000StatR.pdf (data dostępu: 21.08.2018 r.)
 15. Główny Urząd Statystyczny, *Trwanie życia w 2017 r.*
 16. Informator o umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu: 02.08.2018 r.)
 17. [REDACTED]
 18. Kauf T.L., Farkouh R.A., Earnshaw S.R. i in., *Economic Efficiency of Genetic Screening to Inform the Use of Abacavir Sulfate in the Treatment of HIV*. *Pharmacoeconomics* 2010;28:1025–39.
 19. Lotery A., Xu X., Zlatava G. i in., *Burden of illness, visual impairment and health resource utilisation of patients with neovascular age-related macular degeneration: results from the UK cohort of a five-country cross-sectional study*. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1303-7.
 20. Maniadakis N., Kourlaba G., Mougiakos T. i in., *Economic evaluation of agomelatine relative to other antidepressants for treatment of major depressive disorders in Greece*, *BMC Health Serv Res* 2013;13:173.
 21. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals 2013*, <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781> (data dostępu: 03.04.2019 r.)
 22. NFZ, Komunikaty DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2018 – czerwiec 2018), <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (data dostępu: 03.10.2018 r.)
 23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2018 r., <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych/> (data dostępu: 30.08.2018 r.)
 24. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna.
-

25. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; M.P.2017.989.
26. Portier K., Tolson J.K., Roberts S.M., *Body weight distributions for risk assessment*, Risk, Anal. 2007 Feb;27(1):11-26.
27. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 22.05.2017 r.)
28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień (Dz.U. 2013 poz. 1386)
30. Schulz A., Temitayo A., Specchio N. i in., *Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease*, N Engl J Med 2018, 378: 1898-1907
31. Song Y., Tai J.H.Y., Bartsch S.M. i in., *The potential economic value of a Staphylococcus aureus vaccine among hemodialysis patients*. Vaccine 2012;30:3675–82.
32. Statystyki JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-igp/AnalizaPrzekrojowaSzczegoly.aspx?id=762> (data dostępu: 11.09.2018)
33. Strona internetowa <http://rdid.pl/cennik.html> (data dostępu: 03.09.2018 r.)
34. Strona internetowa <http://www.naszaklinika.com.pl/cennik> (data dostępu: 03.09.2018 r.)
35. Strona internetowa <http://www.sawimed.pl/cennik-uslug-medycznych> (data dostępu: 03.09.2018 r.)
36. Strona internetowa <http://www.telegraph.co.uk/news/earth/earthnews/9345086/The-worlds-fattest-countries-how-do-you-compare.html> (data dostępu: 02.08.2018 r.)
37. Strona internetowa <https://indeks.mp.pl/> (data dostępu: 02.10.2018 r.)
38. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)

-
39. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 40. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 41. Walpole S.C., Prieto-Merino D., Edwards P. i in., *The weight of nations: an estimation of adult human biomass*. BMC Public Health. 2012 Jun 18;12:439.
 42. Williams R.E., Adams H.R., Blohm M. i in. *Management Strategies for CLN2 Disease*, *Pediatr Neurol* 2017;69:102–12.
 43. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
 44. Zarządzenie Nr 16/2018/DSM Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć
 45. Zarządzenie Nr 41/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
 46. Zarządzenie Nr 42/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 maja 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
 47. Zarządzenie Nr 60/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 26 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
 48. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 49. Zarządzenie Nr 74/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
 50. Zarządzenie Nr 75/2017/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
-

-
51. Zarządzenie Nr 38/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 marca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
-