



Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2018

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Amicus Therapeutics.

Zamawiający

Amicus Therapeutics UK LTD
Phoenix House, Oxford Road
Tatling End, Gerrards Cross
Buckinghamshire SL9 7AP
United Kingdom

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
Słowa kluczowe	10
1 Cel raportu	11
2 Wprowadzenie	14
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	17
4 Perspektywa i horyzont czasowy	19
5 Strategia i technika analityczna	20
6 Metody	23
6.1 Opis modelu	23
6.1.1 Struktura modelu	25
6.1.2 Populacja docelowa	27
6.1.3 Demografia	29
6.1.4 Umieralność	31
6.1.5 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu	34
6.1.6 Przerwanie leczenia	42
6.1.7 Zdarzenia niepożądane	42
6.1.8 Użyteczności	43
6.1.8.1 Analiza minimalizacji kosztów	46
6.1.9 Koszty	47
6.1.9.1 Migalastat	47
6.1.9.2 PLA (CUA)	48
6.1.9.3 ETZ (CMA)	48
6.1.9.4 Koszty standardowego monitorowania	51
6.1.9.5 Koszty leczenia objawów/powikłań	53
6.1.9.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	54
6.1.9.7 Zestawienie kosztów	55
6.1.10 Dyskontowanie	56
6.2 Analiza wrażliwości	57
6.2.1 Deterministyczna analiza wrażliwości	57
6.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości	60
6.3 Analiza progowa	60
6.4 Walidacja modelu	61
6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla migalastatu	62
6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności	64
7 Wyniki	66
7.1 Migalastat vs placebo (CUA)	66

7.1.1	Analiza podstawowa	66
7.1.1.1	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	68
7.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	70
7.1.3	Analiza progowa	73
7.2	Migalastat vs enzymatyczna terapia zastępcza (CMA)	73
7.2.1	Analiza podstawowa	74
7.2.1.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	74
7.2.2	Analiza progowa	75
7.2.3	Analiza ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	76
8	Ograniczenia i dyskusja	78
9	Wyniki końcowe	83
10	Wnioski.....	85
11	Aneks	88
11.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	88
11.2	Przegląd systematyczny użyteczności	91
11.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	97
	Spis rysunków	101
	Spis tabel	102
	Bibliografia	105

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
α-GAL A	α-galaktozydaza A
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case analysis</i>)
BPI	kwestionariusz oceny bólu (<i>BPI Short-Form Pain Severity Component</i>)
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEFD	klinicznie widoczna choroba Fabry'ego (ang. <i>clinically evident Fabry disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility ratio</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5D</i>
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i>
ESRD	szybkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
ETZ	enzymatyczna terapia zastępcza
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
Gb3	globotriazylosfingozyna
G-BA	niem. <i>Germeinsamer Bundesausschuss</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GL-3	trihexozyd ceramidu ang. <i>globotriaosylceramide</i>
GLA	α-galaktozydaza A
HAS	fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IAR	reakcje związane z infuzją (ang. <i>infusion associated reactions</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednordne Grupy Pacjentów
K	kobiety
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
M	mężczyźni
MIG	migalastat
MP	medycyna praktyczna
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRChF	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
VBA	ang. <i>Visual Basic for Applications</i>
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania migalastatu (Galafold®; MIG) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami - brakiem aktywnego leczenia (tj. placebo, PLA; komparator główny) oraz enzymatyczną terapią zastępczą (agalzydaza α i agalzydaza β ; ETZ; komparator dodatkowy).

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią pacjenci z chorobą Fabry'ego spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Wg wytycznych praktyki klinicznej, obecnym standardem w leczeniu choroby Fabry'ego przed wprowadzeniem migalastatu była enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy β . Oprócz ww. substancji, jedyną technologią zatwierdzoną w leczeniu choroby Fabry'ego jest migalastat.

Z uwagi na brak refundowanej terapii w Polsce, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego są naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia przyczynowego; komparator podstawowy) oraz enzymatyczna terapia zastępcza w postaci agalzydazy α i agalzydazy β (z uwagi na dostęp dla części chorych w Polsce w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta; komparator dodatkowy).

Strategia analityczna

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z brakiem aktywnego leczenia zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania migalastatu w porównaniu z placebo.

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania migalastatu w porównaniu z ETZ.

Pomimo tego, iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza β) nie jest obecnie refundowana w Polsce przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ. W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski, mając na celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej.

Struktura i parametry analizy

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Amicus Therapeutics zweryfikowany przez NICE. Dostarczony model został zaktualizowany (dodanie ramienia placebo) i zaadaptowany do warunków polskich (umieralność ogólna, dane kosztowe). W analizie minimalizacji kosztów zastosowano ten sam model co w analizie kosztów-użyteczności, przystosowując go do założeń wykorzystywanych w analizie minimalizacji kosztów dla porównania MIG z ETZ.

Struktura modelu i prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia bazują na modelu stworzonym w ramach opublikowanej analizy opłacalności kosztowej. Analiza ta

dotyczy stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego i stworzona została na potrzeby oceny ETZ jako terapii sieroczej w Holandii (Rombach 2013; wartości przejść skorygowano o stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych).

Dane na temat demografii chorych oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu oparto o dane z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, tj. FACETS (badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MIG z PLA) lub ATTRACT (badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MIG z ETZ). Założono 50% udział kobiet w modelu i konserwatywnie brak przerywania leczenia. Użyteczności stanów zdrowia przyjęto według publikacji Arends 2018, a utratę użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych według publikacji Sullivan 2011 (oraz CRD/*CHE Technology Assessment Group* 2008, Turner 2003). Czas trwania zdarzeń niepożądanych opiera się na założeniach oraz na publikacji Parshall 2001. Umieralność ogólna bazuje na danych Głównego Urzędu Statystycznego za 2017 rok.

Wnioskowana w analizowanym wskazaniu cena zbytu netto migalastatu wynosi [REDAKTOWANE] za opakowanie zawierające 14 kapsułek. Cenę preparatów agalzydazy alfa i beta przyjęto w oparciu o ceny opublikowane na liście refundacyjnej z Chorwacji. Do szacowania średniego kosztu ETZ przyjęto obecny udział agalzydazy alfa i beta na rynku polskim wskazany przez eksperta.

Pozostałe koszty oszacowano dla warunków polskich w oparciu o zużycie zasobów ustalone w ankiecie do eksperta (koszty podania MIG i ETZ przypisano na podstawie Zarządzenia Nr 75/2018/DGL, koszty standardowego monitorowania na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ i wartości kontraktów zawieranych przez NFZ, koszty leczenia objawów/powikłań na podstawie analizy ekonomicznej dla dulaglutynu [Zlecenie MZ nr 078/2017], Zarządzeń Prezesa NFZ i statystyk JGP, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych według Indeksu Leków MP, Obwieszczenia MZ i komunikatów sprzedażowych DGL).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie (w ramach analizy wrażliwości) w dożywotnym horyzoncie czasowym w przypadku analizy kosztów-użyteczności (stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne) i w horyzoncie rocznym w przypadku analizy minimalizacji kosztów (brak dyskontowania wyników).

Wyniki analizy kosztów-użyteczności zostały przedstawione w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY; ICUR) oraz dodatkowo w postaci dodatkowego roku życia (PLN/LYG; ICER). Dla oszacowania niepewności parametrów przeprowadzono probabilistyczną i deterministyczną analizę wrażliwości. Wyniki analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w postaci różnicy kosztów stosowania MIG i ETZ oraz współczynników kosztów-użyteczności dla MIG i ETZ oraz przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Wyniki

Analiza kosztów-użyteczności - porównanie migalastatu z placebo: podsumowanie głównych wyników:

[REDAKTOWANE]

Wnioski

Wyniki dla porównania migalastatu z brakiem aktywnego leczenia znajdują się [REDAKTOWANE] ogólnie przyjętego w Polsce progu opłacalności. Jednakże należy zauważyć, że wyniki te dotyczą porównania z brakiem aktywnego leczenia, a więc pozwalają chorym obecnie nieleczonym aktywnie na osiągnięcie **bezpośrednich efektów terapeutycznych, w tym przedłużenie życia i jego jakości.**

Stosowanie migalastatu związane jest z [REDAKTOWANE] kosztem w porównaniu do kosztu stosowania ETZ. Należy zaznaczyć, że w przypadku porównania MIG z ETZ istnieją dodatkowe korzyści nieuwzględnione w niniejszej analizie, jak **poprawa jakości życia związana z przyjmowaniem leku doustnie zamiast dożywotniej terapii dożylniej.**

Pozytywna decyzja refundacyjna dla migalastatu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i zalecanej w rekomendacjach wielu europejskich i światowych agencji HTA, m.in. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), HAS (*Haute Autorité De Santé*), G-BA (*Germeinsamer Bundesausschuss*), FDA (*Food and Drug Administration*) i CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. **Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.**

Prezentowane wyniki analizy ekonomicznej powinny być interpretowane przez pryzmat specyfiki choroby Fabry'ego jako choroby sieroczej, dla której uzyskanie kosztowej efektywności nie powinno być priorytetem przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych.

Słowa kluczowe

migalastat, choroba Fabry'ego, analiza ekonomiczna

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania migalastatu (Galafold®; MIG) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami - brakiem aktywnego leczenia (tj. placebo, PLA; komparator główny) oraz enzymatyczną terapią zastępczą (agalzydaza α i agalzydaza β ; ETZ; komparator dodatkowy).

Według wytycznych praktyki klinicznej, obecnym standardem w leczeniu choroby Fabry'ego przed wprowadzeniem migalastatu była enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy β . Oprócz ww. substancji, jedyną technologią zatwierdzoną w leczeniu choroby Fabry'ego jest migalastat.

W Polsce w analizowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna substancja czynna. Enzymatyczna terapia zastępcza przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy β jest dostępna dla części chorych (26 na 73 zdiagnozowanych pacjentów w Polsce) w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta (SRChF 2018).

W związku z powyższym, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego w Polsce są naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia przyczynowego; komparator podstawowy) oraz enzymatyczna terapia zastępcza w postaci agalzydazy α i agalzydazy β (komparator dodatkowy).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z brakiem aktywnego leczenia (tj. z placebo) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki analizy klinicznej (patrz: ██████████ Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna, Warszawa, 2018) wskazują na przewagę skuteczności stosowania migalastatu w porównaniu z placebo.

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż wyniki analizy klinicznej (patrz: ██████████ Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna, Warszawa, 2018) wskazują na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania migalastatu w porównaniu z ETZ.

Pomimo tego, iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza β) nie jest obecnie refundowana w Polsce, przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ. W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski, mając na celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej. Sytuacja ta jest prawdopodobna w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT;

Zlecenie Ministra Zdrowia, MZ nr 156/2018), a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli i młodzież w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego z wrażliwą mutacją
Interwencja (I)	migalastat (Galafold®)
Komparator (C1) w ramach analizy kosztów-żyteczności (CUA)	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja dotychczasowego leczenia (placebo + BSC)
Komparator (C2) w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA)	<ul style="list-style-type: none"> enzymatyczna terapia zastępcza
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości)
horyzont czasowy	<p>Analiza kosztów-żyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> kilkadziesiąt lat (57 w analizie podstawowej), tj. do osiągnięcia wieku 100 lat (dożywność) <p>Analiza minimalizacji kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 rok
parametry	<ul style="list-style-type: none"> odsetek kobiet (założenie) demografia: wiek i masa ciała z badania klinicznego FACETS (CUA)/ ATTRACT (CMA), rozkład pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu z badania ATTRACT (NICE 2016); umieralność ogólna wg GUS 2017 (dane dla Polski); prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu - skorygowane (o stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych) wartości z Rombach 2013; przerwanie leczenia 0% (założenie); roczne prawdopodobieństwo wystąpienia ZN: w oparciu o badanie FACETS (CUA) lub ATTRACT (CMA); żyteczności (wpływające na wyniki CUA): użyteczności stanów zdrowia wg Arends 2018, utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych wg Sullivan 2011 (oraz NICE 2016, CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003), czas trwania ZN: założenia, Parshall 2001; wyniki zdrowotne do obliczenia współczynników kosztów-żyteczności w CMA na podstawie wyników modelu; koszty: nabycia MIG (dane Wnioskodawcy) i ETZ (lista refundacyjna z Chorwacji), podania MIG i ETZ (Zarządzenie Nr 75/2018/DGL), standardowe monitorowanie (opinia eksperta, Zarządzenia Prezesa NFZ i wartości kontraktów z NFZ), koszty leczenia objawów/powikłań (analiza ekonomiczna dla dulaglutynu - Zlecenie MZ nr 078/2017, Zarządzenie Prezesa NFZ i statystyki JGP), leczenia ZN (zweryfikowane w warunkach polskiego założenia autorów pierwotnego modelu, Indeks Leków MP, Obwieszczenie MZ/ Komunikaty DGL)
wyniki (O)	<p>Analiza kosztów-żyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla MIG vs PLA (ICUR, PLN/QALY);

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla MIG vs PLA (ICER, PLN/LYG); • progowa cena zbytu netto MIG. <p>Analiza minimalizacji kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów stosowania MIG i ERT; • współczynniki kosztów-żyteczności dla MIG i ERT (CUR, PLN/QALY); • progowa cena zbytu netto MIG.

BSC - najlepsza terapia wspomagająca (ang. *best supportive care*); CMA - analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*); CUA - analiza kosztów-żyteczności (ang. *cost-utility analysis*); CUR - współczynnik kosztów-żyteczności (ang. *cost-utility ratio*); DGL - Departament Gospodarki Lekami; ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*); JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów; LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); MP - medycyna praktyczna; MZ - Minister Zdrowia; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); ZN - zdarzenia niepożądane.

2 Wprowadzenie

Choroba Fabry'ego (ICD 10 E75.21), znana również jako choroba Andersona-Fabry'ego, jest dziedzicznym, związanym z chromosomem X, lizosomalnym zaburzeniem spichrzeniowym spowodowanym niedoborem α -galaktozydazy A (α -GAL A, GLA), enzymu niezbędnego do degradacji globotriaosylceramid (globotriaosylfosfingozyny - Gb3, triheksosydu ceramidu ang. globotriaosylceramide - GL-3), co prowadzi do gromadzenia się glikosfingolipidów w tkankach i płynach ustrojowych. Postępująca akumulacja tych neutralnych substratów w ścianach drobnych naczyń krwionośnych, nerwów, zwójach korzeni grzbietowych, kłębuszkach i komórkach nabłonkowych kanalików nerkowych oraz kardiomiocytach niesie ciężkie konsekwencje kliniczne, związane ze stopniowym upośledzeniem czynności poszczególnych narządów, a finalnie do ich niewydolności (Juchniewicz 2018, del Pino 2018, Szczeklik 2016, Germain 2010). Do tej pory opisano około 900 mutacji występujących w genie GLA (Lavalle 2018).

Chorobę można podzielić na dwa fenotypy: klasyczny, najczęściej występujący u mężczyzn z niewielką lub bez aktywności enzymatycznej i nieklasyczny fenotyp, którego objawy pojawiają się w późniejszym wieku. Pacjenci z klasyczną chorobą Fabry'ego zwykle mają charakterystyczne objawy, takie jak ból neuropatyczny i angiokeratoma. Długotrwałe objawy choroby obejmują kardiomiopatię przerostową, zaburzenia rytmu serca, postępującą niewydolność nerek i udar. Nieklasyczna choroba Fabry'ego, określana również jako późna lub atypowa, charakteryzuje się bardziej zmiennym przebiegiem, w którym objawy mogą być ograniczone do jednego narządu (zwykle serca lub nerek). Mężczyźni z nieklasyczną chorobą zazwyczaj mają resztkową aktywność enzymatyczną α -galaktozydazy A. Pacjenci z chorobą Fabry'ego zidentyfikowani w badaniach przesiewowych osób z udarem, niewydolnością nerek lub kardiomiopatią często mają atypowy fenotyp. Pomimo schematu dziedziczenia związanego z chromosomem X, heterozygotyczne kobiety często mają oznaki i objawy choroby Fabry'ego, lecz ogólnie są mniej dotknięte chorobą w porównaniu z mężczyznami (Doheny 2018, Lavalle 2018, Arends 2017).

Główne objawy choroby Fabry'ego pojawiają się w wieku młodzieńczym:

- zaburzenia neurologiczne - upośledzenie tolerancji wysokiej temperatury i wydzielania potu, hipertermia, parestezje dalszych części kończyn (w dzieciństwie silny ból, zwykle w trakcie gorączki lub wysiłku), ból brzucha;
- charakterystyczne rozlane zmiany skórne - naczyńniaki rogowaciejące (angiokeratoma), przede wszystkim na udach, pośladkach i podbrzuszu;
- objawy oczne - zaćma podtorebkowa, zmętnienie rogówki;
- postępujące upośledzenie słuchu.

W wieku dorosłym dołączają się:

- objawy ze strony serca - przerost lewej komory, niedomykalność mitralna, zaburzenia rytmu i przewodzenia;
- objawy uszkodzenia nerek - początkowo pod postacią białkomoczu, z czasem prowadzącego do zespołu nerczycowego oraz postępująca niewydolność nerek (Szczeklik 2016).

Wiek wystąpienia objawów mieści się w szerokich granicach - od pierwszych lat życia (zazwyczaj w przedziale między 3. a 10. rokiem życia), ale nawet w embrionalnej fazie rozwoju do późnego wieku dorosłego. Pierwsze objawy kliniczne u płci żeńskiej pojawiają się na ogół kilka lat później niż u mężczyzn. Do rozwoju niewydolności nerek, kardiomiopatii przerostowej oraz niedokrwienia mózgu i udarów dochodzi zwykle w okresie od 3. do 5. dekady życia (Bielak 2017). Zaburzenia funkcjonowania głównych narządów są odpowiedzialne za krótki czas przeżycia pacjentów. Główną przyczyną zgonów stanowią powikłania sercowe, incydenty mózgowo-naczyniowe i choroby nerek (Mehta 2009, NICE 2016).

Choroba Fabry'ego jest zaliczana do grupy chorób rzadkich. Częstość występowania choroby szacuje się na 1/40 000 - 1/120 000 żywych urodzeń chłopców (Szczeklik 2016). Badania przesiewowe noworodków w niektórych krajach sugerują możliwość wyższej częstości występowania choroby Fabry'ego, nawet do 1/3 100 noworodków we Włoszech czy 1/1 500 noworodków płci męskiej na Tajwanie (Bielak 2017). Wg najnowszego raportu Stowarzyszenia Rodzin z Chorobą Fabry'ego, w Polsce żyje 73 chorych ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego, z czego tylko 26 osób leczonych jest za pomocą enzymatycznej terapii zastępczej w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta. Jak wynika z danych przedstawionych w ww. raporcie, odsetek osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego w populacji całkowitej w Polsce jest jednym z najniższych w Europie. W pozostałych krajach odsetki osób ze zdiagnozowaną chorobą Fabry'ego są kilku- lub kilkunastokrotnie większe niż w Polsce, co może wskazywać, że całkowita liczba pacjentów w Polsce może być wyższa niż obecnie zdiagnozowana (SRChF 2018).

Choroba Fabry'ego jest przewlekłym stanem progresywnym z objawami, takimi jak przewlekły ból neuropatyczny, ostre bóle, nietolerancja ciepła i zimna oraz zmęczenie, często rozpoczynającymi się w dzieciństwie. Badania dowiodły, że pacjenci cierpiący z powodu choroby Fabry'ego doświadczają gorszej jakości życia w porównaniu do populacji ogólnej. Choroba wpływa na wiele obszarów funkcjonowania pacjenta, m. in. aktywność zawodową, realizację planów życiowych, funkcjonowanie psychiczne czy zwykłe codzienne aktywności. Ponadto, wielu chorych rezygnuje z posiadania dzieci ze względu na wysokie ryzyko odziedziczenia choroby Fabry'ego przez potomstwo (SRChF 2018, Arends 2015, NSGC 2013).

Kompleksowe i terminowe leczenie pacjentów z chorobą Fabry'ego powinno być ukierunkowane na zapobieganie dalszym postępom w nieodwracalnym uszkodzeniu tkanek i niewydolności narządów. Opieka powinna obejmować leczenie przyczynowe oraz objawowe (Ortiz 2018). W leczeniu przyczynowym do niedawna stosowana była jedynie substytucję rekombinowanego analogu naturalnego enzymu (ETZ, enzymatyczna terapia zastępcza) we wlewie dożylnym co dwa tygodnie. W Europie dostępne są dwa preparaty analogu α -galaktozydazy: agalzydaza α (Replagal®) i agalzydaza B (Fabrazyme®) (Bielak 2017). Leczenie objawowe opiera się na doraźnej terapii niewydolności narządów, które zostały uszkodzone w przebiegu choroby. Działania profilaktyczne ograniczają się do unikania znanych czynników ryzyka niewydolności nerek, powikłań sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, które mogą przyspieszyć postęp choroby lub nasilić jej objawy (SRChF 2018).

Oprócz enzymatycznej terapii zastępczej, od 2016 r. technologią zatwierdzoną w leczeniu przyczynowym choroby Fabry'ego jest również migalastat. Migalastat jest farmakologicznym białkiem opiekuńczym (chaperonowym), którego konstrukcja umożliwia selektywne i

odwracalne wiązanie z wysokim powinowactwem z miejscami aktywnymi niektórych zmutowanych form α -Gal A, których genotypy określa się jako mutacje wrażliwe. Wiązanie migalastatu powoduje stabilizację tych zmutowanych form α -Gal A w ergastoplazmie i przyspiesza ich odpowiednie kierowanie do lizosomów. Po ich przejściu do lizosomów, dysocjacja migalastatu przywraca aktywność α -Gal A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i powiązanych substratów (MIG ChPL¹).

Migalastat jest lekiem podawanym doustnie, w przeciwieństwie do leczenia enzymatyczną terapią zastępczą podawaną w infuzji dożylniej. Migalastat wymaga obecności mutacji wrażliwej na jego działanie, które są stwierdzone u około 35-50% wszystkich chorych na chorobę Fabry'ego (Hughes 2017). W porównaniu do ETZ, migalastat pozwala uniknąć długich infuzji, reakcji związanych z podaniem leku tą metodą oraz powstania przeciwciał neutralizujących (Sunder-Plassmann 2018). Oprócz osiągnięcia bezpośrednich efektów terapeutycznych, pacjenci stosujący migalastat mogą odnieść korzyść z poprawy jakości życia związanej z przyjmowaniem leku doustnie zamiast leczenia dożylnego.

Migalastat uzyskała pozytywne rekomendacje refundacyjne w leczeniu choroby Fabry'ego wielu europejskich i światowych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA) oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), AMMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), HAS (*Haute Autorité De Santé*), G-BA (*Germanischer Bundesausschuss*), FDA (*Food and Drug Administration*) i CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (patrz Analiza kliniczna), migalastat w leczeniu pacjentów z chorobą Fabry'ego może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu do placebo, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania oraz na terapię o podobnej skuteczności w bezpośrednim porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej.

W Polsce w analizowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna dedykowana substancja czynna. Enzymatyczna terapia zastępcza przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy B jest dostępna jedynie dla części chorych (26 na 73 pacjentów) w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta (SRChF 2018). Wnioskowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

Analizowany problem zdrowotny został szczegółowo opisany w analizie problemu decyzyjnego (patrz [REDAKTOWANE] Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018), a w analizie klinicznej (patrz: [REDAKTOWANE] Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna, Warszawa, 2018) przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa migalastatu w analizowanym wskazaniu.

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania migalastatu ze środków publicznych w leczeniu choroby Fabry'ego w ramach nowego programu lekowego.

Migalastat nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej:

- Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do migalastatu – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).
- Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do migalastatu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej (Ustawa refundacyjna).

W przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano, że stosowanie migalastatu daje dodatkowe efekty zdrowotne w porównaniu do placebo – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej (patrz: Analiza kliniczna, Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, ze względu na brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy i zapisów art. 15 ust. 3 pkt 2 wskazujących na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej oraz uzyskiwane efekty zdrowotne i dodatkowe efekty zdrowotne wykazane w ramach Analizy klinicznej (spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 zezwalających na utworzenie odrębnej grupy limitowej) wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Migalastat jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania (Ustawa refundacyjna).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, migalastat kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria o odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.” (Ustawa refundacyjna).

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zidentyfikowano technologii medycznych, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, tj. choroby Fabry'ego (niedoboru α -galaktozydazy A), w związku z czym nie zachodzą powyższe okoliczności. Dodatkowo, w bezpośrednim porównaniu z brakiem dedykowanego leczenia (placebo) wykazano wyższość leczenia migalastatem (patrz Analiza kliniczna).

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Wnioskowana cena migalastatu patrz rozdz. 6.1.9.1.

4 Perspektywa i horyzont czasowy

Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w ramach analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) w związku z tym, że w kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje albo partycypuje w bardzo małym stopniu.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika (wszystkie koszty procedur medycznych oraz większość kosztów generowanych zużyciem substancji czynnych ponosi w Polsce NFZ).

W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Zgodnie z opublikowaną analizą opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego uwzględnienie kosztów pośrednich w związku z utratą produktywności przez chorych wpływa marginalnie na inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (Rombach 2013).

Horyzont czasowy i długość cyklu w analizie kosztów-użyteczności

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

W niniejszej ocenie zastosowano dożywny horyzont czasowy ze względu na przewlekły charakter choroby Fabry'ego, tj. do osiągnięcia wieku 100 lat przez analizowaną kohortę chorych (57 lat w analizie podstawowej i 62 w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości) w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów w przebiegu choroby Fabry'ego. Ponadto, ze względu na fakt, iż badanym wynikiem jest przeżycie, horyzont czasowy jest wystarczająco długi, aby wychwycić długoterminowe efekty kliniczne i ekonomiczne.

Długość cyklu zaimplementowana w modelu wynosiła 1 rok.

Horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT: „W przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.”

W niniejszej analizie przyjęto roczny horyzont czasowy.

5 Strategia i technika analityczna

Porównanie MIG z PLA

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z brakiem aktywnego leczenia (tj. z placebo) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki analizy klinicznej (patrz: ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna, Warszawa, 2018) wskazują na przewagę skuteczności stosowania migalastatu w porównaniu z placebo.

Wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG).

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Amicus Therapeutics. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Dostarczony model został zaktualizowany i zaadaptowany do warunków polskich.

Porównanie MIG z ETZ

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż wyniki analizy klinicznej (patrz: ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna, Warszawa, 2018) wskazują na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania migalastatu w porównaniu z ETZ.

Pomimo tego, iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza β) nie jest obecnie refundowana w Polsce, przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ. W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski, mając na celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej. Sytuacja ta jest prawdopodobna w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; Zlecenie Ministra Zdrowia, MZ nr 156/2018), a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

W analizie minimalizacji kosztów zastosowano ten sam model co w analizie kosztów-użyteczności, przystosowując go do założeń wykorzystywanych w analizie minimalizacji kosztów dla porównania MIG z ETZ.

Zakres analizy minimalizacji kosztów - minimalne wymagania

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii

wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym w niniejszej analizie dla porównania MIG z ETZ nie przeprowadzono analiz (Rozporządzenie MZ):

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym dla porównania MIG z ETZ nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz tj. (Rozporządzenie MZ):

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie §5 ust. 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, dla porównania MIG z ETZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa; Rozporządzenie MZ).

Konsekwencją braku przeprowadzenia oszacowań dla porównania MIG z ETZ:

- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ);

jest brak zestawień tabelarycznych wartości i założeń, na podstawie których nie wykonano tych oszacowań.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy dla porównania MIG z ETZ jedynie do kosztów stosowania technologii (tj. kosztu zakupu leków i kosztów powiązanych, patrz rozdz. 7.2.1; analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią

opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w przypadku analizy minimalizacji kosztów nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

6 Metody

6.1 Opis modelu

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Amicus Therapeutics. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Office z wykorzystaniem makr napisanych w języku programowania *Visual Basic for Applications* (VBA). Dostarczony model został zaktualizowany i zaadaptowany do warunków polskich.

W analizie minimalizacji kosztów zastosowano ten sam model co w analizie kosztów-użyteczności, przystosowując go do założeń wykorzystywanych w analizie minimalizacji kosztów dla porównania MIG z ETZ.

Wykorzystany w niniejszej analizie model bazuje na modelu stworzonym w ramach opublikowanej analizy opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego - Rombach 2013. Analiza Rombach 2013 została stworzona na potrzeby oceny ETZ jako terapii sierocej w Holandii (Rombach 2013).

Ponadto wykorzystany w niniejszej analizie model ekonomiczny jest zaktualizowaną (przede wszystkim dodanie porównania z PLA) i zaadaptowaną do warunków polskich wersją modelu zweryfikowanego przez Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE; NICE 2016).

Jest to model Markowa. Model Markowa to najbardziej odpowiednia metoda modelowania długoterminowych chorób przewlekłych charakteryzujących się dynamicznym pogorszeniem stanu zdrowia (NICE 2016). Choroba Fabry'ego ma przebieg progresywny, z liczbą i nasileniem objawów stopniowo rosnących w czasie (Kes 2013, Mehta 2004, Germain 2010).

Postępująca niewydolność nerek jest jedną z głównych cech choroby Fabry'ego. Niewydolność nerek jest główną przyczyną zgonu u nieleczonych pacjentów, którzy nie otrzymują przewlekłej hemodializy lub przeszczepu nerki (Mahmud 2014, Germain 2010).

Objawy kardiologiczne zgłaszano u 40-60% pacjentów z chorobą Fabry'ego, z początkiem zazwyczaj w trzeciej i czwartej dekadzie życia (Germain 2010). Oznacza to, że pacjenci z chorobą Fabry'ego doświadczają poważnej choroby serca o wiele wcześniej niż osoby w populacji ogólnej. Ogólnie choroby sercowo-naczyniowe są jedną z głównych przyczyn obniżonej oczekiwanej długości życia u nieleczonych pacjentów z chorobą Fabry'ego (Germain 2010).

Wczesna choroba naczyń mózgowych jest częstym powikłaniem u dorosłych pacjentów z chorobą Fabry'ego. Manifestacje obejmują bóle i zawroty głowy, a także bardziej poważne stany, takie jak przemijające napady niedokrwienne, udary niedokrwienne i otępienie naczyniowe (Germain 2010). W analizie wyników badań Fabry'ego częstość występowania udaru była około 12 razy większa u mężczyzn w wieku od 25 do 44 lat w porównaniu z populacją ogólną (Mehta 2005).

Ponieważ choroby serca, choroby nerek i udar są najbardziej wyniszczającymi objawami choroby Fabry'ego, odzwierciedlone zostały one w strukturze modelu (patrz rozdz. 6.1.1) i mają największy wpływ na koszty i jakość życia. Ból neurologiczny jest najczęstszym

wczesnym objawem choroby Fabry'ego i został uwzględniony w modelu jak pierwszy stan zdrowia (NICE 2016).

Inne typowe objawy choroby Fabry'ego są wychwytywane raczej pośrednio a nie wprost i obejmują objawy żołądkowo-jelitowe (są one częstsze u dzieci niż u dorosłych a migalastat jest wskazany u pacjentów w wieku min 16 lat, zatem nie uważa się ich za objaw, który należałoby uwzględnić w modelu), objawy skórne i objawy oczne (NICE 2016).

Podczas opracowywania modelu kosztów i konsekwencji dla migalastatu konsultowano się z następującymi ekspertami klinicznymi (NICE 2016):

- dr Chris Hendrickz - oddział leczenia dorosłych chorych z dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi, *Salford Royal Hospitals NHS Trust*;
- dr Ana Jovanovic - oddział leczenia dorosłych chorych z dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi, *Salford Royal Hospitals NHS Trust*;
- dr Derralynn Hughes - *Royal Free London NHS Foundation Trust* i *University College London*.

Przeprowadzono również konsultacje z dwoma dodatkowymi ekspertami w specjalistycznych ośrodkach w Wielkiej Brytanii, ale nie zgodzili się oni na ujawnienie danych osobowych (NICE 2016).

Dr Derralynn Hughes ma doświadczenie w leczeniu największej liczby pacjentów z chorobą Fabry'ego w Wielkiej Brytanii i jej opinia jest podstawowym źródłem danych opartych na opinii ekspertów klinicznych. W szczególności skonsultowano się z dr. Hughes w sprawie stosowności wykorzystania opublikowanego holenderskiego badania opłacalności (tj. Rombach 2013) jako podstawy dla struktury modelu, macierzy przejścia i niektórych oszacowań dla zużycia zasobów (dotyczy modelu oryginalnego). Na opinii dr Hughes oparto również odsetek kobiet w modelu (NICE 2016).

Dr Hendrickz i dr Jovanovic wydali m.in. opinie na temat masy ciała pacjenta. Konsultacje telefoniczne z dwoma pozostałymi ekspertami na temat ścieżki leczenia pacjenta z chorobą Fabry'ego, demografii chorych, infuzji i badań klinicznych dla MIG pozwoliły na weryfikację wejściowych danych demograficznych (NICE 2016).

W ramach adaptacji do warunków polskich w celu ustalenia zużycia zasobów związanych z leczeniem osób z chorobą Fabry'ego w Polsce kontaktowano się z ekspertem klinicznym z Polski mającym stały kontakt z osobami z chorobą Fabry'ego w ramach w swojej praktyki klinicznej.

Na ETZ w modelu składa się agalzydaza alfa i agalzydaza beta. W związku z tym, że żadne bezpośrednie badania (badania typu *head to head*) nie wykazały przekonujących dowodów klinicznych uzasadniających wyższość jednej agalzydazy nad drugą (Biegstraaten 2015), założono, że agalzydaza alfa i agalzydaza beta są równoważne klinicznie (przyjęto taką samą skuteczność i bezpieczeństwo). Ponadto w badaniu klinicznym ATTRACT uwzględnionym w modelu porównano migalastat z ETZ, na którą składała się zarówno agalzydaza alfa, jak i agalzydaza beta (w związku z tym dane wejściowe użyte w modelu odnoszą się, z wyjątkiem kosztu nabycia leków, do ETZ łącznie; NICE 2016).

6.1.1 Struktura modelu

Wykorzystany w analizie model składa się z 10 stanów zdrowotnych:

- ból (ang. *pain*; ból neuropatyczny w kończynach, bez żadnych innych objawów klinicznie widocznej choroby);
- klinicznie widoczna choroba Fabry'ego (ang. *clinically evident Fabry disease*, CEFD) - kliniczne objawy przerostu lewej komory, przewlekłej choroby nerek w stadiach 1-4 lub zmiany w istocie białej;
- schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) - przewlekła choroba nerek w stadium 5;
- powikłania sercowe (ang. *cardiac complications*) - zaburzenia rytmu (w tym migotanie przedsionków) wymagające hospitalizacji, wszczepienia rozrusznika serca lub implantowanego defibrylatora serca, niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, zawał mięśnia sercowego, konieczność wykonania angioplastyki lub pomostowania tętnic wieńcowych;
- udar (ang. *stroke*);
- ESRD + powikłania sercowe (ang. *ESRD + Cardiac*);
- powikłania sercowe + udar (ang. *Cardiac + Stroke*);
- ESRD + udar (ang. *ESRD + Stroke*);
- ESRD + powikłania sercowe + udar (ang. *ESRD + Cardiac + Stroke*);
- zgon (ang. *death*; stan pochłaniający).

Strukturę modelu przedstawiającą możliwe przejścia pomiędzy stanami, odpowiadające postępowi choroby przedstawiono na poniższej ryc.

Pacjenci w pierwszym stanie zdrowia jakim jest ból przejawiają ból neuropatyczny i mogą przejść do stanu CEFD lub umrzeć. Pacjent, który przeszedł do CEFD, ma niektóre lub wszystkie z następujących objawów: zmiany chorobowe istoty białej, przerost lewej komory i/lub przewlekła choroba nerek w stadium od 1 do 4. Ze stanu zdrowia CEFD pacjenci mogą przejść do dowolnego stanu odpowiadającego pojedynczemu powikłaniu, tj. ESRD (przewlekła choroba nerek w stadium 5), udar lub powikłania sercowe. Pacjenci znajdujący się w stanie pojedynczego powikłania (ESRD, udar, powikłania sercowe) mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu z drugim powikłaniem lub umrzeć. Pacjenci znajdujący się w stanie dwóch powikłań mogą albo przejść do stanu z trzecim powikłaniem, albo umrzeć (NICE 2016).

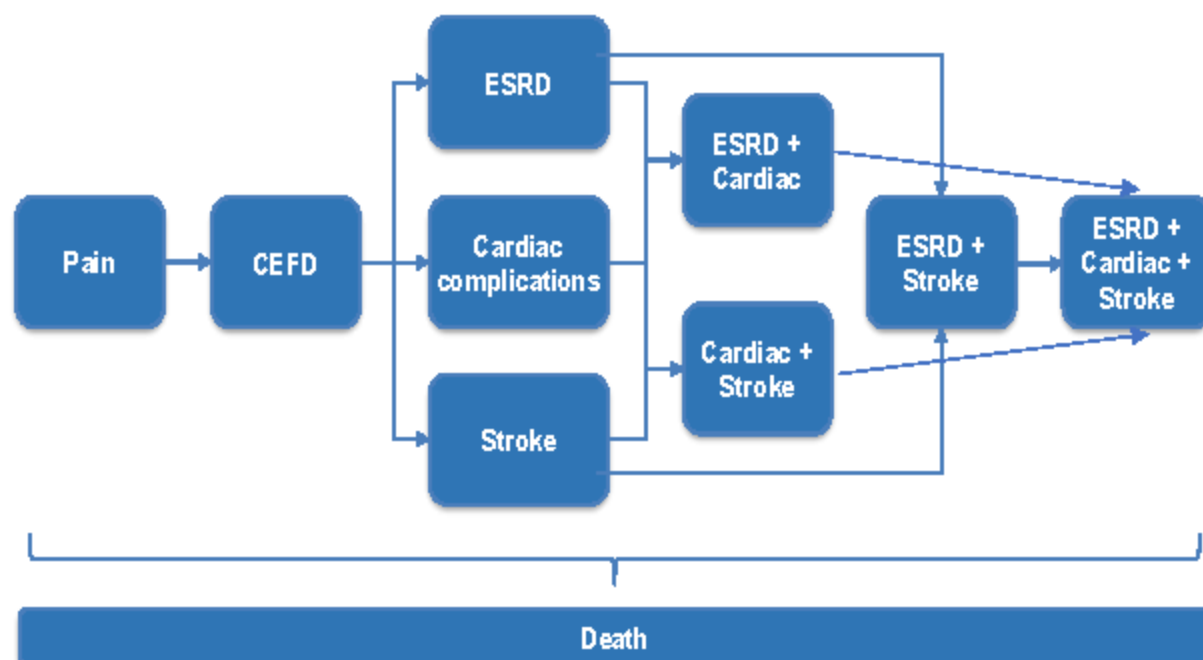
Wszystkie stany zdrowia są podzielone na zdarzenia (ostre zdarzenia, tj. w pierwszy rok wystąpienia zdarzenia) i ich rozpowszechnienie (kolejne lata w tym stanie zdrowia). Taka struktura pozwala na rozróżnienie kosztów i wyników zdrowotnych u chorych doświadczających ostrego zdarzenia i u chorych w kolejnych latach od jego wystąpienia (NICE 2016).

Stany zdrowia w modelu mają na celu uchwycenie postępu choroby przeciętnego pacjenta od diagnozy aż do zgonu, tj. stany związane ze znacznym wpływem na koszty opieki i jakość życia chorych.

W analizie kosztów-użyteczności zastosowano korektę połowy cyklu do wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych zgodnie z wytycznymi NICE (NICE's Methods Guide).

Korekta połowy cyklu nie dotyczy analizy minimalizacji kosztów ze względu na krótki horyzont czasowy tej analizy, tj. 1 rok.

Ryc. 1. Struktura modelu.



Najważniejsze założenia przyjęte w modelu zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Założenia przyjęte w modelu.

Założenie	Uzasadnienie
ERT i migalastat są porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa	Konserwatywne założenie biorąc pod uwagę wyniki badania ATTRACT sugerujące potencjalne korzyści migalastatu nad ETZ
Leczenie ETZ i MWG tylko zmniejsza prawdopodobieństwo przejścia do następnego stanu chorobowego w modelu, tj. u pacjentów nie następuje polepszenie stanu zdrowia, a jedynie wolniejsze pogarszanie	jak w Rombach 2013, patrz rozdz. 6.1.5; leczenie nie może odwrócić zmian już istniejących
Replagal® i Fabrazyme® zostały połączone w jedno ramię ETZ (przyjęto taką samą skuteczność i bezpieczeństwo) - tzw. "mieszany komparator" (ang. <i>blended comparator</i>)	Brak dowodów na różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie
Brak utraty użyteczności w związku z podaniem ETZ (oraz brak IAR)	Konserwatywne założenie w związku z brakiem danych o wpływie infuzji na jakość życia
Założono pełne (100%) stosowanie się do zaleceń na temat leczenia (ang. <i>treatment adherence</i>) i brak przerywania leczenia MWG oraz, że przerywanie leczenia ETZ wynosi tyle co przerywanie leczenia MWG	Założenie upraszczające, wpływające na przejrzystość modelu; dane z badań klinicznych potwierdzają to założenie.

Założenie	Uzasadnienie
W przypadku przerwania leczenia chorzy przechodzą do grupy nieleczonych	Założenie upraszczające
Założono, że leczenie powikłań jest takie samo u pacjenta z chorobą Fabry'ego i bez tej choroby	Zgodnie z opinią eksperta
Dane wejściowe dla mężczyzn odpowiadają pacjentom z klasyczną postacią choroby Fabry'ego	Zgodnie z definicją klasycznej postaci choroby Fabry'ego
Dane wejściowe dla kobiet odpowiadają pacjentom z późną postacią choroby Fabry'ego (ang. <i>late-onset</i>)	Większość pacjentów z późnym początkiem to kobiety (wszystkie kobiety mają późną postać choroby); założenie konserwatywne, ponieważ mężczyźni z późną postacią choroby mogą mieć większe odsetki progresji niż kobiety z późną postacią
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami są stałe w czasie	Założenie upraszczające; prawdopodobieństwa przejść przyjęte w oparciu o analizę Rombach 2013; brak bardziej wiarygodnych opublikowanych danych
U pacjentów nie mogą pojawić się dwa powikłania naraz w jednym cyklu modelu (dotyczy stanów ostrych)	Założenie upraszczające związane ze strukturą modelu

IAR - reakcja związana z infuzją (ang. *infusion-associated reaction*).

6.1.2 Populacja docelowa

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią pacjenci z chorobą Fabry'ego spełniający kryteria włączenia do programu lekowego, tj.:

- pacjenci ≥ 16 roku życia;
- rozpoznanie choroby Fabry'ego potwierdzone:
 - u mężczyzn głębokim niedoborem aktywności alfa-galaktozydazy (w teście suchej kropli, osoczu, leukocytach krwi obwodowej lub fibroblastach);
 - u mężczyzn i kobiet obecnością patogennej mutacji genu GAL A;
 - podwyższoną kumulacją lizo-Gb3.
- obecność mutacji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (patrz [REDAKTOWANE]. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018);
- kwalifikacją do leczenia zgodnie z aktualnymi rekomendacjami *European Fabry Working Group*² (patrz [REDAKTOWANE]. Migalastat

² W przypadku mężczyzn z klasycznym fenotypem choroby Fabry'ego osiągnięto konsensus, że leczenie ERT można rozważyć u pacjentów w wieku 16 lat lub starszych, nawet jeśli nie występują u nich objawy kliniczne lub objawy podmiotowe (zalecenie klasy IIB). Rozpoznanie choroby u tych pacjentów opiera się na obecności mutacji GLA, nieaktywności lub bardzo małej rezydualnej aktywności enzymu i obecności co najmniej jednego z następujących objawów: angiokeratoma, zmętnienia rogówki lub bardzo wysokiego stężenia lizo-Gb3. Mężczyźni i kobiety dotknięte klasyczną odmianą choroby Fabry'ego oraz mężczyźni z nieklasycznym fenotypem powinni zacząć leczenie, gdy tylko pojawią się wczesne oznaki zajętości narządów (nerek, serca i/lub układu nerwowego) typowe dla choroby Fabry'ego i nie wyjaśnione w pełni przez inną patologię (zalecenie klasy I), natomiast u kobiet z nieklasyczną odmianą choroby Fabry'ego leczenie można rozważyć gdy pojawią się wczesne objawy kliniczne typowe dla przebiegu choroby Fabry'ego (zalecenie klasy IIB). Podkreślano, że konieczna jest zgoda pacjenta na leczenie (zalecenia klasy I; Biegstraaten 2015).

(Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018);

- GFR (współczynnik przesączania kłębuszkowego, ang. *glomerular filtration rate*) ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej (patrz: ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna, Warszawa, 2018) porównanie MIG z PLA przeprowadzono w oparciu o dane z badania FACETS (średnia masa ciała, średni wiek chorych i prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ZN; Germain 2016), a porównanie MIG z ETZ przeprowadzono w oparciu o dane z badania ATTRACT (średnia masa ciała, średni wiek chorych, demografia i prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych; Hughes 2017).

Badanie FACETS to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do braku aktywnego leczenia przyczynowego, natomiast badanie ATTRACT to międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo migalastatu w porównaniu do enzymatycznej terapii zastępczej (agalzydaza α i agalzydaza β). Szczegółowy opis metodyki badań i ich wyników przedstawiono w analizie klinicznej (patrz: ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna, Warszawa, 2018).

Populację w badaniach FACETS i ATTRACT stanowili pacjenci w wieku 16 - 74 lata ze stwierdzoną chorobą Fabry'ego.

Do obydwu badań kwalifikowani byli chorzy, których GFR ≥ 30 mL/min/1,73 m², co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Galafold (MIG ChPL) i kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (patrz wyżej).

Ponadto, do obydwu badań włączonych do analizy kwalifikowano pacjentów z potwierdzoną mutacją GLA, która reaguje na migalastat w badaniach *in vitro*.

W badaniu FACETS wzięło udział 67 pacjentów, których randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia migalastatu lub ramienia placebo, natomiast do badania ATTRACT włączono 60 pacjentów, których randomizowano w stosunku 1,5:1 do ramienia migalastatu lub ramienia enzymatycznej terapii zastępczej.

W czasie trwania badań klinicznych, test laboratoryjny użyty przy wstępnej kwalifikacji pacjentów do badań został zwalidowany pod kątem Dobrej Praktyki Laboratoryjnej, a mutacje GLA pacjentów biorących udział w obydwu badaniach przebadane ponownie przy pomocy zwalidowanego testu. **Mutacje GLA 17 z 67 randomizowanych pacjentów w badaniu FACETS oraz 4 z 60 randomizowanych pacjentów w badaniu ATTRACT nie spełniły kryteriów wrażliwości na migalastat.** Dlatego też, w badaniu FACETS analizę *post hoc* wyników skuteczności pierwszego etapu badania (etap zaślepienie) oraz analizę skuteczności w kolejnych, otwartych etapach badania, przeprowadzono na populacji 50 pacjentów z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu potwierdzoną zwalidowanym testem HEK (populacja „*JT-suitable*”). **Analiza bezpieczeństwa w tym badaniu została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów.** W badaniu ATTRACT pacjenci z mutacjami GLA niewrażliwymi na działanie migalastatu wg zwalidowanego testu HEK zostali wykluczeni z analizy skuteczności, natomiast zostali

uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa, którą przeprowadzono w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

6.1.3 Demografia

Odsetek kobiet

W analizie założono, że kobiety stanowią 50% populacji - średnia wg opinii eksperta klinicznego zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu (NICE 2016). Również zgodnie z najnowszym raportem rocznym z badania *Fabry Outcome Study* (FOS), tj. dużym, globalnym, wielośrodkowym, obserwacyjnym rejestrze sponsorowanym przez Shire dla pacjentów z chorobą Fabry'ego, odsetek kobiet wynosi ok. 50%. Rejestr ten powstał w 2001 r. w celu zebrania rzeczywistych danych na temat długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności enzymatycznej terapii zastępczej za pomocą agalzydazy alfa i na temat naturalnego przebiegu choroby (FOS 2016).

Co więcej, zgodnie z publikacją Anderson 2014 1/3 pacjentów z chorobą Fabry'ego w Wielkiej Brytanii ma postać klasyczną, 1/3 późną, a pozostali nieokreśloną. Dlatego zakłada się, że w modelu występuje podział 50% -50% między postacią klasyczną a późną, odpowiadającymi odpowiednio mężczyznom i kobietom (patrz Tab. 2 w rozdz. 6.1.1).

Tab. 3. Odsetek kobiet w modelu.

Odsetek kobiet, %	Źródło
50%	założenie (opis w tekście nad tabelą)

Masa ciała

Dla porównania MIG vs PLA (CUA) przyjęto średnią masę ciała z badania FACETS, tj. 74,1 kg (średnia masa ciała z obu ramion badania FACETS dla chorych z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu; Germain 2016).

Dla porównania MIG vs ETZ (CMA) przyjęto średnią masę ciała z badania ATTRACT, tj. ██████████ (dane Wnioskodawcy).

W analizie wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) analizowano alternatywne wartości masy ciała (dotyczące populacji ogólnej, a nie dedykowanych pacjentom z chorobą Fabry'ego, jednak założono, że są one zbliżone) - masę ciała zróżnicowaną w zależności od wieku i płci wg *Health Survey for England 2014* (NICE 2016). Analiza wrażliwości w odniesieniu do masy ciała dotyczy jedynie porównania MIG z ETZ, ponieważ masa ciała w modelu wpływa jedynie na koszty nabycia ETZ (dawkowanie agalzydazy alfa i beta zależne jest od masy ciała).

Tab. 4. Masa ciała przyjęta w modelu w analizie podstawowej.

Porównanie	Wartość, kg	Źródło
MIG vs PLA (CUA)	74,1	badanie FACETS (Germain 2016)
MIG vs ETZ (CMA)	██████████	badanie ATTRACT (dane Wnioskodawcy)

Tab. 5. Masa ciała na podstawie *Health Survey for England 2014* przyjęta w analizie wrażliwości dla porównania MIG z ETZ (NICE 2016).

Wiek, lata	Mężczyźni - średnia masa ciała, kg	Kobiety - średnia masa ciała, kg
16-24	75,13	64,85
25-34	83,01	70,35
35-44	86,37	72,01
45-54	87,70	74,01
55-64	88,67	74,31
65-74	83,48	72,10
75+	80,91	67,69

Wiek początkowy

Dla porównania MIG vs PLA (CUA) przyjęto średni wiek chorych z badania FACETS, tj. 43 lata (średnia z obu ramion badania FACETS dla chorych z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu; Germain 2016).

Dla porównania MIG vs ETZ (CMA) przyjęto średnią masę ciała z badania ATTRACT, tj. 48 lat (średnia z obu ramion w badaniu ATTRACT wynosi 48,9 lat, dlatego chorzy wchodzi do modelu w 48 r.ż.; Hughes 2017).

W analizie wrażliwości testowano alternatywny wiek początkowy w oparciu o dane z rejestru *Fabry Outcome Survey* (38 lat – wiek rozpoczynania leczenia aktywnego wg Beck 2018; FOS) jednocześnie z przyjęciem demografii w oparciu o dane z rejestru *Fabry Registry* - patrz poniżej.

Tab. 6. Wiek początkowy w modelu.

Porównanie	Wiek, lata	Źródło
MIG vs PLA (CUA)	43	badanie FACETS (Germain 2016)
MIG vs ETZ (CMA) - analiza podstawowa	48	badanie ATTRACT (Hughes 2017)
MIG vs PLA (CUA) i MIG vs ETZ (CMA) - analiza wrażliwości	38	rejestr <i>Fabry Outcome Survey</i> (Beck 2018) - wiek ten analizowany jest razem ze zmianą danych demograficznych na dane z rejestru dla choroby Fabry'ego - patrz niżej

Demografia

Rozkład pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu pochodzi z raportu z badania klinicznego (ang. *clinical study report*, CSR) ATTRACT (dane Wnioskodawcy, NICE 2016; brak zróżnicowania na postać klasyczną i późną w badaniu, dlatego przyjęto takie same odsetki dla kobiet i mężczyzn w modelu, ponadto udział kobiet i mężczyzn w modelu jest taki sam).

W analizie wrażliwości analizowano odmienny rozkład pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu - w oparciu o dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego - *Fabry Registry* (Eng 2007; jednocześnie z przyjęciem

demografii w oparciu o dane z rejestru *Fabry Outcome Survey* - patrz wyżej) oraz w oparciu o opinię eksperta dotycząco pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce.

Tab. 7. Rozkład pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu w analizie podstawowej (ATTRACT CSR - dane Wnioskodawcy, NICE 2016).

Stan zdrowia	Odsetek chorych, %	Opis
Ból (bez innych objawów CEFD)	14,0%	Wszyscy pozostali pacjenci (tj. 1 - suma odsetków dla CEFD, powikłań sercowych, ESRD i udaru)
CEFD	63,2%	Pacjenci przerostem lewej komory w wywiadzie (17/57), nieprawidłowym wynikiem MRI (jako wskaźnik zmian w istocie białej; (1/57), białkomoczem (jako wskaźnik dla przewlekłej choroby nerek stopnia 1-4; 18/57) - łącznie 36 z 57 pacjentów w badaniu ATTRACT
Powikłania sercowe	21,1%	Pacjenci z migotaniem przedsionków w wywiadzie (5/57), niewydolnością serca (1/57), kardiomiopatią (6/57) - łącznie 12 z 57 pacjentów w badaniu ATTRACT
ESRD	0,0%	1 pacjent z niewydolnością nerek w badaniu ATTRACT (pacjenci z ESRD nie zostali włączeni do badania)
Udar	1,8%	Udar niedokrwienny (1/57)

MRI - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*).

Tab. 8. Rozkład pomiędzy stanami z zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu w analizie wrażliwości.

Stan zdrowia	Odsetek chorych wg Eng 2007, %	Odsetek chorych wg opinii eksperta (PL), M/K, %
Ból (bez innych objawów CEFD)	6,1%	████████
CEFD	63,2%	████████
Powikłania sercowe	16,7%	████████
ESRD	7,9%	████████
Udar	6,1%	████████

K - kobiety; M - mężczyźni.

6.1.4 Umieralność

Model uwzględnia umieralność związaną specyficznie z chorobą Fabry'ego (zgodnie z prawdopodobieństwami przejść do stanu zgon z pozostałych stanów w modelu, patrz rozdz. 6.1.5; przyjętą w oparciu o analizę Rombach 2013) oraz umieralność ogólną (zależną od wieku i płci, niezależną od stanu zdrowia w modelu; przyjętą w oparciu o polskie tablice życia z 2017 r. według Głównego Urzędu Statystycznego, GUS 2017 - patrz tabela poniżej). Aby uniknąć podwójnego liczenia umieralności, w stanach zdrowia, w których pacjenci są narażeni na ryzyko umieralności specyficznej jak i ogólnej, brane jest pod uwagę ryzyko tylko dla jednej z nich - wartość większa.

Tab. 9. Umieralność ogólna przyjęta w modelu - prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku i płci (GUS 2017).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,0045	0,0036
1	0,0002	0,0002
2	0,0002	0,0002
3	0,0002	0,0001
4	0,0001	0,0001
5	0,0001	0,0001
6	0,0001	0,0001
7	0,0001	0,0001
8	0,0001	0,0001
9	0,0001	0,0001
10	0,0001	0,0001
11	0,0001	0,0001
12	0,0001	0,0001
13	0,0001	0,0001
14	0,0002	0,0001
15	0,0003	0,0001
16	0,0004	0,0002
17	0,0005	0,0002
18	0,0006	0,0002
19	0,0007	0,0002
20	0,0008	0,0002
21	0,0009	0,0002
22	0,0009	0,0002
23	0,0009	0,0002
24	0,0009	0,0002
25	0,0010	0,0003
26	0,0010	0,0003
27	0,0010	0,0003
28	0,0011	0,0003
29	0,0011	0,0003
30	0,0012	0,0003
31	0,0013	0,0004
32	0,0013	0,0004
33	0,0014	0,0004
34	0,0015	0,0005
35	0,0016	0,0005
36	0,0018	0,0006
37	0,0019	0,0006
38	0,0021	0,0007
39	0,0023	0,0007

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
40	0,0025	0,0008
41	0,0027	0,0009
42	0,0030	0,0010
43	0,0033	0,0012
44	0,0037	0,0013
45	0,0041	0,0015
46	0,0045	0,0016
47	0,0050	0,0018
48	0,0055	0,0020
49	0,0061	0,0022
50	0,0067	0,0025
51	0,0074	0,0028
52	0,0081	0,0031
53	0,0089	0,0034
54	0,0098	0,0038
55	0,0108	0,0042
56	0,0118	0,0046
57	0,0129	0,0051
58	0,0140	0,0056
59	0,0153	0,0061
60	0,0166	0,0067
61	0,0180	0,0074
62	0,0194	0,0080
63	0,0209	0,0088
64	0,0224	0,0095
65	0,0241	0,0104
66	0,0257	0,0112
67	0,0275	0,0122
68	0,0293	0,0132
69	0,0312	0,0142
70	0,0333	0,0154
71	0,0356	0,0166
72	0,0381	0,0181
73	0,0410	0,0197
74	0,0441	0,0217
75	0,0477	0,0240
76	0,0516	0,0267
77	0,0560	0,0300
78	0,0609	0,0338
79	0,0663	0,0383
80	0,0721	0,0434
81	0,0785	0,0492

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
82	0,0853	0,0557
83	0,0927	0,0628
84	0,1005	0,0707
85	0,1089	0,0793
86	0,1178	0,0885
87	0,1273	0,0985
88	0,1374	0,1093
89	0,1482	0,1208
90	0,1596	0,1332
91	0,1718	0,1465
92	0,1848	0,1608
93	0,1985	0,1759
94	0,2129	0,1921
95	0,2280	0,2091
96	0,2439	0,2270
97	0,2604	0,2459
98	0,2777	0,2656
99	0,2956	0,2862
100	0,3142	0,3076

6.1.5 Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu

Za źródło prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu posłużyła opublikowana analiza ekonomiczna Rombach 2013 (analiza opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego stworzona na potrzeby oceny ETZ jako terapii sieroczej w Holandii). Autorzy analizy wykorzystali dane z rejestru holenderskiego dotyczącego choroby Fabry'ego do oszacowania rocznych prawdopodobieństw przejścia dla nieleczonej i leczonej kohorty pacjentów z chorobą Fabry'ego, mężczyzn lub kobiet. Ze względu na ograniczoną dostępność danych autorzy przyjęli następujące założenia (Rombach 2013):

- zmiana stanu zdrowia u chorych nieleczonych była oparta na okresie przed wprowadzeniem ETZ;
- ETZ tylko zmniejsza prawdopodobieństwo przejścia do następnego stanu zdrowia w modelu, tj. u pacjentów nie następuje polepszenie stanu zdrowia, a jedynie wolniejsze pogarszanie;
- nie dokonano rozróżnienia pomiędzy agalzydazą alfa a agalzydazą beta pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

Wykorzystany w niniejszej analizie model bazuje na modelu stworzonym w ramach opublikowanej analizy opłacalności kosztowej Rombach 2013, stąd struktury modeli wykorzystane w obu analizach są zbliżone.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w modelu bazujące na analizie Rombach 2013 są stałe w czasie (brak jest wiarygodnych opublikowanych danych pozwalających na zróżnicowanie tych prawdopodobieństw w czasie), jednakże należy zwrócić uwagę na metodykę ich obliczania w Rombach 2013. Do określenia mediany czasu przejścia do następnego stanu zastosowano analizę przeżycia wg Kaplana-Meiera. Ponieważ raczej czas trwania leczenia ETZ niż samo stosowanie ETZ ma wpływ na szansę wystąpienia poważnych powikłań (iloraz szans [ang. *odds ratio*, OR] od objawów do pierwszego powikłania: OR=0,82 [95%CI³: 0,68; 0,96], p=0,015, od pierwszego powikłania do drugiego powikłania: OR=0,52 [95%CI: 0,31; 0,88], p=0,014), obliczono średni czas leczenia w każdym stanie zdrowia i wykorzystano iloraz szans dla czasu leczenia, aby obliczyć względne zmniejszenie ryzyka podczas mediany tego okresu. Względne zmniejszenie ryzyka w każdym stanie zdrowia nakładane jest na prawdopodobieństwa przejść w modelu u chorych nieleczonych w celu wygenerowania prawdopodobieństwa przejść u chorych leczonych (Rombach 2013; oszacowane wartości przyjęte w niniejszym modelu różnią się nieznacznie od wartości z analizy Rombach 2013 pomimo przyjęcia tej samej metodyki obliczeń).

Aby uwzględnić wyższą umieralność obserwowaną u nieleczonych pacjentów z chorobą Fabry'ego w przeciwieństwie do ogólnej populacji, zastosowano standaryzowany współczynnik umieralności (stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych) - po przemnożeniu go przez prawdopodobieństwo umieralności dla leczonych pacjentów otrzymano prawdopodobieństwo umieralności dla nieleczonych pacjentów. Wartość współczynnika umieralności została skalibrowana w modelu tak, aby różnica przeżycia między leczonymi i nieleczonymi wyniosła 17 lat, zgodnie z doniesieniami literaturowymi (Waldek 2009, Beck 2015; współczynnik ten zależy od wieku początkowego i demografii chorych wchodzących do modelu).

Roczne prawdopodobieństwa przejścia przyjęte w modelu dla chorych leczonych (założono zgodnie z wynikami analizy klinicznej brak różnic między MIG i ETZ) i nieleczonych, dla kobiet i mężczyzn przedstawiono odpowiednio w Tab. 10 i Tab. 11. W analizie podstawowej uwzględniono wartości średnie, a w analizie wrażliwości uwzględniono wartości dolnego i górnego przedziału ufności oraz wartości nieskorygowane z analizy Rombach 2013 (patrz Tab. 12).

³ 95%CI - 95% przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Tab. 10. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami z drowia u mężczyzn (postać klasyczna choroby).

Przejście	Leczeni				Nieleczeni			
	Średnia (BC)	Dolna wartość 95%CI (SA)	Górna wartość 95%CI (SA)	Źródło	Średnia (BC)	Dolna wartość 95%CI (SA)	Górna wartość 95%CI (SA)	Źródło
Ból > CEFD	0,0711	0,002	0,2409	Rombach 2013	0,0711	0,0019	0,2354	Rombach 2013
Ból > zgon	Umieralność ogólna	w modelu założono brak umieralności specyficznej dla choroby Fabry'ego ze stanu ból analogicznie jak w Rombach 2013			Umieralność ogólna	w modelu założono brak umieralności specyficznej dla choroby Fabry'ego ze stanu ból analogicznie jak w Rombach 2013		
CEFD > powikłania sercowe	0,0080	0,0002	0,0340	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombacha 2013	0,0097	0,0003	0,0354	Rombach 2013
CEFD > ESRD	0,0016	0,0000	0,0073		0,0020	0,0000	0,0076	Rombach 2013
CEFD > udar	0,0028	0,0001	0,0122		0,0034	0,0001	0,0127	Rombach 2013
CEFD > zgon	0,0006	0	0,0022	Rombach 2013	0,0036 (CUA BC; 0,0037/0,0032*)/ 0,0044 (CMA BC; 0,0044/0,0032**)	0,0000	0,0133 (CUA BC)/ 0,0159 (CMA BC)	wartość dla leczonych razy stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych
ESRD > powikłania sercowe	0,0070	0,0001	0,0409	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombacha 2013	0,0133	0,0004	0,0462	Rombach 2013
ESRD > udar	0,0051	0,0001	0,0304		0,0098	0,0002	0,0344	Rombach 2013
ESRD > zgon	0,0109	0,0003	0,0425	Rombach 2013	0,0660 (CUA BC; 0,0666/0,0587*)/ 0,0666/0,0587*)/	0,0018 (CUA BC)/	0,2572 (CUA BC)/	wartość dla leczonych razy stosunek

	Leczeni				Nieleczeni			
					0,0790 (CMA BC; 0,0793/0,0587**)	0,0022 (CMA BC)	0,3081(CMA BC)	umieralności dla nieleczonych do leczonych
Powikłania sercowe > ESRD	0,0040	0,0001	0,0279	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy	0,0077	0,0003	0,0316	Rombach 2013
Powikłania sercowe > udar	0,0062	0,0002	0,0466	ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombach 2013	0,0118	0,0006	0,0526	Rombach 2013
Powikłania sercowe > zgon	0,0134	0,0003	0,0519	Rombach 2013	0,0811 (CUA BC; 0,0819/0,0722*)/ 0,0971 (CMA BC; 0,0975/0,0722**)	0,0018 (CUA BC)/ 0,0022 (CMA BC)	0,3141 (CUA BC)/ 0,3762 (CMA BC)	wartość dla leczonych razy stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych
Udar > powikłania sercowe	0,0076	0,0001	0,0550	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy	0,0146	0,0003	0,0620	Rombach 2013
Udar > ESRD	0,0037	0,0001	0,0235	ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombach 2013	0,0070	0,0002	0,0266	Rombach 2013
Udar > zgon	0,0120	0,0003	0,0397	Rombach 2013	0,0726 (CUA BC; 0,0733/0,0647*)/ 0,0870 (CMA BC; 0,0874/0,0647**)	0,0018 (CUA BC)/ 0,0022 (CMA BC)	0,2403 (CUA BC)/ 0,2878 (CMA BC)	wartość dla leczonych razy stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych
2 powikłania > 3 powikłania	0,0768	0,0052	0,3277	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy ryzyko względne	0,1379	0,0167	0,3565	Rombach 2013

	Leczeni				Nie leczeni			
				obliczone na podstawie OR z Rombach 2013				
2 powikłania > zgon	0,4068	0,1512	0,7009	Rombach 2013	2,4623 (CUA BC; 2,4855/2,1926*)/ 2,9492 (CMA BC; 2,9613/2,1926**)	0,9152 (CUA BC)/ 1,0960 (CMA BC)	4,2425 (CUA BC)/ 5,0808 (CMA BC)	wartość dla leczonych razy stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych
3 powikłania > zgon	0,4068	0,1327	0,6961	Rombach 2013	2,4623* (CUA BC; 2,4855/2,1926*)/ 2,9492 (CMA BC; 2,9613/2,1926**)	0,8032 (CUA BC)/ 0,9619 (CMA BC)	4,2134 (CUA BC)/ 5,0460 (CMA BC)	

umieralność ogólną (zależną od wieku i płci) przyjęto w oparciu o polskie tablice życia z 2017 r. według Głównego Urzędu Statystycznego (patrz rozdz. 6.1.4); * odpowiednio w analizie wrażliwości z rozkładem pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu przyjętym w oparciu o opinię eksperta dotyczącą pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce oraz w analizie wrażliwości z wiekiem w oparciu o dane z rejestru *Fabry Outcome Survey* i z rozkładem pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu przyjętym w oparciu o dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego - *Fabry Registry* (Eng 2007, patrz rozdz. 6.1.3; zmiana stosunku umieralności z 6,05 na odpowiednio 6,11 i 5,39); ** odpowiednio w analizie wrażliwości z rozkładem pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu przyjętym w oparciu o opinię eksperta dotyczącą pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce oraz w analizie wrażliwości z wiekiem w oparciu o dane z rejestru *Fabry Outcome Survey* i z rozkładem pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu przyjętym w oparciu o dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego - *Fabry Registry* (Eng 2007, patrz rozdz. 6.1.3; zmiana stosunku umieralności z 7,25 na odpowiednio 7,28 i 5,39).

Tab. 11. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia u kobiet (postać późna choroby).

Przejście	Leczeni				Nie leczeni			
	Średnia (BC)	Dolna wartość 95%CI (SA)	Górna wartość 95%CI (SA)	Źródło	Średnia (BC)	Dolna wartość 95%CI (SA)	Górna wartość 95%CI (SA)	Źródło
Ból > CEFD	0,1018	0,0028	0,3216	Rombach 2013	0,1018	0,0025	0,3781	Rombach 2013
Ból > zgon	Umieralność ogólna	w modelu założono brak umieralności specyficznej dla choroby Fabry'ego ze stanu ból analogicznie jak w Rombach 2013			Umieralność ogólna	w modelu założono brak umieralności specyficznej dla choroby Fabry'ego ze stanu ból analogicznie jak w Rombach 2013		

	Leczeni				Nieleczeni			
CEFD > powikłania sercowe	0,0058	0,0001	0,0264	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombacha 2013	0,0071	0,0001	0,0275	Rombach 2013
CEFD > ESRD	0,0015	0,0000	0,0069		0,0018	0,0000	0,0072	Rombach 2013
CEFD > udar	0,0022	0,0001	0,0093		0,0027	0,0001	0,0097	Rombach 2013
CEFD > zgon	Umieralność ogólna	w modelu założono brak umieralności specyficznej dla choroby Fabry'ego ze stanów ból i CEFD analogicznie jak w Rombach 2013			Umieralność ogólna	w modelu założono brak umieralności specyficznej dla choroby Fabry'ego ze stanów ból i CEFD analogicznie jak w Rombach 2013		
ESRD > powikłania sercowe	0,0070	0,0001	0,0409	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombacha 2013	0,0133	0,0004	0,0462	Rombach 2013
ESRD > udar	0,0051	0,0001	0,0304		0,0098	0,0002	0,0344	Rombach 2013
ESRD > zgon	0,0109	0,0003	0,0425	Rombach 2013	0,0660 (CUA BC; 0,0666/0,0587*)/ 0,790 (CMA BC; 0,0793/0,0587**)	0,0018 (CUA BC)/ 0,0022 (CMA BC)	0,2572 (CUA BC)/ 0,3081 (CMA BC)	wartość dla leczonych razy stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych
Powikłania sercowe > ESRD	0,0040	0,0001	0,0279	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombacha 2013	0,0077	0,0003	0,0316	Rombach 2013
Powikłania sercowe > udar	0,0062	0,0002	0,0466		0,0118	0,0006	0,0526	Rombach 2013
Powikłania sercowe > zgon	0,0134	0,0003	0,0519	Rombach 2013	0,0811 (CUA BC; 0,0819/0,0722*)/ 0,0971 (CMA BC; 0,0975/0,0722**)	0,0018 (CUA BC)/ 0,0022 (CMA BC)	0,3141 (CUA BC)/ 0,3763 (CMA BC)	wartość dla leczonych razy stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych

	Leczeni				Nieleczeni			
Udar > powiktania sercowe	0,0076	0,0001	0,0550	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombacha 2013	0,0146	0,0003	0,0620	Rombach 2013
Udar > ESRD	0,0037	0,0001	0,0235		0,0070	0,0002	0,0266	Rombach 2013
Udar > zgon	0,012	0,0003	0,0397	Rombach 2013	0,0726 (CUA BC; 0,0733/0,0647*)/ 0,0870 (CMA BC; 0,0873/0,0647**)	0,0018 (CUA BC)/ 0,0022 (CMA BC)	0,2403 (CUA BC)/ 0,2878 (CMA BC)	wartość dla leczonych razy stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych
2 powiktania > 3 powiktania	0,0768	0,0052	0,3277	analogicznie jak w Rombach 2013 - wartość dla nieleczonych razy ryzyko względne obliczone na podstawie OR z Rombacha 2013	0,1379	0,0167	0,3565	Rombach 2013
2 powiktania > zgon	0,4068	0,1512	0,7009	Rombach 2013	2,4623* (CUA BC; 2,4855/2,1926*)/ 2,9492 (CMA BC; 2,9613/2,1926**)	0,9152 (CUA BC)/ 1,0962 (CMA BC)	4,2425 (CUA BC)/ 5,0814 (CMA BC)	wartość dla leczonych razy stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych
3 powiktania > zgon	0,4068	0,1327	0,6961	Rombach 2013	2,4623* (CUA BC; 2,4855/2,1926*)/ 2,9492 (CMA BC; 2,9613/2,1926**)	0,8032 (CUA BC)/ 0,9621 (CMA BC)	4,2134 (CUA BC)/ 5,0466 (CMA BC)	

umieralność ogólną (zależną od wieku i płci) przyjętą w oparciu o polskie tablice życia z 2017 r. według Głównego Urzędu Statystycznego (patrz rozdz. 6.1.4); * odpowiednio w analizie wrażliwości z rozkładem pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu przyjętym w oparciu o opinię eksperta dotyczącą pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce oraz w analizie wrażliwości z wiekiem w oparciu o dane z rejestru *Fabry Outcome Survey* i z rozkładem pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu przyjętym w oparciu o dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego - *Fabry Registry* (Erg 2007, patrz rozdz. 6.1.3; zmiana stosunku umieralności z 6,05 na odpowiednio 6,11 i 5,39); ** odpowiednio w analizie wrażliwości z rozkładem pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu przyjętym w oparciu o opinię eksperta dotyczącą pacjentów z chorobą Fabry'ego w Polsce oraz w analizie wrażliwości z wiekiem w oparciu o dane z rejestru *Fabry Outcome*

Survey i z rozkładem pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu przyjętym w oparciu o dane z międzynarodowego rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego - *Fabry Registry* (Eng 2007, patrz rozdz. 6.1.3; zmiana stosunku umieralności z 7,25 na odpowiednio 7,28 i 5,39).

Tab. 12. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia (analiza wrażliwości).

Przejście	Mężczyźni		Kobiety		Źródło
	Leczeni	Nieleczeni	Leczeni	Nieleczeni	
Ból > CEFD	0,0711	0,0711	0,1018	0,1018	Rombach 2013
Ból > zgon	Umieralność ogólna				Rombach 2013
CEFD > powiktania sercowe	0,0085	0,0097	0,00623	0,0071	Rombach 2013
CEFD > ESRD	0,0017	0,0020	0,0016	0,0018	Rombach 2013
CEFD > udar	0,0029	0,0034	0,0024	0,0027	Rombach 2013
CEFD > zgon	0,0006	0,0006	Umieralność ogólna		Rombach 2013
ESRD > powiktania sercowe	0,0086	0,0133	0,0086	0,0133	Rombach 2013
ESRD > udar	0,0063	0,0098	0,0063	0,0098	Rombach 2013
ESRD > zgon	0,0109	0,0169	0,0109	0,0169	Rombach 2013
Powiktania sercowe > ESRD	0,005	0,0077	0,005	0,0077	Rombach 2013
Powiktania sercowe > udar	0,0077	0,0118	0,0077	0,0118	Rombach 2013
Powiktania sercowe > zgon	0,0134	0,0206	0,0134	0,0206	Rombach 2013
Udar > powiktania sercowe	0,0094	0,0146	0,0094	0,0146	Rombach 2013
Udar > ESRD	0,0045	0,0070	0,0045	0,0070	Rombach 2013
Udar > zgon	0,0120	0,0186	0,0120	0,0186	Rombach 2013
2 powiktania > 3 powiktania	0,1379	0,1379	0,1379	0,1379	Rombach 2013
2 powiktania > zgon	0,4068	0,4068	0,4068	0,4068	Rombach 2013
3 powiktania > zgon	0,4068	0,4068	0,4068	0,4068	Rombach 2013

6.1.6 Przerwanie leczenia

W modelu założono brak przerywania leczenia MIG w związku z wynikami badań klinicznych. W badaniu FACETS dwóch chorych przerwało leczenie MIG w związku z wystąpieniem ciężkich zdarzeń niepożądanych, ale oba zdarzenia uznano za niezwiązane z migalastatem (Germain 2016). W badaniu ATTRACT w grupie MIG brak było przerywania leczenia z wyjątkiem dwóch chorych, którzy przerwali badanie przed randomizacją poprzez wycofanie zgody na udział w badaniu (Hughes 2017, dane Wnioskodawcy). Założono, że ETZ również nie przerwie żaden chory (badanie ATTRACT przerwało trzech chorych w grupie ETZ; Hughes 2017).

Konsultacje z ekspertami klinicznymi w UK również sugerują, że przerwanie leczenia w praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.

Kwestia ta została zaadresowana w analizie wrażliwości, w której analizowano 0,05% przerwanie leczenia w grupie MIG i ETZ na podstawie analizy wrażliwości w ramach oceny *Evidence Review Group* raportu dla migalastatu przedstawionego NICE (NICE 2016).

Tab. 13. Przerywanie leczenia (MIG, ETZ) w modelu.

Analiza	Odsetek, %	Źródło
Analiza podstawowa	0,00%	założenie w oparciu o badania FACETS, ATTRACT, opinie kliniczne; NICE 2016
Analiza wrażliwości	0,05%	założenie w oparciu o opinie kliniczne i NICE 2016

6.1.7 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*, TEAE) z badania FACETS dla porównania MIG vs PLA i z badania ATTRACT dla porównania MIG z ETZ.

Dla porównania MIG z ETZ przyjęto wartości rocznych prawdopodobieństw wystąpienia TEAE na podstawie raportu złożonego i ocenionego wcześniej przez NICE (NICE 2016). W celu oszacowania wartości rocznych prawdopodobieństw wystąpienia TEAE w modelu częstości zdarzeń niepożądanych z badania ATTRACT zostały skorygowane o czas trwania ekspozycji (476,67 dni w grupie ETZ i 522,19 dni w grupie MIG; NICE 2016). Pierwotnie rozważano włączenie do modelu TEAE raportowanych u >10% chorych w grupie MIG lub ETZ w badaniu ATTRACT. Jednakże większość ze zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu ATTRACT była łagodna i mało prawdopodobne jest, aby generowały one koszty i utratę użyteczności, w związku z czym nie zostały włączone do modelu (co więcej, wszystkie poważne zdarzenia niepożądane w badaniu ATTRACT zostały uznane za niezwiązane z analizowanymi terapiami; NICE 2016). W niniejszej analizie w związku z założeniem braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie MIG i ETZ przyjęto wartości średnie rocznych prawdopodobieństw z grupy MIG i grupy ETZ wg NICE 2016.

Dla porównania MIG z PLA roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu analogicznie jak w przypadku MIG vs ETZ oszacowano w oparciu o odsetki TEAE z badania klinicznego skorygowane o czas trwania ekspozycji (6 miesięcy, Germain 2016). Odsetki TEAE pochodzą z badania FACETS (wybrano TEAE raportowane u >15% chorych w grupie MIG lub PLA; Germain 2016).

Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie wrażliwości testowano wpływ na wyniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych poprzez odchylenie wartości prawdopodobieństw rocznych przyjętych w modelu w analizie podstawowej o +/-20%.

Tab. 14. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia TEAE w modelu (BC/BC - 20%/BC + 20%).

TEAE	Migalastat	Komparator
MIG vs PLA (CUA)	TEAE występujące z częstością >15% w ramieniu MIG lub PLA w badaniu FACETS (Germain 2016)	
Ból głowy	58,13%/46,51%/69,76%	37,92%/30,34%/45,51%
Zakażenie górnych dróg oddechowych*	32,18%/25,74%/38,62%	11,75%/9,40%/14,10%
MIG vs ETZ (CMA)	NICE 2016 - średnia dla MIG i ERT	
Ból głowy	18,50%/14,80%/22,20%	18,50%/14,80%/22,20%
Grypa	12,40%/9,92%/14,88%	12,40%/9,92%/14,88%
Duszność	5,80%/4,64%/6,96%	5,80%/4,64%/6,96%
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5,80%/4,64%/6,96%	5,80%/4,64%/6,96%
Zakażenia dróg moczowych	4,70%/3,76%/5,64%	4,70%/3,76%/5,64%
Zapalenie błony śluzowej żołądka	4,70%/3,76%/5,64%	4,70%/3,76%/5,64%

* zapalenie nosogardła (przyjęto, że odpowiada zakażeniu górnych dróg oddechowych).

6.1.8 Użyteczności

Lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*, QALY) w modelu szacuje się w oparciu o wartości użyteczności w każdym stanie zdrowia, w zależności od ciężkości (objawy wczesne, tj. ból, pojedyncze powikłania i wiele powikłań). Ponadto model pozwala również na utratę QALY z powodu infuzji, zdarzeń niepożądanych (ZN) i reakcji związanych z infuzją (ang. *infusion associated reactions*, IAR). QALY utracone z powodu zdarzeń niepożądanych są szacowane poprzez przemnożenie utraty użyteczności związanej z danym ZN przez liczbę dni trwania tego ZN. Utrata użyteczności związana z infuzjami i IAR została pominięta w niniejszej analizie ze względu na brak wiarygodnych danych, co więcej ETZ była analizowana w ramach analizy minimalizacji kosztów, a wyniki zdrowotne wykorzystane jedynie w celu oszacowania współczynników kosztów-użyteczności (patrz rozdz. 6.1.8.1). Brak utraty użyteczności związany z podaniem ERT jest konserwatywnym założeniem analizy i powoduje, że użyteczność (uwzględniona do szacowania współczynników kosztów-użyteczności w analizie minimalizacji kosztów) w ramieniu ERT może być inna niż w ramieniu MIG (tj. przeszacowana w ramieniu ERT).

Użyteczności stanów zdrowia

Źródłem użyteczności stanów zdrowia jest publikacja Arends 2018. Badanie Arends 2018 jest obserwacyjnym badaniem retrospektywnym, w którym analizowano wpływ bólu (mierzony na podstawie Krótkiego Inwentarza Bólu, ang. *Brief Pain Inventory*), fenotypu, leczenia i powikłań związanych z chorobą Fabry'ego na jakość życia. Korzystano z lokalnych baz danych zawierających dane zbierane prospektywnie oraz dokumentacji medycznej i danych na temat demografii, kliniki i miar laboratoryjnych pacjentów z chorobą Fabry'ego z dwóch ośrodków (*Academic Medical Center (AMC)*, Holandia oraz *Royal Free London NHS Foundation Trust (RFH)*, UK), które zostały połączone w jedną bazę danych. Jakość życia

oceniono za pomocą kwestionariusza EQ-5D (2240 wypełnionych kwestionariuszy EQ-5D przez 286 chorych; średnia wieku chorych 42,5 roku; Arends 2018). Stany zdrowia uwzględnione w publikacji Arends 2018 pokrywają stany zdrowia uwzględnione w modelu. Użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki użyteczności stanów zdrowia poprzez przyjęcie wartości dolnej i górnej granicy przedziału ufności z publikacji Arends 2018.

Wartości użyteczności w oryginalnym modelu złożonym do NICE (NICE 2016) przypisano na podstawie analizy ekonomicznej Rombach 2013 (analiza opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego stworzonej na potrzeby oceny ETZ jako terapii sieroczej w Holandii). W analizie tej użyto rocznych wartości użyteczności obliczonych w oparciu o wyniki kwestionariuszy EQ-5D (EuroQol-5D) dla pacjentów z chorobą Fabry'ego. Następnie użyteczności oparte na metodzie handlowania czasem zostały uśrednione na jednego pacjenta na stan zdrowia przy zastosowaniu taryf wg publikacji Dolan 1997 (Rombach 2013, Dolan 1997). Jednakże w analizie Rombach 2013 użyteczności nie są różnicowane według typu powikłania; również użyteczności dla drugiego i trzeciego powikłania nie są osobno wyróżnione ze względu na małą liczbę ocen w bardziej zaawansowanych stanach zdrowia. W modelu oryginalnym złożonym do NICE przyjęto więc wartości użyteczności na podstawie następujących założeń: dla bólu i CEFD na podstawie akoparestezji i objawów choroby (0,762), dla powikłań sercowych, ESRD i udaru na podstawie wartości dla pojedynczych powikłań (0,744), a dla wielu powikłań na podstawie wartości dla wielu powikłań (0,584) z Rombacha 2013 (NICE 2016, Rombach 2013). Wartości te mieszczą się w przedziale ufności z badania Arends 2018. Dolna i górna granica przedziału ufności z badania Arends 2018 analizowana jest w ramach analizy wrażliwości, w związku z czym nie analizowano dodatkowo wartości z analizy Rombach 2013 w ramach analizy wrażliwości.

Zarówno w badaniu FACETS, jak i ATTRACT, jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36v2 i kwestionariusza oceny bólu (*BPI Short-Form Pain Severity Component*) w odstępach 6-miesięcznych. Wyniki kwestionariusz SF-36 wyrażone są w skali od 0 do 100 pkt, a kwestionariusza BPI od 1 do 10 pkt. Aby wykorzystać wyniki tych kwestionariuszy jako źródła użyteczności w badaniu klinicznym należałoby je zmapować do EQ-5D (EQ-5D jest miarą preferowaną). Jednakże w badaniach FACETS i ATTRACT brak jest danych odpowiadających strukturze niniejszego modelu.

Tab. 15. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu.

Stan zdrowia	Średnia (BC)	Dolna wartość 95%CI (SA)	Górna wartość 95%CI (SA)	Źródło
Ból	0,725	0,630	0,820	Arends 2018 (ból neuropatyczny)
CEFD	0,783	0,750	0,810	Arends 2018 (zmiany narządowe*)
ESRD	0,828	0,670	0,990	Arends 2018 (ESRD)
Powiktania sercowe	0,732	0,670	0,800	Arends 2018 (powiktania sercowe)
Udar	0,705	0,600	0,810	Arends 2018 (zdarzenie mózgowo-naczyniowe)
Kilka powikłań	0,530	0,420	0,640	Arends 2018 (wiele powikłań)
Zgon	0	0	0	standardowe założenie

* przerost lewej komory, przewlekła choroba nerek w stadium 2-4, albuminuria / białkomocz lub zmiany w istocie białej.

Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych

Większość wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych pochodzi z badania Sullivan 2011 (wyniki EQ-5D specyficzne dla UK, brak jest odpowiednich danych dla Polski). Wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu zebrano w Tab. 16. W celu uzyskania całkowitej wartości utraty użyteczności z powodu ZN na rok wartości z Tab. 16 przemnożono przez czas trwania zdarzeń niepożądanych w latach (patrz Tab. 17; założono, że ZN są łagodne i krótkotrwałe). W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych poprzez: 1) przyjęcie wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych minimalnej i maksymalnej (patrz Tab. 16), 2) przyjęcie wartości minimalnej i maksymalnej dla czasu trwania zdarzeń niepożądanych (patrz Tab. 17).

Tab. 16. Wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu.

Zdarzenie niepożądane	Średnia (BC)	Dolna wartość (SA)	Górna wartość (SA)	Źródło
Ból głowy	-0,078	-0,088	-0,068	Sullivan 2011 (migrena)
Grypa	-0,162	-0,194	-0,130	NICE 2016, CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003 (wyliczono z całkowitej utraty QALY 0,00222)
Duszność	-0,090	-0,116	-0,064	Sullivan 2011 (inne choroby układu oddechowego)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	-0,018	-0,027	-0,010	Sullivan 2011 (przewlekłe zapalenie zatok)
Zakażenia dróg moczowych	-0,053	-0,069	-0,037	Sullivan 2011 (schorzenia dróg moczowych)
Zapalenie błony śluzowej żołądka	-0,130	-0,161	-0,099	Sullivan 2011 (zapalenie żołądka i dwunastnicy)

Tab. 17. Czas trwania zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Średnia (BC)	Dołna wartość (SA)	Górna wartość (SA)	Źródło
Ból głowy	1	0,5	2	założenie
Grypa	5	3	7	założenie oparte na czasie trwania objawów w badaniach klinicznych - CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003
Duszność	3	1	5	Parshall 2001 (duszność - w 65% przypadków raportowano czas trwania 3 dni lub mniej)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3	1	5	założenie
Zakażenia dróg moczowych	2	1	3	założenie
Zapalenie błony śluzowej żołądka	3	1	5	założenie

6.1.8.1 Analiza minimalizacji kosztów

Przyjęte użyteczności wpływają na generowany w modelu wynik w postaci liczby zyskanych lat życia (QALY; taki sam w ramieniu MIG i ETZ; zestawienie QALY użytych do CMA patrz rozdz. 7.2.3), który w analizie minimalizacji kosztów wykorzystano w celu oszacowania współczynników kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility ratio*, CUR) dla MIG i ETZ.

W myśl minimalnych wymagań (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2012):

- 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;
- 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;
- 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.

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi

wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu, są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji 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. (ceny progowej).

W związku z tym dla analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono analizy wrażliwości w odniesieniu do użyteczności w modelu.

6.1.9 Koszty

W analizie uwzględniono jedynie bezpośrednio koszty medyczne: koszty aktywnej terapii (MIG, ETZ), leczenia objawów/powikłań (stany ostre, tj. w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia oraz koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia) i zdarzeń niepożądanych oraz standardowego monitorowania. Opis i wartości kosztów uwzględnionych w modelu przedstawiono w kolejnych rozdziałach.

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365,25 dni.

Do raportu poza modelem ekonomicznym załączono osobny arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel z oszacowaniem kosztów wchodzących do modelu.

6.1.9.1 Migalastat

Migalastat przyjmuje się doustnie, jedną tabletkę co drugi dzień. Dostępny jest w opakowaniach po 14 kapsułek (MIG ChPL).

Koszty nabycia leku

Wnioskowana w analizowanym wskazaniu cena zbytu netto wynosi ████████ PLN/opak. - patrz tabela poniżej. Odpowiada ona najniższej opublikowanej cenie europejskiej na moment pisania analizy (dane Wnioskodawcy), ████████ EUR (przy przyjęciu średniego kursu wymiany za sierpień 2018 r. wg danych Narodowego Banku Polskiego, tj. 4,2873 PLN; NBP kursy).

Jedno opakowanie migalastatu wystarcza na 28 podań leku, w związku z czym jeden pacjent zużyje 13 opakowań leku na rok. Koszt roczny nabycia migalastatu wyniesie ████████ PLN - w związku z wnioskowaną refundacją leku w ramach programu lekowego cały koszt poniesie NFZ (brak współpłacenia pacjenta).

Tab. 18. Koszty jednostkowe migalastatu.

Preparat	Wielkość opak.	Cena zbytu netto, PLN*	Urzędowa cena zbytu, PLN**	Cena hurtowa brutto, PLN***	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Galafold (migalastat)	14 kaps.	██████	██████	██████	0,00

* wnioskowana cena; ** cena zbytu netto powiększona o podatek VAT (8%); *** urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5%).

Tab. 19. Koszty roczne nabycia migalastatu.*

Preparat	Wielkość opak.	Dawkowanie (MIG ChPL)	Liczba zużytych opak. na rok, n	Koszt opak., PLN	Koszt roczny, PLN
Galafold (migalastat)	14 kaps.	1 kaps. co drugi dzień	13	█	█

* koszty ponosi w całości NFZ.

Koszty podania

W związku z podaniem doustnym migalastatu przyjęto, że lek będzie przepisany/wydany choremu w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe koszt jednej takiej wizyty wynosi 108,16 PLN (Zarządzenia Prezesa NFZ). Maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku (NFZ recepty), w związku z czym potrzebne są 3 takie wizyty na rok. Roczny koszt podania migalastatu wyniesie 329,21 PLN (koszty ponosi w całości NFZ).

Tab. 20. Koszty roczne podania migalastatu.*

Preparat	Podanie	Koszt 1 wizyty, PLN	Liczba wizyt na rok, n	Koszt roczny, PLN
Galafold (migalastat)	doustne	108,16**	3***	329,21

* koszty ponosi w całości NFZ; ** przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ); *** maksymalnie recepta może być wydana na 120 dni stosowania leku (NFZ recepty);

6.1.9.2 PLA (CUA)

W ramieniu placebo brak jest kosztów nabycia leków i ich podania (brak leczenia aktywnego). Brak jest kosztów leczenia również po przerwaniu leczenia MIG/ETZ (dotyczy scenariusza analizy wrażliwości; założenie upraszczające). Koszt ewentualnej równoległej do leczenia przyczynowej terapii wspomagającej (a więc dotyczący również ramienia MIG i ETZ) nie został uwzględniony w modelu. █

█ (leczenie objawów/powikłań patrz rozdz. 6.1.9.5).

6.1.9.3 ETZ (CMA)

Pomimo tego, iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza β) nie jest obecnie refundowana w Polsce, przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ. W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z kraju z Chorwacji (Chorwacja lista), tj. kraju o zbliżonym produkcie krajowym brutto na osobę (PKB per capita), mając na celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej. Sytuacja ta jest prawdopodobna w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; Zlecenie Ministra Zdrowia, MZ nr 156/2018), a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji

refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

Koszty nabycia leku

Ceny opakowań agalzydazy beta (1 fiolka zawierająca 5 mg leku lub 1 fiolka zawierająca 35 mg leku) i alfa (1 fiolka zawierająca 3,5 mg leku) oszacowane na podstawie cen preparatów Fabrazyme® i Replagal® opublikowanych na chorwackiej liście refundacyjnej (Chorwacja lista) zebrano w Tab. 21.

Replagal® jest podawany w dawce 0,2 mg/kg masy ciała, co drugi tydzień, we wlewach dożylnych trwających około 40 minut (ChPL agalzydaza α). Zalecana dawka produktu leczniczego Fabrazyme® wynosi 1 mg/kg mc. podawana raz na dwa tygodnie w infuzji dożylniej (ChPL agalzydaza β).

Koszt ETZ zależny jest więc od masy ciała chorych oraz od udziału agalzydazy alfa i beta w koszcie średnim ETZ.

Średnia masa ciała chorych w analizie podstawowej wynosi [redacted] kg. (dla analizy minimalizacji kosztów dane z badania ATTRACT; patrz rozdz. 6.1.3). W związku z tym na 1 podanie leku zużywane są (w programie lekowym rozliczanie następuje za mg rzeczywiście zużytego leku):

- 1) w przypadku agalzydazy beta 2 fiolki po 35 mg (łącznie 70 mg; liczba większych fiolek zaokrąglana jest w dół) i 1,36 fiolki po 5 mg (tj. 6,8 mg po cenie za mg wg mniejszego opakowania),
- 2) a w przypadku agalzydazy alfa 4,39 fiolki po 3,5 mg (tj. 15,36 mg po cenie za mg).

Przy uwzględnieniu udziału leków w rynku polskim wg eksperta, średni koszt nabycia ETZ (ponoszony w całości przez NFZ) na 1 podanie leku na pacjenta wyniesie [redacted] PLN (patrz Tab. 22).

Liczba podań ETZ na rok na 1 pacjenta wynosi 26, w związku z czym koszt roczny terapii ETZ (nabycia leków) wyniesie [redacted] PLN (patrz Tab. 22).

Tab. 21. Koszty jednostkowe ETZ.

	Wielkość fiolki	Cena fiolki - Chorwacja, HRK Chorwacja lista)	Cena hurtowa brutto za opak., PLN*	Dawka, mg na kg masy ciała (ChPL agalzydaza α, ChPL agalzydaza β)	Udział, % (opinia eksperta)
Fabrazyme (agalzydaza beta)	35 mg	24 512,86	16 050,32	1,0	[redacted]
	5 mg	3 630,96	2 377,45		
Replagal (agalzydaza alfa)	3,5 mg	12 376,65	8 103,88	0,2	[redacted]

* cena z Chorwacji w HRK przemnożona przez kurs średni wymiany na PLN (1 HRK = 0,5774 PLN; NBP kursy) oraz z uwzględnieniem podatku VAT (8%) i marży hurtowej (5%).

Tab. 22. Koszty ETZ - koszt na pacjenta.*

Średnia masa ciała, kg	Agalzydaza beta - koszt na pacjenta, PLN	Agalzydaza alfa - koszt na pacjenta, PLN	ETZ średnia** - koszt na pacjenta, PLN	ETZ *** - roczny koszt na pacjenta, PLN
BC: █████	35 334	35 564	█████	█████
SA: UK - masa zależna od płci i wieku				
16-24 lat: 75,13 M/64,85 K	34540 M/ 30244 K	34791 M/ 30031 K	█████	█████
25-34 lat: 83,01 M/70,35 K	38287 M/ 32267 K	38440 M/ 32578 K	█████	█████
35-44 lat: 86,37 M/72,01 K	39884 M/ 33056 K	39996 M/ 33346 K	█████	█████
45-54 lat: 87,70 M/74,01 K	40517 M/ 34007 K	40612 M/ 34272 K	█████	█████
55-64 lat: 88,67 M/74,31 K	40978 M/ 34150 K	41061 M/ 34411 K	█████	█████
65-74 lat: 83,48 M/72,10 K	38510 M/ 33099 K	38658 M/ 33388 K	█████	█████
75+ lat 80,91 M/67,69 K	37288 M/ 31594 K	37468 M/ 31346 K	█████	█████

* koszty ponosi w całości NFZ; ** zgodnie z udziałem leków w Polsce wg eksperta (patrz tabela wyżej); *** 26 podań w ciągu roku.

Koszty podania

W związku z drogą podania ETZ w ramach wlewu dożylnego przyjęto, że lek będzie podawany choremu w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowej koszt jednej takiej hospitalizacji wynosi 486,72 PLN (Zarządzenia Prezesa NFZ). Liczba podań ETZ na rok na 1 pacjenta wynosi 26, w związku z czym koszt roczny podania terapii ETZ wyniesie 12 698,18 PLN (koszty ponosi w całości NFZ) - patrz tabela poniżej.

Założono, że ewentualne koszty premedykacji wejdą w skład kosztu hospitalizacji i w związku z tym nie uwzględniono dodatkowych kosztów z tym związanych w analizie. Ponadto, w związku z dużym kosztem terapii ETZ założono brak możliwości podania tych leków w warunkach domowych.

Tab. 23. Koszty roczne podania ETZ.*

ETZ	Droga podania	Koszt 1 hospitalizacji, PLN	Liczba hospitalizacji na rok, n	Koszt roczny, PLN
Agalzydaza alfa i agalzydaza beta	wlew dożylny	486,72**	26***	12 698,18

* koszty ponosi w całości NFZ; ** hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ (Zarządzenia Prezesa NFZ); *** leki podawane są co 2 tyg. (ChPL agalzydaza α, ChPL agalzydaza β).

6.1.9.4 Koszty standardowego monitorowania

Koszty standardowego monitorowania w przypadku migalastatu i ETZ odpowiadają kosztom monitorowania w ramach programu lekowego. Założono, że koszty monitorowania w ramach programu leczenia pacjentów z chorobą Fabry'ego będą zbliżone do kosztów monitorowania leczenia choroby Pompego i Gaucher'a (podobne badania diagnostyczne). Koszt roczny monitorowania leczenia choroby Fabry'ego przyjęto zatem jako średnią arytmetyczną (założenie arbitralne) kosztu diagnostyki w programie leczenia choroby Pompego i diagnostyki w programie leczenia choroby Gaucher'a zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe (Zarządzenia Prezesa NFZ), tj. na 1 717,04 PLN.

W modelu uwzględniono również koszt kwalifikacji do programu lekowego (zgodnie z Zarządzeniem Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ dotyczy ona wspomnianych wyżej programów lekowych) odpowiadający kosztowi kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności wg Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ, tj. 338,00 PLN (koszt jednorazowy dodawany w modelu w pierwszym cyklu leczenia). Koszt kwalifikacji do programu lekowego również dotyczy jedynie migalastatu i ETZ.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego przy kwalifikacji do programu a następnie co 12 miesięcy w programie lekowym wykonuje się badanie poziomu lyso Gb3. Badanie to kosztuje aż [REDAKT] PLN (badanie niewykonywane w Polsce, koszt badania oszacowano w oparciu o cenę testu [REDAKT] i kursu wg NBP [tj. 1 EUR=4,2873 PLN; kursy NBP]) i nie jest wykonywane w przypadku chorób Pompego lub Gaucher'a. W analizie podstawowej nie dodano jednak kosztu badania poziomu lyso Gb3 do kosztów monitorowania i kwalifikacji w związku z brakiem możliwości wykonania tego testu w Polsce - [REDAKT]

[REDAKT] Gdyby jednak w przyszłości wykonywanie tego testu było możliwe w Polsce, przedstawiono wyniki dla scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego koszt badania poziomu lyso Gb3 w koszcie kwalifikacji do programu i w koszcie monitorowania leczenia MIG i ETZ.

Stosowanie migalastatu wymaga obecności mutacji wrażliwej na jego działanie (wykaz mutacji GLA wrażliwych na leczenie migalastatem patrz rozdz. 7.2 w analizie problemu decyzyjnego [REDAKT] Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa, 2018]; MIG ChPL). Ustalenie mutacji GLA następuje w ramach standardowej diagnostyki choroby Fabry'ego, zatem w momencie kwalifikacji chorych do leczenia migalastatem mutacja ta jest już znana i nie są wymagane żadne dodatkowe testy genetyczne (NICE 2016). W związku z powyższym brak jest kosztu w modelu związanego z identyfikacją mutacji GLA wrażliwych na leczenie migalastatem.

Koszt roczny monitorowania poza programem (tj. w ramieniu PLA w modelu) oszacowano według zużycia zasobów ustalonego w ankiecie do eksperta.

Koszt jednostkowy hospitalizacji u pacjentów z chorobą Fabry'ego przypisano jako większy z następujących kosztów dla grupy JGP A35D (Choroby zwyrodnieniowe OUN > 3 dni; założenie):

- przypisanego na podstawie średniej wartości hospitalizacji według Statystyk JGP za rok 2016 (Statystyki JGP)
- i przypisanego na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ - Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Koszt wizyty specjalistycznej (zdefiniowanej w ankiecie jako W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) przypisano na podstawie wartości punktowej wg Zarządzenia Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych; 33 pkt; Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożonej przez średnią cenę świadczeń w zakresie endokrynologii (średnia arytmetyczna dla ośrodków z największą wartością kontraktu z wybranych województw: mazowieckiego, śląskiego i wielkopolskiego; 1,11 PLN/pkt; Kontraktowanie NFZ).

Koszt obrazowego badania diagnostycznego (rezonansu magnetycznego zgodnie z ankietą i programem lekowym) przypisano w oparciu o wartość punktową wg Zarządzenia Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Katalog Zakresów Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych (ASDK), badania rezonansu magnetycznego (RM) - średnia; 696,50 pkt; Zarządzenia Prezesa NFZ) przemnożoną przez średnią cenę badań rezonansu magnetycznego średnia arytmetyczna dla ośrodków z największą wartością kontraktu z województw: mazowieckiego, śląskiego i wielkopolskiego; 1,02 PLN/pkt; Kontraktowanie NFZ).

Tab. 24. Koszty standardowego monitorowania.*

Kategoria kosztu	Koszt*, PLN	Komentarz/ Źródło
Koszt kwalifikacji do leczenia (programu) - MIG, ETZ (nie dotyczy PLA; koszt jednorazowy)	338,00/ 552,37	Zarządzenie NFZ nr 75/2018/DGL: kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (Zarządzenia Prezesa NFZ); w SA również test lysoGb3 (214,37 PLN**)
Koszt roczny monitorowania w programie - MIG, ETZ	1 717,04/ 1 931,41	Zarządzenie NFZ nr 75/2018/DGL: diagnostyka w programie leczenia choroby Pompego i Gaucher'a - średnia (Zarządzenia Prezesa NFZ); w SA również test lysoGb3 (215,53 PLN**)
Koszt roczny monitorowania poza programem - PLA	513,98	koszt oszacowany wg zużycia zasobów ustalonego w ankiecie do eksperta***

* koszty ponosi w całości NFZ; analiza podstawowa (bez kosztu testu lyso Gb3)/ analiza wrażliwości (z uwzględnieniem kosztu testu lyso Gb3); **

kurs wg NBP 1 EUR=4,2873 PLN (kursy NBP); ***

6.1.9.5 Koszty leczenia objawów/powikłań

Koszty leczenia objawów/powikłań podzielone są na koszty leczenia stanów ostrych, tj. w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia oraz koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia.

Koszty w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia (*acute events costs*)

Koszty leczenia stanów ostrych naliczane są w modelu w momencie przejścia pacjenta do danego stanu zdrowia.

Oszacowano je na podstawie Zlecenia MZ nr 078/2017 (dotyczącego dulaglutyny w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2) zawierającego powikłania pokrywające wszystkie powikłania w niniejszym modelu z wyjątkiem jednego (CEFD). Koszty leczenia powikłań w tym zleceniu przyjęto jako średnią kosztów powikłań na podstawie opublikowanych Analiz weryfikacyjnych AOTMiT dla leków Lantus, Levemir, Invokana (Zlecenia MZ). Przyjęte wartości ze Zlecenia MZ nr 078/2017 skorygowano o roczny wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. Inflacja) dla 2017 r. (2,0%; GUS inflacja). Koszt CEFD oszacowano jako średnią arytmetyczną kosztów jego składowych zgodnie z definicją tego stanu w modelu (patrz rozdz. 6.1.1), których koszt oszacowano z kolei dla wybranych Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) jako większy z następujących kosztów:

- przypisanego na podstawie średniej wartości hospitalizacji według Statystyk JGP za rok 2016 (Statystyki JGP)
- i przypisanego na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ - Zarządzenia Nr 87/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne (Zarządzenia Prezesa NFZ).

Oszacowane koszty przyjęte w modelu zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 25. Koszty w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia.

Powikłanie/ stan zdrowia	Koszt*, PLN	Źródło (Statystyki JGP, Zarządzenia Prezesa NFZ, Zlecenia MZ)
zmiany w istocie białej	2 785,53	JGP A36 - Choroby demielinizacyjne i A87A - Inne choroby układu nerwowego > 17 r.ż. - średnia arytmetyczna (wybrano koszt większy spośród zarządzenia NFZ [Wartość punktowa - hospitalizacja] i średniej wartości hospitalizacji wg Statystyk JGP)
przerost lewej komory	3 133,00	JGP E77 - Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż. (wybrano koszt większy spośród zarządzenia NFZ [Wartość punktowa - hospitalizacja] i średniej wartości hospitalizacji wg Statystyk JGP)
przewlekła choroba nerek (stadia 1-4)	2 139,07	JGP L83 - Przewlekła niewydolność nerek (wybrano koszt większy spośród zarządzenia NFZ [Wartość punktowa - hospitalizacja] i średniej wartości hospitalizacji wg Statystyk JGP)
CEFD	2 685,87	średnia arytmetyczna z 3 powyższych składowych (założenie; składowe zgodnie z definicją stanu w modelu, patrz rozdz. 6.1.1)
ESRD	71 714,63	jak dla hemodializy w pierwszym roku w analizie ekonomicznej dla dulaglutyny plus inflacja**, ***

Powikłanie/ stan zdrowia	Koszt*, PLN	Źródło (Statystyki JGP, Zarządzenia Prezesa NFZ, Zlecenia MZ)
Powikłania sercowe	7 034,09/ 7 087,49	średnia arytmetyczna z choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i zawału w pierwszym roku z analizy ekonomicznej dla dializy plus inflacja**
Udar	15 030,65/ 15 046,00	jak dla udaru w pierwszym roku w analizie ekonomicznej dla dializy plus inflacja**

* perspektywa NFZ (analiza podstawowa) / perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości); ** wskaźnik inflacji za 2017 rok wyniósł 2,0% (GUS inflacja); *** podobny koszt oszacowano dla ESRD w Zleceniu MZ dla Solirisu® (ekulizumabu) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego.

Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia

Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia oszacowano również na podstawie Zlecenia MZ nr 078/2017 (dla dializy; Zlecenia MZ) - patrz tabela poniżej. Naliczane są one co roku w kolejnych latach przebywania w danym stanie zdrowia.

W modelu jest również możliwość przypisania osobno kosztów ambulatoryjnych dla stanów zdrowia ból, CEFD, pojedyncze powikłanie i wiele powikłań. W niniejszej analizie w przypadku bólu przyjęto, że koszty ambulatoryjne wchodzi w skład standardowego monitorowania (chorzy nie będą dodatkowo chodzić do lekarza; patrz rozdz. 6.1.9.4), a w przypadku pozostałych stanów zdrowia przyjęto, że [redacted] w oparciu o opinię eksperta.

Tab. 26. Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia.

Powikłanie/ stan zdrowia	Koszt*, PLN	Źródło (Zlecenia MZ)
ESRD	69 048,71	jak dla hemodializy w kolejnych latach w analizie ekonomicznej dla dializy plus inflacja** (Zlecenie MZ nr 078/2017)
Powikłania sercowe	3 700,94/ 3 754,33	średnia arytmetyczna z choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca i zawału w kolejnych latach z analizy ekonomicznej dla dializy plus inflacja** (Zlecenie MZ nr 078/2017)
Udar	581,29/ 596,64	jak dla udaru w kolejnych latach w analizie ekonomicznej dla dializy plus inflacja** (Zlecenie MZ nr 078/2017)

* perspektywa NFZ (analiza podstawowa) / perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości); ** wskaźnik inflacji za 2017 rok wyniósł 2,0% (GUS inflacja).

6.1.9.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z autorami pierwotnego modelu na koszty leczenia zdarzeń uwzględnionych w modelu (zdarzenia łagodne) składają się koszty wizyt u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) i koszty leczenia ustalonego na podstawie portalu NHS (NHS patient website). Przyjęte założenia zostały zweryfikowane w warunkach polskich w oparciu o Indeks Leków Medycyny Praktycznej (MP) i przez polskiego eksperta. Założono, że wizyta u lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej nie jest związana z dodatkowym kosztem opieki nad chorym (wizyty POZ objęte są ryczałtem rocznym na pacjenta niezależnie od współistniejących chorób), stąd pominięto je w niniejszej analizie. Koszty paracetamolu, oksymetzaoliny i omeprazolu przyjęto na podstawie Indeksu Leków MP (leki nierefundowane lub

nierefundowane w analizowanych wskazaniach; Indeks Leków MP), a amoksycyliny na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ; Obwieszczenie MZ/Komunikaty DGL - przyjęto cenę niższą). Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, różne w zależności od przyjętej perspektywy, zebrano w poniższej tabeli. Zgodnie z opinią polskiego eksperta w przypadku pacjentów z chorobą Fabry'ego leczenie objawów/zdarzeń niepożądanych jest mało skuteczne, a chory unika dodatkowych wizyt (niż te związane z chorobą podstawową).

Tab. 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt*, PLN	Założenia** i źródła
Ból głowy	0,00/ 7,29	
Grypa	0,00/ 18,15	
Duszność	0,00/ 0,00	
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,00/ 7,86	
Zakażenia dróg moczowych	12,80/ 17,79*	
Zapalenie błony śluzowej żołądka	0,00/ 25,91	

* perspektywa NFZ (analiza podstawowa)/ perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości); ** założenia przyjęte przez autorów pierwotnego modelu (na podstawie portalu NHS; NHS patient website) zweryfikowane w oparciu o Indeks Leków Medycyny Praktycznej (Indeks Leków MP) i przez polskiego eksperta.

6.1.9.7 Zestawienie kosztów

W poniższej tabeli zestawiono koszty uwzględnione w modelu.

Tab. 28. Zestawienie kosztów wchodzących do modelu w analizie podstawowej.

Kategoria kosztu	Koszt*, PLN	Komentarz
Koszty terapii		
Koszt nabycia MG		dotyczy MIG; koszt roczny
Koszt podania MG	329,21	dotyczy MIG; koszt roczny
Koszt nabycia PLA	0,00	dotyczy PLA
Koszt podania PLA	0,00	dotyczy PLA
Koszt nabycia ETZ	923 688,41	dotyczy ETZ; koszt roczny
Koszt podania ETZ	12 698,18	dotyczy ETZ; koszt roczny
Koszty standardowego monitorowania		
Koszt kwalifikacji do leczenia	338,00	dotyczy MIG i ETZ; koszt jednorazowy
Koszt monitorowania w programie	1 717,04	dotyczy MIG i ETZ; koszt roczny
Koszt monitorowania poza programem	513,98	dotyczy PLA; koszt roczny
Koszty w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia		

Kategoria kosztu	Koszt*, PLN	Komentarz
CEFD	2 685,87	koszt roczny
ESRD	71 714,63	koszt roczny
Powikłania sercowe	7 034,09/ 7 087,49	koszt roczny
Udar	15 030,65/ 15 046,00	koszt roczny
Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia		
ESRD	69 048,71	koszt roczny
Powikłania sercowe	3 700,94/ 3 754,33	koszt roczny
Udar	581,29/ 596,64	koszt roczny
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych		
Ból głowy	0,00/ 7,29	koszt roczny
Grypa	0,00/ 18,15	koszt roczny
Duszność	0,00/ 0,00	koszt roczny
Zakażenie górnych dróg oddechowych	0,00/ 7,86	koszt roczny
Zakażenia dróg moczowych	12,80/ 17,79	koszt roczny
Zapalenie błony śluzowej żołądka	0,00/ 25,91	koszt roczny

* perspektywa NFZ (analiza podstawowa)/ perspektywa wspólna NFZ i pacjenta (analiza wrażliwości).

6.1.10 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016), dla analizy kosztów-użyteczności w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów przyjęty w niniejszej analizie horyzont nie przekracza roku, z tego względu nie dyskontowano ani efektów, ani kosztów.

Tab. 29. Stopy dyskontowe w modelu.

	Stopa dyskontowa dla kosztów, %	Stopa dyskontowa dla wyników z zdrowotnych, %	Źródło
CUA (MIG vs PLA) - analiza podstawowa	5%	3,5%	AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012
CUA (MIG vs PLA) - analiza wrażliwości	0%	0%	AOTMiT 2016
CMA (MIG vs ETZ)	0%	0%	Rozporządzenie MZ 2012

6.2 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez deterministyczne analizy wrażliwości (ang. *deterministic sensitivity analysis*, DSA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 6.2.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 6.2.2).

6.2.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych lub niepewnych danych wejściowych.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższych tabelach, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości - analiza kosztów użyteczności (MIG vs PLA).

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych	5% i 3,5% (AOTMiT 2016)	0% i 0% (AOTMiT 2016)	6.1.10
SA 2	Perspektywa	NFZ (AOTMiT 2016)	NFZ i pacjenta (AOTMiT 2016)	4
SA 3	Wiek i demografia	wiek wg FACETS (Germain 2016)	wiek wg rejestru FOS (Beck 2018)	6.1.3

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
		demografia wg ATTRACT (Hughes 2017)	demografia wg rejestru Fabry'ego (Eng 2007)	
SA 4	Demografia	ATTRACT (Hughes 2017)	opinia eksperta z Polski	6.1.3
SA 5	Przejścia pomiędzy stanami	wartości średnie z Rombach 2013 skorygowane	wartości dolnej granicy przedziału ufności z Rombach 2013 skorygowane	6.1.5
SA 6	Przejścia pomiędzy stanami	wartości średnie z Rombach 2013 skorygowane	wartości górnej granicy przedziału ufności z Rombach 2013 skorygowane	6.1.5
SA 7	Prawdopodobieństwo ZN	badanie FACETS (Germain 2016)	wartości z BC -20% (założenie arbitralne)	6.1.7
SA 8	Prawdopodobieństwo ZN	badanie FACETS (Germain 2016)	wartości z BC +20% (założenie arbitralne)	6.1.7
SA 9	Koszty*	wartości średnie ustalone w oparciu o różne źródła i badanie ankietowe	wartości z BC -20% (założenie arbitralne)	6.1.9.4, 6.1.9.5, 6.1.9.6
SA 10	Koszty*	wartości średnie ustalone w oparciu o różne źródła i badanie ankietowe	wartości z BC +20% (założenie arbitralne)	6.1.9.4, 6.1.9.5, 6.1.9.6
SA 11	Koszt badania poziomu lyso Gb3	nieuwzględniony	Uwzględniony (dane Wnioskodawcy)	6.1.9.4
SA 12	Użyteczności stanów zdrowia	wartości średnie z Rombach	wartości dolnej granicy przedziału ufności z Rombach 2013	6.1.8
SA 13	Użyteczności stanów zdrowia	wartości średnie z Rombach	wartości górnej granicy przedziału ufności z Rombach 2013	6.1.8
SA 14	Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Sullivan 2011 i CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003 - wartości średnie	Sullivan 2011 i CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003 - wartości minimalne	6.1.8
SA 15	Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Sullivan 2011 i CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003 - wartości średnie	Sullivan 2011 i CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003 - wartości maksymalne	6.1.8
SA 16	Czas trwania zdarzeń niepożądanych	założenia, CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003, Parshall 2001 - wartości średnie	założenia, CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003, Parshall 2001 - wartości minimalne	6.1.8
SA 17	Czas trwania zdarzeń niepożądanych	założenia, CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003, Parshall 2001 - wartości średnie	założenia, CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003, Parshall 2001 - wartości maksymalne	6.1.8
SA 18	Przerywanie leczenia MG i ETZ	0% (założenie, NICE 2016)	0,05% (założenie, NICE 2016)	6.1.6

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 19	Przejścia pomiędzy stanami	wartości średnie z Rombach 2013 skorygowane	wartości średnie z Rombach 2013	6.1.5

* poza kosztami nabycia i podania MIG.

Tab. 31. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów (MIG vs ETZ).

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Perspektywa	NFZ (AOTMiT 2016)	NFZ i pacjenta (AOTMiT 2016)	4
SA 2	Waga	badanie ATTRACT (dane Wnioskodawcy)	dla populacji ogólnej w UK wg <i>Health Survey for England 2014</i> - NICE 2016	6.1.3
SA 3	Wiek i demografia	wg ATTRACT (Hughes 2017)	wiek wg rejestru FOS (Beck 2018) demografia wg rejestru Fabry'ego (Eng 2007)	6.1.3
SA 4	Demografia	ATTRACT (Hughes 2017)	opinia eksperta z Polski	6.1.3
SA 5	Przejścia pomiędzy stanami	wartości średnie z Rombach 2013 skorygowane	wartości dolnej granicy przedziału ufności z Rombach 2013 skorygowane	6.1.5
SA 6	Przejścia pomiędzy stanami	wartości średnie z Rombach 2013 skorygowane	wartości górnej granicy przedziału ufności z Rombach 2013 skorygowane	6.1.5
SA 7	Prawdopodobieństwo ZN	badanie ATTRACT wg NICE 2016 - średnia dla MIG i ERT	wartości z BC -20% (założenie arbitralne)	6.1.7
SA 8	Prawdopodobieństwo ZN	badanie ATTRACT wg NICE 2016 - średnia dla MIG i ERT	wartości z BC +20% (założenie arbitralne)	6.1.7
SA 9	Koszty*	wartości średnie ustalone w oparciu o różne źródła i badanie ankietowe	wartości z BC -20% (założenie arbitralne)	6.1.9.4, 6.1.9.5, 6.1.9.6
SA 10	Koszty*	wartości średnie ustalone w oparciu o różne źródła i badanie ankietowe	wartości z BC +20% (założenie arbitralne)	6.1.9.4, 6.1.9.5, 6.1.9.6
SA 11	Koszt badania poziomu lyso Gb3	nieuwzględniony	Uwzględniony (dane Wnioskodawcy)	6.1.9.4
SA 12	Przerywanie leczenia MIG i ETZ	0% (założenie, NICE 2016)	0,05% (założenie, NICE 2016)	6.1.6
SA 13	Przejścia pomiędzy stanami	wartości średnie z Rombach 2013 skorygowane	wartości średnie z Rombach 2013	6.1.5

* poza kosztami nabycia i podania MIG i ETZ.

6.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw (na podstawie 95% przedziału ufności lub błędu standardowego) w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji; symulacje typu *Monte Carlo Markov Chain*).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu).

Podsumowanie rozkładów zastosowanych w PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Zgodnie z oceną raportu złożonego do NICE kod makra PSA był odpowiedni i poprawny, a przyjęte rozkłady dla zmiennych właściwe (NICE 2016).

Tab. 32. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA (NICE 2016).

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu	beta	95%CI ze źródła danych
Prawdopodobieństwo ZN	beta	limity górny i dolny przedziału ufności 95% przyjęto jako +/- 20% średniej
Koszty (poza kosztem nabycia MIG)	lognormalny	limity górny i dolny przedziału ufności 95% przyjęto jako +/- 20% średniej
Użyteczności stanów zdrowia	beta	95%CI ze źródła danych
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	beta	95%CI ze źródła danych (z wyjątkiem grypy, dla której limity górny i dolny przedziału ufności 95% przyjęto jako +/- 20% średniej)
Czas trwania zdarzeń niepożądanych	lognormalny	limity górny i dolny przedziału ufności 95% przyjęto jako +/- 20% średniej

6.3 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Analiza kosztów-użyteczności (MIG vs PLA)

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012), w niniejszej analizie oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **134 514 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS 2017). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Analiza minimalizacji kosztów (MIG vs ETZ)

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić:

- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero;
- w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której współczynnik kosztów-użyteczności (CUR) dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego z CUR dla komparatorów.

Wyniki analizy progowej przedstawiono razem z pozostałymi wynikami analizy w rozdz. 7.

6.4 Walidacja modelu

Poniżej opisano ocenę wewnętrznej spójności (poprawność kodowania i użytych konstrukcji; walidacja wewnętrzna) oraz zewnętrznej spójności (porównanie z danymi zewnętrznymi; walidacja zewnętrzna) modelu.

Walidacja wewnętrzna

Wewnętrzna spójność modelu została sprawdzona pod kątem poprawności technicznej w przeglądzie wewnętrznym i zewnętrznym. Nie przeprowadzono innych ocen spójności modelu. Ponadto ERG (ang. *Evidence Review Group*) przeprowadziło ocenę modelu - sprawdziło poprawność kodowania oraz czy makra napisane w języku VBA (ang. *Visual Basic for Applications*) działają poprawnie, a także upewniło się, że parametry są zgodne z ich źródłami, a wyniki analiz wrażliwości są powtarzalne i poprawne; NICE 2016).

Walidacja zewnętrzna

Model oparto na innym modelu (Rombach 2013), w związku z czym należy przeprowadzić z nim porównanie w ramach walidacji zewnętrznej oraz porównanie wyników tych modeli z danymi z innych źródeł. Walidacja zewnętrzna oraz trafność fasadowa były przedmiotem analizy ERG (NICE 2016).

Porównywanie końcowych wyników (koszty, lata życia i QALY) ramion ERT w modelu Rombach 2013 i modelu Wnioskodawcy nie jest możliwe, ponieważ do modelu Rombach 2013 chorzy wchodzi od momentu urodzenia, a do modelu Wnioskodawcy w późniejszym wieku (patrz rozdz. 6.1.3; w modelu złożonym do NICE od 48 r.ż.). Ponadto w analizie Rombach 2013 nie podano wyników w postaci oczekiwanej długości życia ani LYG. Różnice te oznaczają, że niemożliwe jest wyodrębnienie porównywalnych wyników końcowych z modeli, nawet jeśli ostateczny wiek pacjentów jest taki sam i uwzględnione zostaną te same stopy dyskontowe (NICE 2016). Poniżej porównano jedynie strukturę modeli.

Struktura modelu różni się od struktury w Rombach 2013 tym, że stan objawy z analizy Rombach 2013 został zamieniony na CEFD w celu reprezentowania pacjentów z objawami choroby Fabry'ego, którzy nie przeszli jeszcze do stanu ESRD, powikłań sercowych lub udaru. Z kolei stan akroparestezji został nazwany stanem ból dla uproszczenia, a stan zdarzenie mózgowo-naczyniowe (ang. *cerebrovascular accident*) udarem. Inną różnicą w stosunku do

Rombach 2013 jest to, że w niniejszym modelu nie może nastąpić regresja choroby (tj. przejścia wstecz), podczas gdy w Rombach 2013 w modelu możliwe było po transplantacji nerki przejście z ESRD do stanu CEFD. Również w przeciwieństwie do Rombach 2013 nie stwierdza się bezobjawowego stanu zdrowia, ponieważ modelowana kohorta została zdiagnozowana i zostało u niej rozpoczęte leczenie (u chorych bezobjawowych brak jest leczenia). Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w modelu w niniejszej analizie stanowią wartości skorygowane z analizy Rombach 2013 (patrz rozdz. 6.1.5). Wartości użyteczności w oryginalnym modelu złożonym do NICE (NICE 2016) przypisano na podstawie analizy ekonomicznej Rombach 2013, jednakże w związku z tym, że w analizie Rombach 2013 użyteczności nie są różnicowane według typu powikłania, w niniejszej analizie przyjęto wartości użyteczności na podstawie niedawno opublikowanej analizy Arends 2018. Stany zdrowia uwzględnione w publikacji Arends 2018 pokrywają stany zdrowia uwzględnione w modelu, a średnie wartości użyteczności z analizy Rombach 2013 mieszczą się w zakresie zmienności wartości użyteczności z publikacji Arends 2018.

Oczekiwana długość życia w modelu (przy założeniu braku dyskontowania) wynosi 74,1 lat dla chorych leczonych aktywnie i 57,1 lat dla chorych nieleczonych (tj. w ramieniu placebo) w analizie podstawowej dla CUA (w modelu 50% chorych to kobiety). Wartości te są mniejsze niż dla populacji ogólnej - zgodnie z danymi GUS przeciętne dalsze trwanie życia w 2017 r. dla nowonarodzonych osób płci męskiej wyniosło 74,0 lata, a dla płci żeńskiej 81,8 lat (GUS 2017). Zgodnie z danymi z rejestru Fabry'ego oczekiwana długość życia pacjentów z chorobą Fabry'ego wyniosła 58,2 lat dla mężczyzn i 75,4 lat dla kobiet, również mniej niż w populacji ogólnej (odpowiednio 74,8 i 80,1 lat w ogólnej populacji USA; Waldek 2009). Zatem zgodnie z rejestrem Fabry'ego osoby z tą chorobą żyją średnio 66,8 lat - wartość ta znajduje się pomiędzy wartością dla nieleczonych i wartością dla leczonych oszacowanymi w niniejszym modelu. Wydaje się to słuszne, w związku z tym iż do rejestru Fabry'ego włączano chorych niezależnie od leczenia aktywnego bądź jego braku (Waldek 2009).

Wpływ ewentualnych różnic w demografii chorych (wiek, rozkład powikłań w momencie wejścia do modelu) na wyniki modelu analizowano w ramach analizy wrażliwości (patrz rozdz. 6.2).

6.4.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla migalastatu

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzona przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla migalastatu (w porównaniu z placebo lub z ERT).

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 11.1).

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, tj. brakiem aktywnego leczenia oraz enzymatyczną terapią zastępczą (agalzydaza α i agalzydaza B);

- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności, analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów-konsekwencji dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, tj. brakiem aktywnego leczenia oraz enzymatyczną terapią zastępczą (agalzydaza α i agalzydaza β);
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. **Do 20 sierpnia 2018 r. zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną dla migalastatu w analizowanej populacji chorych (NICE 2016).**

Wykorzystany w niniejszej analizie model ekonomiczny jest zaktualizowaną (przede wszystkim dodanie porównania z PLA) i zaadaptowaną do warunków polskich wersją modelu zweryfikowanego przez Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*, NICE; NICE 2016). W związku z tym modele te mają taką samą strukturę (opartą na Rombach 2013), jednakże różnią się częściowo pod względem danych wejściowych.

Podstawową różnicą nie pozwalającą na porównanie wyników między przeprowadzonymi analizami jest to, iż w analizie złożonej do NICE przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla migalastatu w porównaniu z ETZ (brak porównania MG z PLA), podczas gdy w niniejszej analizie przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla migalastatu w porównaniu z placebo oraz analizę minimalizacji kosztów dla migalastatu w porównaniu z ETZ. Poniżej porównano jedynie dane wejściowe do obu modeli.

W niniejszej analizie przyjęto odmienne wartości użyteczności stanów zdrowia niż w analizie złożonej do NICE (patrz rozdz. 6.1.8). Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu są zbliżone (oparte w obu analizach na Rombach 2013), jednak w niniejszej analizie zostały one skorygowane (patrz rozdz. 6.1.5). Takie same w obu modelach są: wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych i czas trwania zdarzeń niepożądanych. W przeciwieństwie do niniejszej analizy w analizie złożonej do NICE uwzględniono utratę użyteczności w związku z drogą podania ETZ oraz założono odmienne odsetki przerywania leczenia dla MG i ETZ, ponadto przyjęto inną stopę dyskontową na koszty (3,5%), inny udział agalzydazy alfa i beta, inne wartości kosztów (w tym założono część podań ETZ w warunkach domowych), inne wartości dla umieralności ogólnej.

Wyniki analizy złożonej do NICE zebrano w poniższej tabeli.

Tab. 33. Wyniki analizy opłacalności stosowania migalastatu w porównaniu z ETZ złożonej do NICE (NICE 2016).

Parametr	Migalastat	ETZ	Różnica
QALY	14,33	13,36	0,98
LYG	19,00	19,00	0,00
Koszty całkowite, GBP	4 024 050	2 755 377	1 268 674

6.4.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego przedstawiono w aneksie (patrz rozdz. 11.2).

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z chorobą Fabry'ego;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu opisanych w rozdz. 6.1.1 oraz wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w modelu;
- badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia lub brak wartości utraty użyteczności z powodu uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- podana jedynie użyteczność bazowa w chorobie Fabry'ego;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 20 sierpnia 2018 r. zidentyfikowano 22 badania, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Dodatkowo do analizy włączono 3 publikacje.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opublikowane pełnotekstowo badania opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z chorobą Fabry'ego. Wyniki włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

W analizie podstawowej użyteczności stanów zdrowia przyjęto zgodnie z wynikami badania Arends 2018 (Arends 2018; patrz rozdz. 6.1.8).

Tab. 34. Wyniki z włączonych w ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego.

Badanie	Charakterystyka	Kwestionariusz	Wartości użyteczności analizowanych stanów zdrowia, średnia (95%CI)
Arends 2018	Wieloośrodkowe badanie kohortowe oceniające jakość życia u pacjentów z chorobą Fabry'ego, N=286, 2 ośrodki w UK	EQ-5D	Ból: 0,725 (0,63; 0,82) CEFD: 0,783 (0,75; 0,81) ESRD: 0,828 (0,67; 0,99) Udar: 0,705 (0,60; 0,81) Powikłania sercowe: 0,732 (0,67; 0,80) Kilka powikłań: 0,530 (0,42; 0,64)
Rombach 2013	Analiza kosztów efektywności dla enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z chorobą Fabry'ego	EQ-5D	CEFD: 0,762 (0,699; 0,822) Pojedyncze powikłanie: 0,744 (0,658; 0,821) Kilka powikłań: 0,584 (0,378; 0,790)

7 Wyniki

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania migalastatu w porównaniu z placebo (patrz rozdz. 7.1) lub enzymatyczną terapią zastępczą (patrz rozdz. 7.2).

7.1 Migalastat vs placebo (CUA)

Prezentowano wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.2) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.3).

W wariantach podstawowych przedstawiono wyniki analizy z perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono w ramach analizy wrażliwości (SA 2).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu migalastatu w porównaniu z placebo.

7.1.1 Analiza podstawowa

Tab. 35. Czas do pojawienia się określonych stanów zdrowia zgodnie z przewidywaniami w modelu, lata.

Czas w latach od początku analizy do:	Migalastat	Place bo	MIG vs PLA
pojawienia się objawów innych niż ból	■	■	■
pierwszego powikłania	■	■	■

* tj. przejścia do stanu CEFD.

Tab. 39. MIG vs PLA (CUA): wyniki analizy podstawowej - podsumowanie.

	Migalastat	Place bo	MIG vs PLA
QALY	████	████	████
LYG	████	████	████
koszty całkowite, PLN	████████	████████	████████
ICUR, PLN/QALY			████████
ICER, PLN/LYG			████████

7.1.1.1 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

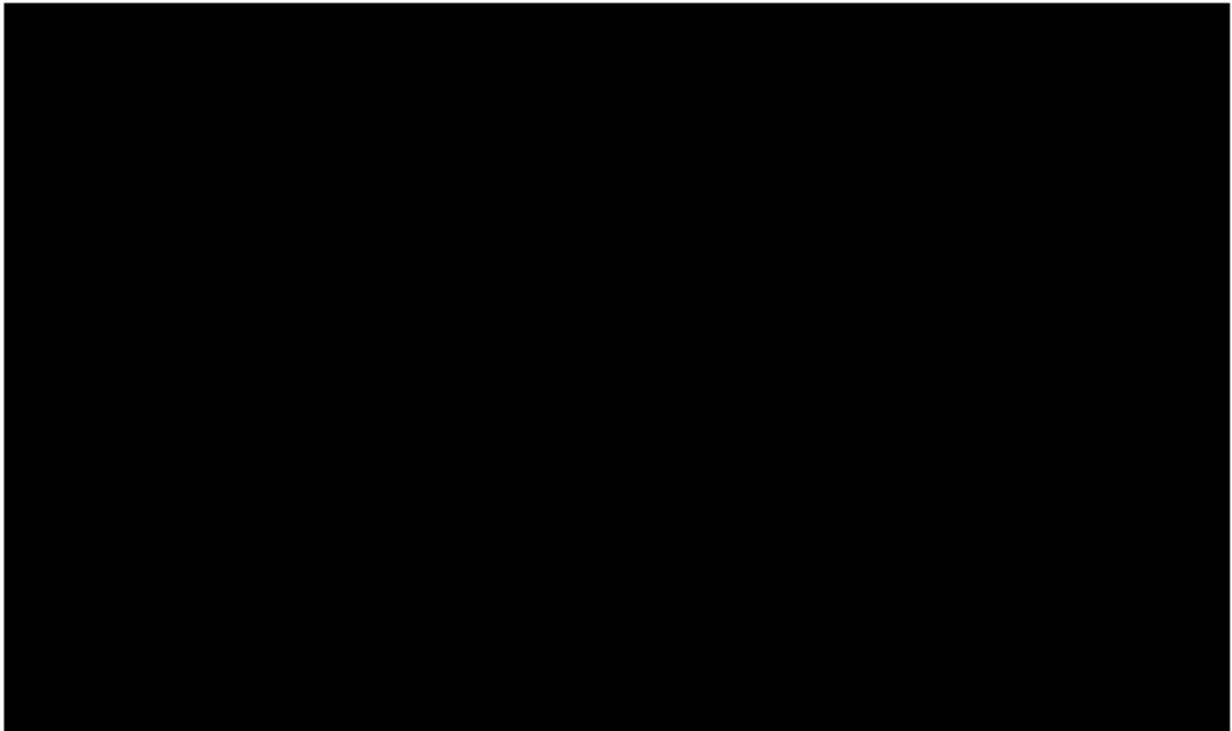
W poniższej tabeli zebrano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (średnią wraz z zakresem zmienności) a na Ryc. 2 i Ryc. 3 przedstawiono odpowiednio wykres typu *scatter plot* dla ICUR i ICER.

Na poniższych wykresach typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY lub LYG). Wyniki analizy mieszczą się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania migalastatu w porównaniu z brakiem leczenia.

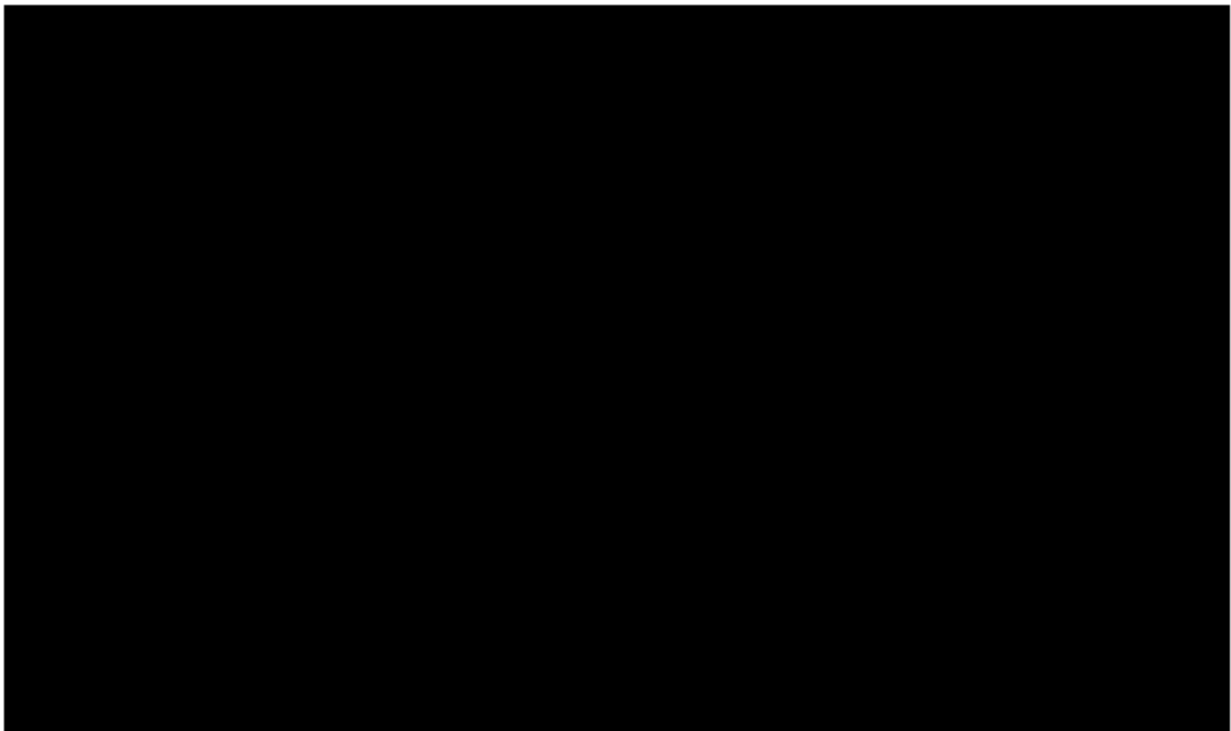
Tab. 40. MIG vs PLA (CUA): wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - średnia i zakres zmienności wyników.

	Migalastat	Place bo	MIG vs PLA
Koszty, PLN			
Średnia	████████	████████	████████
Dolna granica (2,5 th percentyl)	████████	████████	████████
Górna granica (97,5 th percentyl)	████████	████████	████████
QALY			
Średnia	████	████	████
Dolna granica (2,5 th percentyl)	████	████	████
Górna granica (97,5 th percentyl)	████	████	████
LYG			
Średnia	████	████	████
Dolna granica (2,5 th percentyl)	████	████	████
Górna granica (97,5 th percentyl)	████	████	████
ICUR			
Średnia			████████
Dolna granica (2,5 th percentyl)			████████
Górna granica (97,5 th percentyl)			████████
ICER			
Średnia			████████
Dolna granica (2,5 th percentyl)			████████
Górna granica (97,5 th percentyl)			████████

Ryc. 2. MIG vs PLA (CUA): wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICUR, PLN/QALY.



Ryc. 3. MIG vs PLA (CUA): wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu *scatter plot* dla ICER, PLN/LYG.



7.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.2.1.

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-żyteczności/ kosztów-efektywności mają:

[REDACTED]

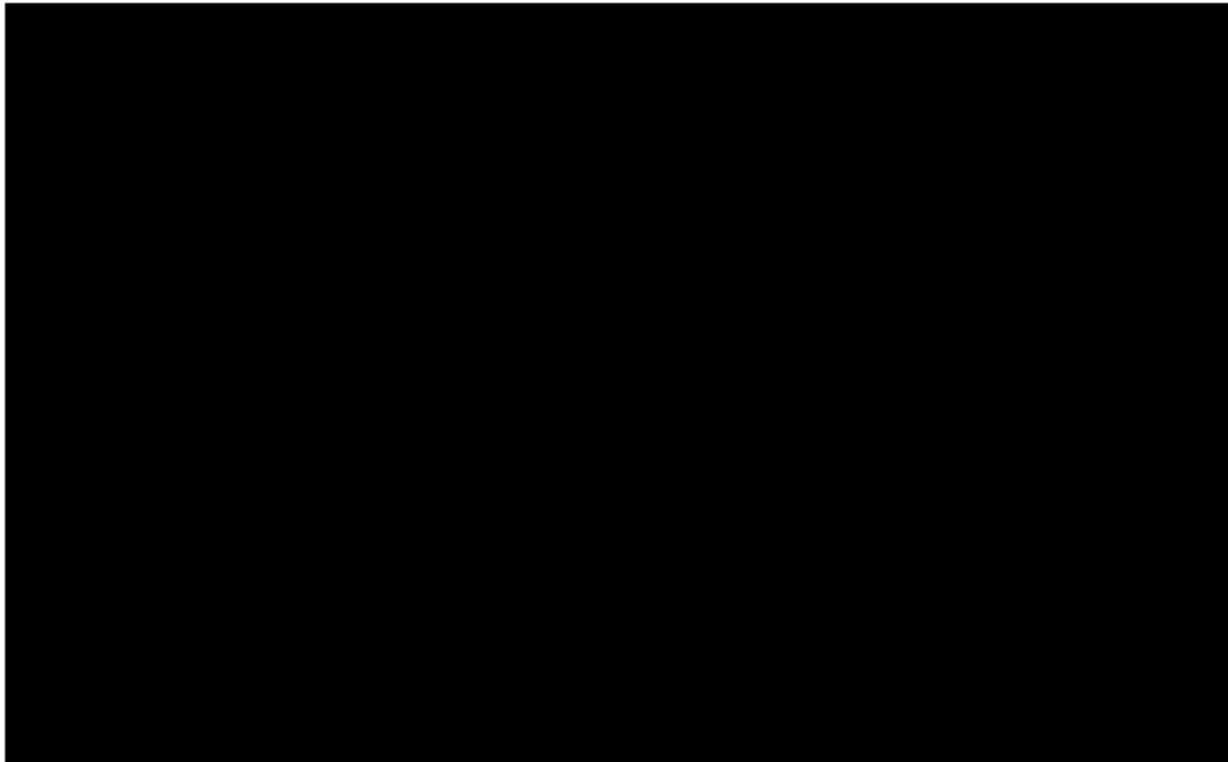
Z mniejszym wpływem (5-10%) na ICUR/ICER związane są:

[REDACTED]

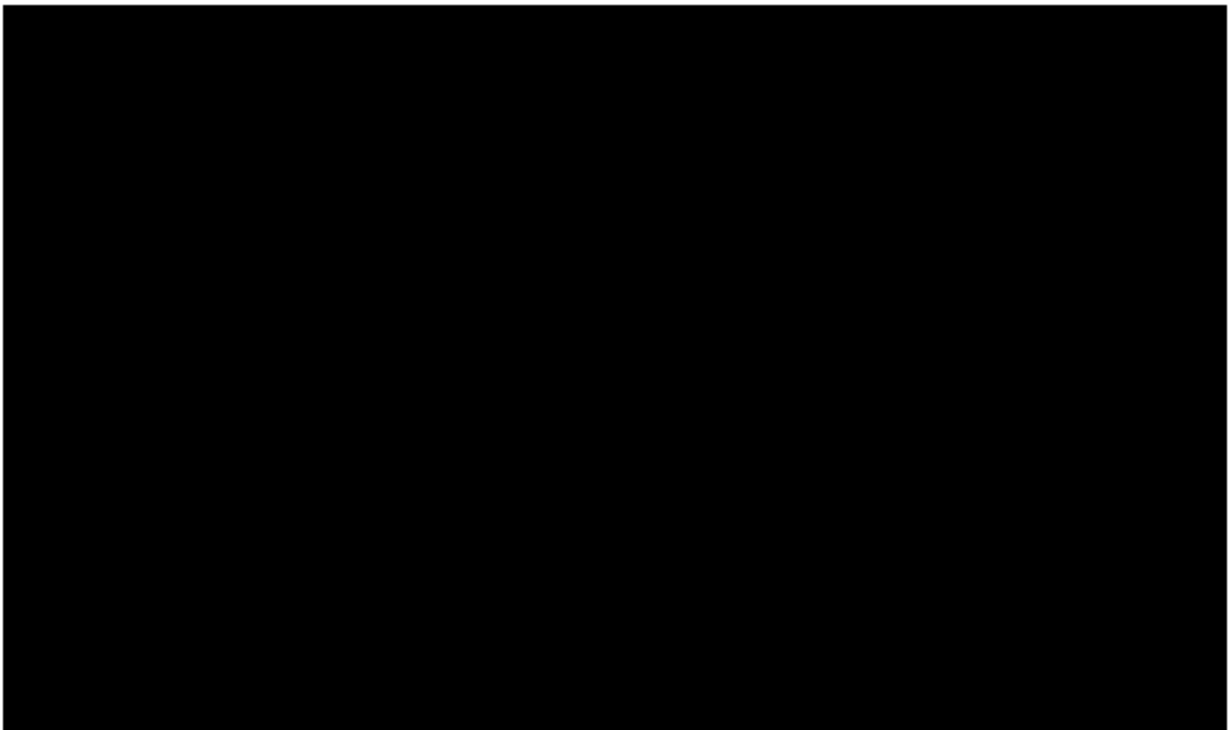
Przyjęcie rozkładu pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu w oparciu o opinię eksperta (SA 4) powoduje wzrost ICUR/ICER o [REDACTED] w odniesieniu do BC.

Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości, w tym scenariusz SA 2 (tj. przyjęcie perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) mają znikomy wpływ (zmiana ICUR/ICER o <1% w porównaniu do BC) lub nie wpływają w ogóle na wyniki analizy.

Ryc. 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - zmiana ICUR w odniesieniu do BC, %.



Ryc. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - zmiana ICER w odniesieniu do BC, %.*



* na wykresie pominięto scenariusze nie wpływające na ICER: SA 12, SA 17, SA 14, SA 8, SA 7, SA 15, SA 16, SA 13.

Tab. 41. MIG vs PLA (CUA): wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Porównanie	Migalastat			Place bo			MIG vs PLA					
	Koszty całkowite , PLN	LYG	QALY	Koszty całkowite , PLN	LYG	QALY	Δ kosztów , PLN	Δ LYG	Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG	
BC												
SA 1												
SA 2												
SA 3												
SA 4												
SA 5												
SA 6												
SA 7												
SA 8												
SA 9												
SA 10												
SA 11												
SA 12												
SA 13												
SA 14												
SA 15												
SA 16												
SA 17												
SA 18												
SA 19												

7.1.3 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie migalastatu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 134 514 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca). Wyniki dla analizy podstawowej opisano poniżej.

Tab. 42. MIG vs PLA (CUA): wyniki analizy progowej.

Porównanie	Cena progowa	Zmiana w odniesieniu do ceny wnioskowanej*, %
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
SA 10		
SA 11		
SA 12		
SA 13		
SA 14		
SA 15		
SA 16		
SA 17		
SA 18		
SA 19		

7.2 Migalastat vs enzymatyczna terapia zastępcza (CMA)

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.2) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.3).

Tab. 44. MIG vs ETZ (CMA): wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Porównanie	MIG, koszty całkowite, PLN	ETZ, koszty całkowite, PLN	MIG vs ETZ, koszty całkowite, PLN
BC			
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 5			
SA 6			
SA 7			
SA 8			
SA 9			
SA 10			
SA 11			
SA 12			
SA 13			

7.2.2 Analiza progowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci ceny progowej, tj. ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy których różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (MIG) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (ETZ) jest równa zero przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 45. MIG vs PLA (CUA): wyniki analizy progowej.

Porównanie	MIG vs ETZ, koszty całkowite, PLN	Cena progowa, PLN/o pak. MIG*
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
SA 10		
SA 11		
SA 12		
SA 13		

7.2.3 Analiza ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

Wyniki analizy ilorazu kosztu i wyników zdrowotnych (analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) w postaci współczynnika kosztów-użyteczności (CUR) dla obu analizowanych terapii (MIG i ETZ) oraz cenę zbytu netto MIG, przy której CUR dla MIG nie jest wyższy od CUR dla ETZ przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 46. MIG vs ETZ (CMA): wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.

Porównanie	Migalastat			ETZ			MIG
	Koszty całkowite , PLN	Wyniki zdrowotne , QALY	CUR, PLN/QALY	Koszty całkowite , PLN	Wyniki zdrowotne , QALY	CUR, PLN/QALY	Cena progowa, PLN*
BC							
SA 1							
SA 2							
SA 3							
SA 4							
SA 5							
SA 6							
SA 7							
SA 8							
SA 9							
SA 10							
SA 11							
SA 12							
SA 13							

8 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania migalastatu (Galafold®; MIG) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami. W Polsce w analizowanym wskazaniu nie jest refundowana żadna substancja czynna, stąd podstawowy komparator w analizie stanowi brak aktywnego leczenia (tj. placebo). Z uwagi na dostęp do enzymatycznej terapii zastępczej dla części chorych w Polsce w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta ETZ uwzględniono w analizie jako komparator dodatkowy. W celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Zlecenie MZ nr 156/2018)⁴ założono finansowanie ETZ w ramach programu lekowego leczenia choroby Fabry'ego, a koszty nabycia ETZ przyjęto na podstawie opublikowanych cen z kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski.

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z brakiem aktywnego leczenia zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania migalastatu w porównaniu z placebo. Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania migalastatu w porównaniu z ETZ.

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Amicus Therapeutics zweryfikowany przez NICE. Dostarczony model został zaktualizowany (dodanie ramienia placebo) i zaadaptowany do warunków polskich (umierność ogólna, dane kosztowe). W analizie minimalizacji kosztów zastosowano ten sam model co w analizie kosztów-użyteczności, przystosowując go do założeń wykorzystywanych w analizie minimalizacji kosztów dla porównania MIG z ETZ. Należy mieć na uwadze, że model ekonomiczny stanowi uproszczoną wersję przebiegu choroby, w związku z czym przyjęto pewne założenia, jak np., że dane wejściowe dla mężczyzn odpowiadają pacjentom z klasyczną postacią choroby Fabry'ego a dane wejściowe dla kobiet odpowiadają pacjentom z późną postacią choroby Fabry'ego.

Struktura wykorzystanego w analizie opiera się na uprzednio recenzowanym, opublikowanym modelu i została zatwierdzona przez ekspertów. Prawdopodobieństwa przejść w modelu bazują na modelu stworzonym w ramach opublikowanej analizy. Analiza ta dotyczy opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego i została stworzona na potrzeby oceny ETZ jako terapii sieroczej w Holandii (Rombach 2013). Ograniczeniem przyjętej struktury jest brak rozróżnienia prawdopodobieństw przejść z 2 lub 3 powikłań do stanu zgon (w związku z małą liczbą chorych w rejestrze, na podstawie którego uzyskano wyniki). W Rombach 2013 oparto analizę dla chorych nieleczonych o okres sprzed

⁴ W przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

wprowadzenia do leczenia ETZ, a dla chorych leczonych z okresu po wprowadzeniu ETZ - okresy te różnią się pod względem diagnozy i opieki nad pacjentem z chorobą Fabry'ego. W związku z tym wartości prawdopodobieństw przejść w niniejszej analizie skorygowano o stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych oszacowany na podstawie różnicy długości życia w grupie leczonych i nieleczonych wg danych literaturowych.

Dane na temat demografii chorych oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu oparto o dane z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, tj. FACETS (badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MIG z PLA) lub ATTRACT (badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo MIG z ETZ). W związku ze specyfiką choroby Fabry'ego liczebność chorych w tych badaniach była niewielka, w efekcie zdarzenia niepożądane uwzględnione w modelu występowały u kilku osób w poszczególnych ramionach badań. Co więcej, w przypadku badania FACETS ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji wszystkich randomizowanych pacjentów - chorzy z mutacją wrażliwą na działanie migalastatu stanowią 75% całkowitej populacji badania FACETS; Germain 2016). W związku z brakiem danych na temat rozkładu pomiędzy stanami zdrowia w badaniu FACETS, dla porównania migalastatu z placebo przyjęto wartości z badania ATTRACT, jak dla porównania migalastatu z ETZ i przeprowadzono analizę wrażliwości dla tego parametru (poprzez przyjęcie danych z rejestru pacjentów z chorobą Fabry'ego oraz danych wg eksperta klinicznego z Polski).

Założono 50% udział kobiet w modelu, co zostało poparte opinią eksperta klinicznego oraz danymi literaturowymi (patrz rozdz. 6.1.3).

W modelu założono brak przerywania leczenia migalastatem w związku z wynikami badań klinicznych oraz konserwatywnie brak przerywania leczenia ETZ (pomimo odmiennych form podania leku, tj. doustnej i dożylniej; nieróżnicowanie odsetka przerywania leczenia dla obu terapii sugeruje również NICE; NICE 2016).

Użyteczności stanów zdrowia przyjęto według publikacji Arends 2018 (która objęła ocenę użyteczności stanów zdrowia analizowanych w zastosowanym modelu u pacjentów z chorobą Fabry'ego w badaniu obserwacyjnym), a utratę użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych według danych literaturowych (głównie publikacji Sullivan 2011, z wyjątkiem jednego zdarzenia niepożądanego opartego na innych danych literaturowych - zdarzenie to uwzględnione jest tylko w porównaniu z ETZ, a więc nie wpływa na wyniki analizy minimalizacji kosztów w postaci różnicy kosztów całkowitych pomiędzy terapiami). Czas trwania zdarzeń niepożądanych opiera się na założeniach oraz na publikacji Parshall 2001.

Umieralność ogólna bazuje na danych Głównego Urzędu Statystycznego za 2017 rok, a więc na najnowszych opublikowanych polskich tablicach trwania życia.

Do szacowania średniego kosztu ETZ przyjęto obecny udział agalzydazy alfa i beta na rynku polskim wskazany przez eksperta.

Do oszacowania zużycia zasobów w warunkach polskich kosztów przyjęto założenia z oryginalnego modelu zweryfikowane przez eksperta z Polski lub założenia specyficzne dla Polski. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich. Zgodnie z opublikowaną analizą opłacalności kosztowej stosowania enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego uwzględnienie kosztów pośrednich w związku z utratą produktywności przez chorych wpływa marginalnie na ICER (Rombach 2013).

Koszty podania MIG i ETZ przypisano na podstawie Zarządzenia Nr 75/2018/DGL, koszty standardowego monitorowania - na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ i wartości kontraktów zawieranych przez NFZ (założono, że koszty monitorowania w ramach programu leczenia pacjentów z chorobą Fabry'ego będą zbliżone do kosztów monitorowania leczenia choroby Pompego i Gaucher'a; a zużycie zasobów w Polsce w ramach monitorowania poza programem przyjęto wg opinii eksperta), koszty leczenia objawów/powikłań - na podstawie analizy ekonomicznej dla dulaglutynu [Zlecenie MZ nr 078/2017], Zarządzeń Prezesa NFZ i statystyk JGP, a koszty leczenia zdarzeń niepożądanych - według Indeksu Leków MP, Obwieszczenia MZ i komunikatów sprzedażowych DGL.

Należy zauważyć, że przyjęcie konserwatywnego podejścia o braku różnic klinicznych pomiędzy migalastatem i ETZ skutkuje brakiem uwzględnienia w analizie dodatkowych korzyści z leczenia migalastatem, takich jak poprawa jakości życia związanego z przyjmowaniem leku doustnie zamiast dożyłnej terapii dożyłnej. Leczenie ETZ najprawdopodobniej może być związane z pogorszeniem jakości życia chorych w związku z utratą użyteczności wskutek podania w formie wlewu dożyłnego (zgodnie z wynikiem badania metodą wyboru warunkowego, w odniesieniu do wartości przejścia na terapię doustną, przeprowadzonego na próbie 506 osób z populacji ogólnej UK, podanie w postaci infuzji dożyłnej związane było z utratą użyteczności na poziomie - 0,053 w przypadku podania leku przez chorego oraz -0,050 w przypadku podania leku przez pielęgniarkę - wyniki te wskazują na preferowanie przez chorych podania doustnego; NICE 2016; w przypadku uwzględnienia tych wartości w analizie [redacted]

[redacted], jak również w związku z utratą użyteczności w następstwie wystąpienia reakcji związanych z infuzją (brak danych; do reakcji związanych z infuzją należą gorączka, dreszcze, wzdęcia, zaczerwienienie, zmęczenie, bóle głowy, nudności i niestrawność; Gemain 2010, ChPL agalazydaza α , ChPL agalazydaza β). Brak utraty użyteczności związany z podaniem ERT jest konserwatywnym założeniem analizy i powoduje, że użyteczność (uwzględniona do szacowania współczynników kosztów-użyteczności w analizie minimalizacji kosztów) w ramieniu ERT może być inna niż w ramieniu MIG (tj. przeszacowana w ramieniu ERT).

Co więcej, podczas leczenia ETZ mogą pojawić się przeciwciała neutralizujące, które, jak wykazano, zmniejszają skuteczność ERT (Lenders 2018). Ponadto, zgodnie z wynikami badania ATTRACT u chorych, którzy zmienili leczenie z ETZ na migalastat, wskaźnik masy lewej komory serca (ang. *left ventricular mass index*, LVM) istotnie zmniejszył się w odniesieniu do wartości początkowej w ramieniu migalastatu, podczas gdy nie zaobserwowano znaczącej zmiany u tych pacjentów, którzy pozostali na ETZ (Hughes 2017). Rozwój hipertrofii jest ważnym czynnikiem ryzyka powikłań sercowych, które są główną przyczyną zgonów u pacjentów z chorobą Fabry'ego, pomimo leczenia ETZ. Biorąc pod uwagę główną rolę hipertrofii w kardiomiopatii w przebiegu choroby Fabry'ego i jej wartość prognostyczną jako czynnika ryzyka dla wczesnej umieralności, obniżenie LVM jest ważną miarą ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą Fabry'ego (Wanner 2018). W przypadku porównania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą wykazano istotną statystycznie przewagę migalastatu w zakresie zwiększenia aktywności α -galaktozydazy A w jednojądrowych komórkach krwi po 18 miesiącach w stosunku do wartości początkowych. Wynik tego punktu końcowego potwierdza mechanizm działania migalastatu, który przywraca aktywność α -galaktozydazy A, prowadząc do katabolizmu GL-3 i

powiązanych substratów (MIG ChPL). Ponadto, w badaniu ATTRACT odsetek pacjentów ze zdarzeniem nerkowym, sercowym lub naczyniowo-mózgowym w ciągu 18 miesięcy był numerycznie mniejszy w grupie migalastatu niż w grupie enzymatycznej terapii zastępczej (29% vs 44%), jednak nie uzyskał istotności statystycznej. Podobne wyniki osiągnięto analizując oddzielnie zdarzenia nerkowe, sercowe oraz naczyniowo-mózgowe. Częstość występowania tych zdarzeń u pacjentów leczonych migalastatem w fazie przedłużonego badania (30 miesięcy) była podobna do tej obserwowanej w pierwszym etapie badania i wynosiła 32% (patrz Analiza kliniczna).

Podsumowując, migalastat jako leczenie doustne, oferuje wygodniejszą formę podania leku w porównaniu z ETZ, co pozwoli uniknąć utraty produktywności w związku z wlewami dożylnymi ETZ oraz reakcji związanych z infuzją i rozwoju przeciwciał neutralizujących (Parini 2010).

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności dla porównania migalastatu z placebo, migalastat wydłuża okres bez objawów i powikłań choroby - czas do wystąpienia objawów CEFD i pierwszego powikłania (sercowego, udaru lub ESRD) jest dłuższy w grupie chorych leczonych migalastatem niż w ramieniu placebo. Przy przyjętych założeniach u [REDACTED] pacjentów przyjmujących migalastat wystąpi odpowiednio powikłanie sercowe, udar i ESRD w okresie modelowania (tj. od momentu wejścia do modelu/rozpoczęcia leczenia do momentu zgonu). Wartości te są [REDACTED] niż w ramieniu placebo, jednakże należy zauważyć, że w związku z mniejszymi prawdopodobieństwami przejść do stanów poszczególnych powikłań w modelu dla chorych leczonych niż dla chorych nieleczonych, różnica ta wynika z dłuższego przeżycia chorych leczonych od chorych nieleczonych. Leczenie z zastosowaniem migalastatu w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego prowadzi do [REDACTED]

[REDACTED] ogólnie przyjętego w Polsce progu opłacalności. Jednakże należy zauważyć, że wyniki te dotyczą porównania z brakiem aktywnego leczenia, a więc pozwalają chorym obecnie nieleczonym na osiągnięcie bezpośrednich efektów terapeutycznych, przedłużenie życia i jego jakości.

Co więcej, prezentowane wyniki analizy ekonomicznej powinny być interpretowane przez pryzmat specyfiki choroby Fabry'ego jako choroby sieroczej, dla której uzyskanie kosztowej efektywności nie powinno być priorytetem przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych. W przypadku chorób sierocych kosztowa efektywność często nie jest spełniona i nie jest rygorystycznym wymogiem. Leki sieroce często są refundowane pomimo inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającego znacznie próg opłacalności kosztowej, m.in. na liście refundacyjnej dostępny jest lek ekulizumab (Soliris®) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS, ICUR= 2 639 754 PLN/QALY) oraz w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH, ICUR=2 852 849 PLN/QALY; Zlecenia MZ, Obwieszczenie MZ).

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do niepewnych parametrów wykazała umiarkowaną stabilność wyników. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności/ kosztów-efektywności mają: [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]). Z mniejszym wpływem (5-10%) na ICUR/ICER związane są: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości, w tym scenariusz SA 2 (tj. przyjęcie perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) mają znikomy wpływ (zmiana ICUR/ICER o <1% w porównaniu do BC) lub nie wpływają w ogóle na wyniki analizy.

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów dla porównania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą koszty całkowite wprowadzenia leczenia migalastatem w ramach programu lekowego wiązałyby się z kosztem dla NFZ równym [REDACTED] w horyzoncie rocznym. Stosowanie migalastatu związane jest z kosztem [REDACTED] w porównaniu do kosztu ETZ w horyzoncie rocznym (przy założeniu, że obie terapie będą stosowane w ramach programu lekowego). Na różnicę w kosztach stosowania analizowanych terapii mają wpływ koszt nabycia leków (przy średniej masie ciała przyjętej w analizie podstawowej na [REDACTED] koszt nabycia MIG jest [REDACTED]) i koszt podania leków (w związku z podaniem doustnym migalastatu w porównaniu z podaniem w postaci wlewu dożylnego ETZ koszt podania MIG jest [REDACTED] w horyzoncie rocznym). Pozostałe koszty (tj. koszty standardowego powikłania, koszty leczenia objawów/powikłań oraz zdarzeń niepożądanych) nie różnicują kosztów pomiędzy analizowanymi terapiami. Należy zaznaczyć, że w przypadku porównania MIG z ETZ istnieją dodatkowe korzyści nieuwzględnione w niniejszej analizie, jak poprawa jakości życia związana z przyjmowaniem leku doustnie zamiast dożywotniej terapii dożylniej.

Zgodnie z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości na wyniki analizy minimalizacji kosztów w związku z przyjęciem takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii wpływ ma jedynie średnia masa ciała chorych, która wpływa na zużycie ETZ (tj. na koszty nabycia ETZ). Przyjęcie masy ciała zróżnicowanej w zależności od wieku i płci wg *Health Survey for England 2014* (NICE 2016; SA 2) [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED] w porównaniu do kosztu stosowania ETZ w horyzoncie rocznym. Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości, w tym scenariusz SA 1 (tj. przyjęcie perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) nie wpływają na wyniki analizy.

9 Wyniki końcowe

Analiza kosztów-użyteczności - porównanie migalastatu z placebo: podsumowanie głównych wyników:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności/ kosztów-efektywności mają:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza minimalizacji kosztów - porównanie migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą: podsumowanie głównych wyników:

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości:

[Redacted text block]

10 Wnioski

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania migalastatu (Galafold®; MIG) w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Fabry'ego (ICD-10 E75.21) z wrażliwą mutacją, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami, tj. brakiem aktywnego leczenia (tj. placebo; komparator główny) oraz enzymatyczną terapią zastępczą (agalzydaza α i agalzydaza β ; komparator dodatkowy).

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią pacjenci z chorobą Fabry'ego spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Wg wytycznych praktyki klinicznej, złotym standardem w leczeniu choroby Fabry'ego jest enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) przy użyciu agalzydazy α i agalzydazy β . Oprócz ww. substancji, jedyną technologią zatwierdzoną w leczeniu choroby Fabry'ego jest migalastat.

Z uwagi na brak refundowanej substancji w analizowanym wskazaniu, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla migalastatu w leczeniu choroby Fabry'ego są naturalny przebieg choroby (brak aktywnego leczenia przyczynowego; komparator podstawowy) oraz enzymatyczna terapia zastępcza w postaci agalzydazy α i agalzydazy β (z uwagi na dostęp chorych w ramach leczenia charytatywnego na koszt producenta) - komparator dodatkowy.

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z brakiem aktywnego leczenia zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania migalastatu w porównaniu z placebo.

Dla porównania opłacalności stosowania migalastatu z enzymatyczną terapią zastępczą zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na co najmniej podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania migalastatu w porównaniu z ETZ.

Pomimo tego iż enzymatyczna terapia zastępcza (agalzydaza α i agalzydaza β) nie jest obecnie refundowana w Polsce przedstawiono dodatkowo porównanie z ETZ. W porównaniu tym uwzględniono koszty nabycia ETZ na podstawie opublikowanych cen z kraju o zbliżonym PKB per capita do Polski, mając na celu zobrazowanie płatnikowi sytuacji, w której ETZ znalazłoby się na liście refundacyjnej. Sytuacja ta jest prawdopodobna w związku z tym, iż trwa ocena Replagalu® przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; Zlecenie Ministra Zdrowia, MZ nr 156/2018), a w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Replagalu® najprawdopodobniej zostanie również złożony wniosek dla Fabrazyme®.

W analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę Amicus Therapeutics zweryfikowany przez NICE. Dostarczony model został zaktualizowany (dodanie ramienia placebo) i zaadaptowany do warunków polskich (umieralność ogólna, dane kosztowe). W analizie minimalizacji kosztów zastosowano ten sam model co w analizie kosztów-użyteczności, przystosowując go do założeń wykorzystywanych w analizie minimalizacji kosztów dla porównania MIG z ETZ.

Struktura modelu i przejścia pomiędzy stanami zdrowia bazują na modelu stworzonym w ramach opublikowanej analizy opłacalności kosztowej. Analiza ta dotyczy stosowania

enzymatycznej terapii zastępczej w porównaniu ze standardową opieką medyczną u pacjentów z chorobą Fabry'ego i została stworzona na potrzeby oceny ETZ jako terapii sierocej w Holandii (Rombach 2013; wartości przejść skorygowano o stosunek umieralności dla nieleczonych do leczonych).

Dane na temat demografii chorych oraz prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu oparto o dane z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej, tj. FACETS (badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwa MIG z PLA) lub ATTRACT (badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwa MIG z ETZ). Założono 50% udział kobiet w modelu i brak przerywania leczenia. Użyteczności stanów zdrowia przyjęto według publikacji Arends 2018, a utratę użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych według publikacji Sullivan 2011 (oraz CRD/CHE Technology Assessment Group 2008, Turner 2003). Czas trwania zdarzeń niepożądanych opiera się na założeniach oraz na publikacji Parshall 2001. Umieralność ogólna bazuje na danych Głównego Urzędu Statystycznego za 2017 rok.

Wnioskowana w analizowanym wskazaniu cena zbytu netto migalastatu wynosi [REDAKT] PLN za opakowanie zawierające 14 kapsułek. Cenę preparatów agalzydazy alfa i beta przyjęto w oparciu o ceny opublikowane na liście refundacyjnej z Chorwacji. Do szacowania średniego kosztu ETZ przyjęto obecny udział agalzydazy alfa i beta na rynku polskim wskazany przez eksperta.

Pozostałe koszty oszacowano dla warunków polskich w oparciu o zużycie zasobów ustalone w ankiecie do eksperta (koszty podania MIG i ETZ przypisano na podstawie Zarządzenia Nr 75/2018/DGL, koszty standardowego monitorowania na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ i wartości kontraktów zawieranych przez NFZ, koszty leczenia objawów/powikłań na podstawie analizy ekonomicznej dla dulaglutynu [Zlecenie MZ nr 078/2017], Zarządzeń Prezesa NFZ i statystyk JGP), koszty leczenia zdarzeń niepożądanych według Indeksu Leków MP, Obwieszczenia MZ i komunikatów sprzedażowych DGL).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta łącznie (w ramach analizy wrażliwości) w dożywotnym horyzoncie czasowym w przypadku analizy kosztów-użyteczności (stopa dyskontowa 5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne) i w horyzoncie rocznym w przypadku analizy minimalizacji kosztów (brak dyskontowania wyników).

[REDAKT]. Jednakże należy zauważyć, że wyniki te dotyczą porównania z brakiem aktywnego leczenia, a więc pozwalają chorym obecnie nieleczonym aktywnie na osiągnięcie **bezpośrednich efektów terapeutycznych, w tym przedłużenie życia i jego jakości**. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności/ kosztów-efektywności mają: [REDAKT]

W horyzoncie rocznym koszty całkowite wprowadzenia leczenia migalastatem w ramach programu lekowego wiązałyby się z kosztem dla NFZ równym [REDACTED]

[REDACTED] **w porównaniu do kosztu stosowania ETZ** w horyzoncie rocznym (przy założeniu, że obie terapie będą stosowane w ramach programu lekowego). Na różnicę w kosztach stosowania analizowanych terapii mają wpływ koszt nabycia leków i koszt podania leków. Na wyniki analizy minimalizacji kosztów w związku z przyjęciem takiej samej skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii wpływ ma jedynie średnia masa ciała chorych wpływająca bezpośrednio na koszt nabycia ETZ. Należy zaznaczyć, że w przypadku porównania MIG z ETZ istnieją dodatkowe korzyści nieuwzględnione w niniejszej analizie, jak **poprawa jakości życia związanego z przyjmowaniem leku doustnie zamiast dożywotniej terapii dożylniej**.

Wprowadzenie finansowania migalastatu zapewni dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności i zalecanej w rekomendacjach wielu europejskich i światowych agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia, m.in. NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), HAS (*Haute Autorité De Santé*), G-BA (*Germeinsamer Bundesausschuss*), FDA (*Food and Drug Administration*) i CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). Proponowana opcja terapeutyczna jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z potwierdzoną chorobą Fabry'ego. Z uwagi na brak finansowania enzymatycznej terapii zastępczej w Polsce, migalastat może stanowić podstawowy lek w analizowanej populacji chorych.

Prezentowane wyniki analizy ekonomicznej powinny być interpretowane przez pryzmat specyfiki choroby Fabry'ego jako choroby sieroczej, dla której uzyskanie kosztowej efektywności nie powinno być priorytetem przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych.

11 Aneks

11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia migalastatem w porównaniu do analizowanych komparatorów.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN Search filters).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora ani jednostki chorobowej. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 20.08.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████).

Odnaleziono 1 analizę ekonomiczną dla migalastatu w analizowanej populacji chorych (NICE 2016).

Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla migalastatu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.08.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	217 447
#2	Cost allocation [mh]	1 987
#3	Cost-benefit analysis [mh]	73 710
#4	Cost control [mh]	31 867
#5	Cost savings [mh]	10 854
#6	Cost of illness [mh]	23 792
#7	Cost sharing [mh]	4 232
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	217 447
#9	migalastat [nm]	77
#10	migalastat [tw]	93
#11	galafold [tw]	0
#12	AT1001 [tw]	10
#13	NB-DGJ [tw]	21
#14	GR181413A [tw]	4
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	106
#15	#8 AND #15	0

Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla migalastatu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 20.08.2018 r.

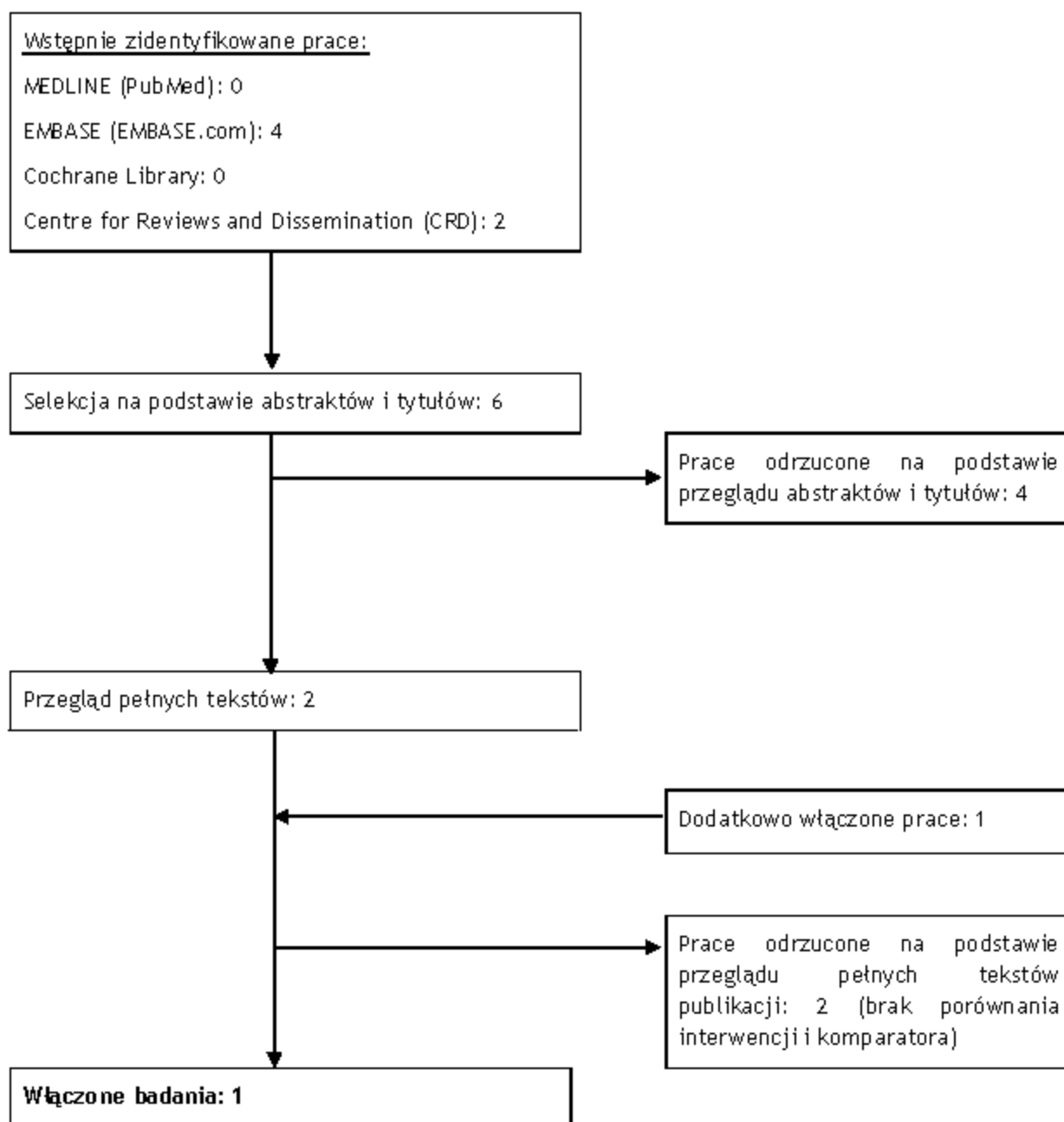
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	77 934
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	133 552
#3	'Cost of illness'/exp	17 528
#4	'Cost control'/exp	62 374
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 132
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	266 418
#7	'migalastat'/exp	221
#8	migalastat	227
#9	galafold	7
#10	AT1001	45
#11	'nb-dgj'	27
#12	gr181413a	14
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	269
#14	#6 AND #13	4

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla migalastatu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 20.08.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	9 439
#2	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	4
#3	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	6 124
#4	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	548
#5	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	397
#6	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	769
#7	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	34
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	9 439
#9	migalastat	36
#10	galafold	0
#11	AT1001	7
#12	'nb-dgj'	0
#13	gr181413a	3
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	38
#15	#8 AND #14	0

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla migalastatu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 20.08.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	migalastat	2

Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla migalastatu (diagram QUOROM/PRISMA).

Tab. 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence. Highly Specialised Technology Evaluation. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]. Evaluation Report, https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers [dostęp: 13.08.2018 r.]

Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Migalastat for Fabry disease: update. 2014.	Brak porównania interwencji i komparatora
2	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Migalastat - assessment according to § 35a (para. 1, sentence 10) Social Code Book V. 2016.	Brak porównania interwencji i komparatora

11.2 Przegląd systematyczny użyteczności

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia oraz utratę użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji chorych z chorobą Fabry'ego.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (*EMBASE.com*) i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia 20.08.2018 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 opublikowane pełnotekstowo badania opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z chorobą Fabry'ego (opis wyników badań w rozdz. 6.4.2).

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w chorobie Fabry'ego w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 20.08.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit*[tw] OR disutilit*[tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	455 506
#2	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR	23 490

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	
#3	"Fabry Disease" [MeSH]	3 169
#4	"Fabry Disease" [tw]	3 794
#5	"alpha-Galactosidase A Deficiency Disease" [tw]	0
#6	"Anderson Fabry Disease" [tw]	279
#7	"Angiokeratoma Corporis Diffusum" [tw]	243
#8	"Angiokeratoma Diffuse" [tw]	0
#9	"Ceramide Trihexosidase Deficiency" [tw]	1
#10	Deficiency, Ceramide Trihexosidase [tw]	1
#11	"Fabry's Disease" [tw]	980
#12	"GLA Deficiency" [tw]	15
#13	Deficiency, GLA [tw]	453
#14	"Hereditary Dystopic Lipidosis" [tw]	3
#15	Lipidosis, Hereditary Dystopic [tw]	3
#16	"alpha-Galactosidase A Deficiency" [tw]	112
#17	Deficiency, alpha-Galactosidase A [tw]	620
#18	Angiokeratoma, Diffuse [tw]	35
#19	"Diffuse Angiokeratoma" [tw]	16
#20	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4 440
#21	#1 AND #2 AND #20	5

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w chorobie Fabry'ego w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 20.08.2018 r.

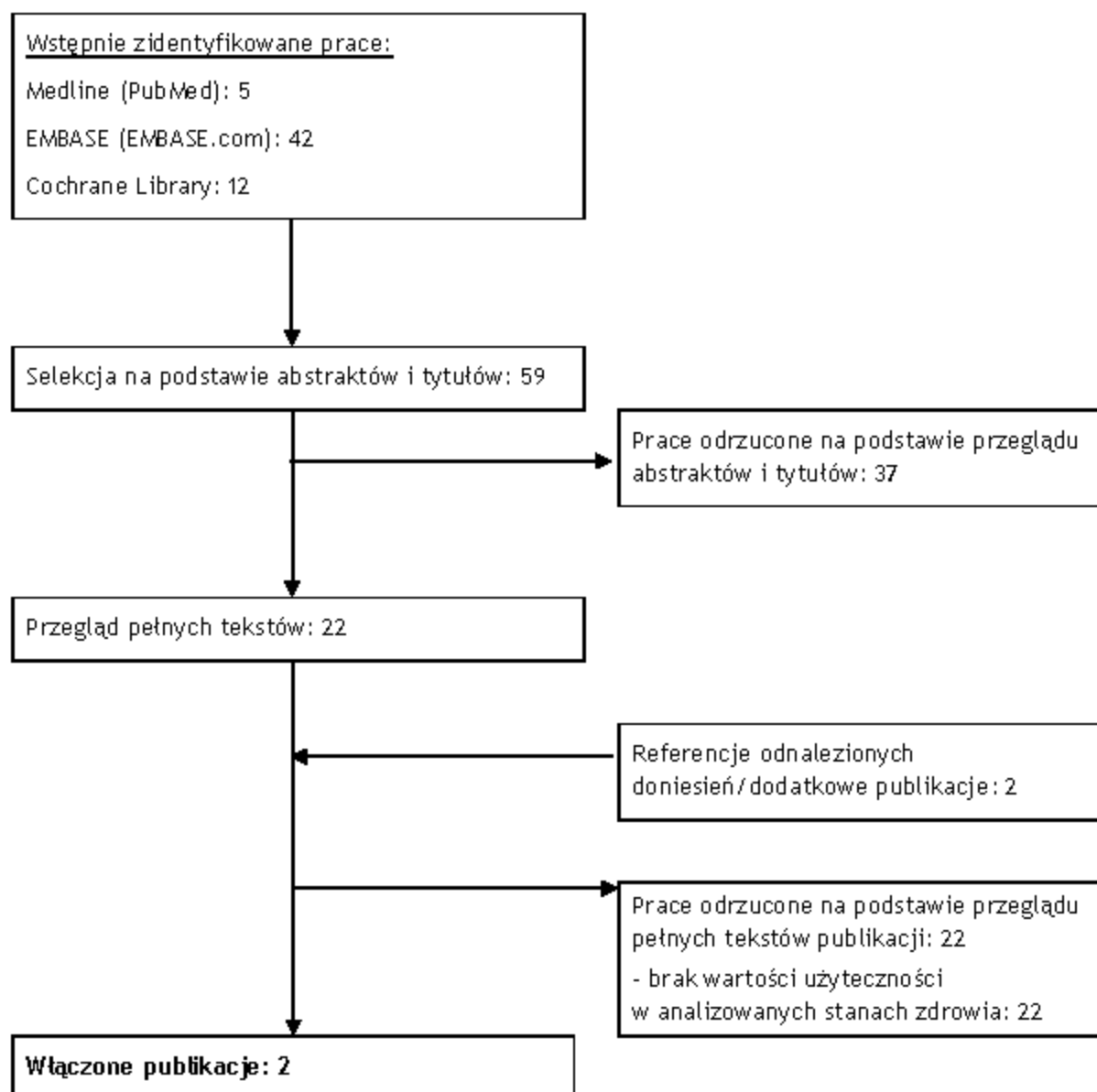
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life'/exp OR qol OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	738 434
#2	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'rating scale' OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	475 528
#3	'fabry disease'/syn	6 965
#4	'fabry disease'/exp	6 429
#5	'alpha-galactosidase a deficiency disease'/exp	0
#6	'anderson fabry disease'/exp	31
#7	'angiokeratoma corporis diffusum'	281
#8	'angiokeratoma diffuse'/exp	0
#9	'ceramide trihexosidase deficiency'/exp	1
#10	deficiency, ceramide trihexosidase	3
#11	'fabry s disease'	1 237

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#12	'gla deficiency'/exp	19
#13	deficiency, gla	882
#14	'hereditary dystopic lipidosis'	3
#15	lipidosis, hereditary dystopic	3
#16	'alpha-galactosidase a deficiency'/exp	70
#17	deficiency, alpha-galactosidase a	949
#18	angiokeratoma, diffuse	39
#19	'diffuse angiokeratoma'	20
#20	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	7 684
#21	#1 AND #2 AND #20	42

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w chorobie Fabry'ego w systemie bazy *The Cochrane Library*; dane na dzień 20.08.2018 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	utilit* OR disutilit* OR 'quality of life' OR QoL OR 'quality adjusted life year' OR QALY OR 'health related quality of life' OR HRQoL OR 'health gain'	91 509
#2	Euroqol OR EQ-5D OR 'short form 36' OR SF-36 OR 'short form 6D' OR SF-6D OR 'time trade off' OR TTO OR 'standard gamble' OR SG OR 'rating scale' OR 'Health Utilit* Index' OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR 'quality of well being' OR QWB	59 405
#3	MeSH descriptor: [Fabry Disease] explode all trees	60
#4	'Fabry disease'	211
#5	'alpha-galactosidase a deficiency disease'	23
#6	'anderson fabry disease'	9
#7	'angiokeratoma corporis diffusum'	2
#8	'angiokeratoma diffuse'	0
#9	'ceramide trihexosidase deficiency'	0
#10	deficiency, ceramide trihexosidase	0
#11	'fabry s disease'	95
#12	'gla deficiency'	33
#13	deficiency, gla	33
#14	'hereditary dystopic lipidosis'	0
#15	lipidosis, hereditary dystopic	0
#16	'alpha-galactosidase a deficiency'	23
#17	deficiency, alpha-galactosidase a	23
#18	angiokeratoma, diffuse	0
#19	'diffuse angiokeratoma'	0
#20	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	239
#21	#1 AND #2 AND #20	12

Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w chorobie Fabry'ego (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 56. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności w chorobie Fabry'ego.

Nr	Publikacja
Arends 2018	Arends M1, Körver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2018 Jan;41(1):141-149.
Rombach 2013	Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2013 Feb 19;8:29.

Tab. 57. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności w chorobie Fabry'ego.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2015 Jun 16;10:77.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
2	Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M, Hollak CE. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2017 May;28(5):1631-1641.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
3	Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2004 Dec;34(12):838-44.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
4	Bouwman MG, Maurice-Stam H, Linthorst GE, Hollak CE, Wijburg FA, Grootenhuys MA. Impact of growing up with Fabry disease on achievement of psychosocial milestones and quality of life. <i>Mol Genet Metab.</i> 2011 Nov;104(3):308-13.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
5	Cleeland CS. Pain assessment: the advantages of using pain scales in lysosomal storage diseases. <i>Acta Paediatr Suppl.</i> 2002;91(439):43-7.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
6	El Dib R, Goma H, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Jul 25;7:CD006663.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
7	Ghali J, Nicholls K, Denaro C, Sillence D, Chapman I, Goldblatt J, Thomas M, Fletcher J; Australian State Fabry Disease Treatment Centres. Effect of reduced agalsidase Beta dosage in fabry patients: the Australian experience. <i>JIMD Rep.</i> 2012;3:33-43.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
8	Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R; FOS European Investigators. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). <i>J Med Genet.</i> 2005 Mar;42(3):247-52.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
9	Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S; Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2007 Dec;5(12):1447-53.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
10	Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT; Fabry Outcome Survey investigators. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. <i>Lancet.</i> 2009 Dec 12;374(9706):1986-96.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
11	Miller PA, Mulla SM, Adams-Webber T, Sivji Y, Guyatt GH, Johnston BC. Patient-reported outcomes in rare lysosomal storage diseases: key informant interviews and a systematic review protocol. <i>Int J Technol Assess Health Care.</i> 2016 Jan;32(6):393-399.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
12	Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. <i>Qual Life Res.</i> 2002 Mar;11(2):127-33.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13	Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: the limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2007;25(3):201-8.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
14	Pisani A, Visciano B, Roux GD, Sabbatini M, Porto C, Parenti G, Imbriaco M. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. <i>Mol Genet Metab</i> . 2012 Nov;107(3):267-75.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
15	Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, Rohrbach M, Raluy-Callado M, Beck M, Chen WH, Wiklund I; FOS Investigators. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHPQ). <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2012 Sep 20;10:116.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
16	Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, Poorthuis BJ, Hollak CE, Groener JE, Linthorst GE. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2011 Oct 31;6:69.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
17	Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). <i>Genet Med</i> . 2012 Sep;14(9):779-86.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
18	Wagner M, Krämer J, Blohm E, Vergho D, Weidemann F, Breunig F, Wanner C. Kidney function as an underestimated factor for reduced health related quality of life in patients with Fabry disease. <i>BMC Nephrol</i> . 2014 Nov 29;15:188.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
19	Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. <i>Genet Med</i> . 2007 Jan;9(1):34-45.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
20	Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, Martins AM, Sims K, Beitner-Johnson D, O'Brien F, Feldt-Rasmussen U. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. <i>Genet Med</i> . 2010 Nov;12(11):703-12.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
21	Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP; Fabry Registry. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. <i>Mol Genet Metab</i> . 2008 Feb;93(2):112-28.	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia
22	Zuraw W, Golicki D, Jurecka A, Tyłki-Szymańska A. Quality of life among Polish Fabry patients - A cross-sectional study quality of life among Polish Fabry patients. <i>Central European Journal of Medicine</i> (2011) 6:6 (741-749).	Brak wartości użyteczności w analizowanych stanach zdrowia

11.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 58. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	CUA: 7.1.1, 7.1.3; CMA: 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3	tak
	b) analizę wrażliwości,	CUA: 7.1.1.1 (PSA); 7.1.2 (DSA); CMA: 7.2.1.1 (DSA);	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.4.1, 11.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	CUA: 7.1.1, 7.1.3; CMA: 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	CUA: 7.1.1, 7.1.3; CMA: 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	CUA: 7.1.1, 7.1.3; CMA: 7.2.3	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	CUA: 7.1.1; CMA: nie dotyczy	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	CUA: 7.1.1; CMA: nie dotyczy	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	CUA: 7.1.3; CMA: nie dotyczy	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	podrozdziały rozdz. 6.1 oraz 7.2.3	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	podrozdziały rozdz. 6.1, 6.2, 6.3	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	CMA: 7.2.1	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	CMA: 7.2.2	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	█	█
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	█	█
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	CMA: 7.2.3	tak
	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;	CMA: 7.2.3	tak

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	CMA: 7.2.3	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	CUA: 6.2.1, 7.1.2; CMA: nie dotyczy	CUA: tak; dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto brak dyskontowania CMA: nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.4.2, 11.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.2.1 oraz podrozdziały rozdz. 6.1	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	podrozdziały rozdz. 6.1	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	CUA: 7.1.2; CMA: 7.2.1.1	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	CUA: 7.1.1, 7.1.3; CMA: 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	CUA: 7.1.2; CMA: 7.2.1.1	tak, w ramach analizy wrażliwości
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	CUA: 4, 7.1.1, 7.1.1.1, 7.1.2, 7.1.3; CMA: 4, 7.2.1, 7.2.1.1, 7.2.2, 7.2.3	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	11.1, 11.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	patrz Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	w tekście	tak

Spis rysunków

Ryc. 1. Struktura modelu.....	26
Ryc. 2. MIG vs PLA (CUA): wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICUR, PLN/QALY.....	69
Ryc. 3. MIG vs PLA (CUA): wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wykres typu <i>scatter plot</i> dla ICER, PLN/LYG.	69
Ryc. 4. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - zmiana ICUR w odniesieniu do BC, %.	71
Ryc. 5. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - zmiana ICER w odniesieniu do BC, %.*	71
Ryc. 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla migalastatu (diagram QUOROM/PRISMA).....	90
Ryc. 7. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności w chorobie Fabry'ego (diagram QUOROM/PRISMA).....	94

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.	12
Tab. 2. Założenia przyjęte w modelu.	26
Tab. 3. Odsetek kobiet w modelu.	29
Tab. 4. Masa ciała przyjęta w modelu w analizie podstawowej.	29
Tab. 5. Masa ciała na podstawie <i>Health Survey for England 2014</i> przyjęta w analizie wrażliwości dla porównania MIG z ETZ (NICE 2016).	30
Tab. 6. Wiek początkowy w modelu.	30
Tab. 7. Rozkład pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu w analizie podstawowej (ATTRACT CSR - dane Wnioskodawcy, NICE 2016)	31
Tab. 8. Rozkład pomiędzy stanami zdrowia w momencie wejścia chorych do modelu w analizie wrażliwości.	31
Tab. 9. Umieralność ogólna przyjęta w modelu - prawdopodobieństwo zgonu w zależności od wieku i płci (GUS 2017).	32
Tab. 10. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia u mężczyzn (postać klasyczna choroby).	36
Tab. 11. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia u kobiet (postać późna choroby).....	38
Tab. 12. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia (analiza wrażliwości). .	41
Tab. 13. Przerwanie leczenia (MIG, ETZ) w modelu.	42
Tab. 14. Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia TEAE w modelu (BC/BC - 20%/BC + 20%).	43
Tab. 15. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu.	45
Tab. 16. Wartości utraty użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych przyjęte w modelu.	45
Tab. 17. Czas trwania zdarzeń niepożądanych.	46
Tab. 18. Koszty jednostkowe migalastatu.	47
Tab. 19. Koszty roczne nabycia migalastatu.*	48
Tab. 20. Koszty roczne podania migalastatu.*	48
Tab. 21. Koszty jednostkowe ETZ.	49
Tab. 22. Koszty ETZ - koszt na pacjenta.*.....	50
Tab. 23. Koszty roczne podania ETZ.*	50
Tab. 24. Koszty standardowego monitorowania.*	52
Tab. 25. Koszty w pierwszym roku wystąpienia zdarzenia.	53
Tab. 26. Koszty w kolejnych latach od wystąpienia zdarzenia.	54
Tab. 27. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.	55
Tab. 28. Zestawienie kosztów wchodzących do modelu w analizie podstawowej.....	55
Tab. 29. Stopy dyskontowe w modelu.	57

Tab. 30. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości - analiza kosztów użyteczności (MIG vs PLA).	57
Tab. 31. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów (MIG vs ETZ).	59
Tab. 32. Podsumowanie rozkładów probabilistycznych zastosowanych w PSA (NICE 2016).	60
Tab. 33. Wyniki analizy opłacalności stosowania migalastatu w porównaniu z ETZ złożonej do NICE (NICE 2016).	63
Tab. 34. Wyniki z włączonych w ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z chorobą Fabry'ego.	65
Tab. 35. Czas do pojawienia się określonych stanów zdrowia zgodnie z przewidywaniami w modelu, lata.	66
Tab. 36. Odsetek osób z modelowanej kohorty z poszczególnymi powikłaniami na zakończenie modelowania, %.	67
Tab. 37. MIG vs PLA (CUA): wyniki zdrowotne - analiza podstawowa.	67
Tab. 38. MIG vs PLA (CUA): wyniki kosztowe - analiza podstawowa.	67
Tab. 39. MIG vs PLA (CUA): wyniki analizy podstawowej - podsumowanie.	68
Tab. 40. MIG vs PLA (CUA): wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - średnia i zakres zmienności wyników.	68
Tab. 41. MIG vs PLA (CUA): wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	72
Tab. 42. MIG vs PLA (CUA): wyniki analizy progowej.	73
Tab. 43. MIG vs ETZ (CMA): wyniki analizy podstawowej, PLN.	74
Tab. 44. MIG vs ETZ (CMA): wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	75
Tab. 45. MIG vs PLA (CUA): wyniki analizy progowej.	76
Tab. 46. MIG vs ETZ (CMA): wyniki analizy ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.	77
Tab. 47. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla migalastatu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.08.2018 r.	88
Tab. 48. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla migalastatu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 20.08.2018 r.	89
Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla migalastatu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 20.08.2018 r.	89
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla migalastatu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 20.08.2018 r.	89
Tab. 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	91
Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	91
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w chorobie Fabry'ego w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 20.08.2018 r.	91
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w chorobie Fabry'ego w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 20.08.2018 r.	92
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w chorobie Fabry'ego w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> ; dane na dzień 20.08.2018 r.	93
Tab. 56. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności w chorobie Fabry'ego.	94

Tab. 57. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności w chorobie Fabry'ego.	95
Tab. 58. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	97

Bibliografia

- Analiza kliniczna** ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2018.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████. Migalastat (Galafold®) w leczeniu choroby Fabry'ego. Analiza kliniczna. Warszawa, 2018.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- Arends 2015** Arends M., Hollak C.E.M., Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature; Orphanet Journal of Rare Diseases; 2015; 10 (77).
- Arends 2017** Arends M., Hollak C.E.M., Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature; Orphanet Journal of Rare Diseases; 2015; 10 (77).
- Arends 2018** Arends M, Körver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. J Inherit Metab Dis. 2018 Jan;41(1):141-149.
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group; Reference No. 2003; <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2003> [dostęp: 20.06.2018 r.]
- Beck 2018** Beck M, Hughes D, Kampmann C, Pintos-Morell G, Ramaswami U, West ML, Giugliani R. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. Mol Genet Metab Rep. 2018;31-35.
- Biegstraaten 2015** Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F. et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:36.
- Bielak 2017** Bielak J., Czyżyk E., Ługowska A., Tyłki-Szymańska A. Choroba Fabry'ego u członków jednej rodziny - trudności diagnostyczne związane z polimorfizmem genowym; Pediaatria Polska; 2017; 92 (5): 653 - 657.
- CADTH 2018** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Canadian Drug Expert Committee Recommendation; Migalastat (Galafold); https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0522_Galafold_complete_Jan-26-18.pdf [dostęp: 20.06.2018 r.]
- Chorwacja lista** Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- ChPL agalyzada α** Charakterystyka Produktu Leczniczego Replagal®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf [dostęp: 25.06.2018 r.]
- ChPL agalyzada β** Charakterystyka Produktu Leczniczego Fabrazyme®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000370/WC500020547.pdf [dostęp: 25.06.2018 r.]
- CRD/CHE Technology Assessment Group 2008** CRD/CHE Technology Assessment Group (2008) Antiviral drugs for the treatment of influenza: A Systematic Review and Economic Evaluation.

- del Pino 2018** del Pino M.D., Andres A., Bernabeu A.A. et al. Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review; *Kidney Blood Press Res*; 2018; 43: 406 - 421.
- Doheny 2018** Doheny D., Srinivasan R., Pagant S. et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017; *J Med. Genet*; 2018; 55 (4): 261 - 268.
- Dolan 1997** Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-1108.
- Eng 2007** Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, Banikazemi M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):184-92. Epub 2007 Mar 8.
- FDA** Strona internetowa U.S. Food and Drug Administration, <https://www.fda.gov/> [dostęp: 27.07.2018 r.]
- FOS 2016** Fabry Outcome Survey, Annual Report 2016. <http://www.fabrynetwork.org/2017/11/08/latest-fabry-outcome-survey-report-published/> [dostęp: 14.08.2018 r.]
- G-BA 2016** Gemeinsamer Bundesausschuss; Migalastat; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2777/2016-12-01_AM-RL-XII_Migalastat_D-225_BAnz.pdf [dostęp: 20.06.2018 r.]
- Germain 2010** Germain, D.P. (2010) Fabry disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 5 (1): 30.
- Germain 2016 (FACETS)** Germain D.P., Hughes D.A., Nicholls K. et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat; *N Engl J Med.*; 2016; 375 (6): 545-555.
- GUS 2017** Główny Urząd Statystyczny, Trwanie życia, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> [dostęp: 14.08.2018 r.]
- GUS inflacja** Główny Urząd Statystyczny, Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (pot. inflacja), <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja/> [dostęp: 17.08.2018 r.]
- HAS 2016** Haute Autorite De Sante; Galafold (Migalastat); https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir71/galafold_summary_ct15262.pdf [dostęp: 20.06.2018 r.]
- Hughes 2017 (ATTRACT)** Hughes D, Nicholls K, Shankar S.P. et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study; *J Med Genet*; 2017; 54: 288 - 296.
- Indeks Leków MP** Indeks Leków Medycyny Praktycznej, <https://indeks.mp.pl/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Juchniewicz 2018** Juchniewicz P., Kloska A., Tyłki-Szymańska A. et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation; *Gene*; 2018; 641: 259 - 264.
- Kes 2013** Kes, V.B., Cesarik, M., Zavoreo, I., et al. (2013) Guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. *Acta clinica Croatica*, 52 (3): 395-405.
- Komunikaty DGL** Narodowy Fundusz Zdrowia, Aktualności Centrali. Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami, <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Kontraktowanie NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia, Informator o umowach, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> [dostęp: 18.09.2018 r.]

- Lavalle 2018** Lavalle L., Thomas A.S., Beaton B., et al. Phenotype and biochemical heterogeneity in late onset Fabry disease defined by N215S mutation; *PLoS One*; 2018; 13 (4).
- Lenders 2018** Lenders M, Brand E. Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Aug 9. pii: ASN.2018030329. doi: 10.1681/ASN.2018030329.
- Mahmud 2014** Mahmud, H.M. (2014) Fabry's disease--a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 64 (2): 189-194.
- Mehta 2004** Mehta, a., Ricci, R., Widmer, U., et al. (2004) Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation*, 34 (3): 236-242.
- Mehta 2005** Mehta, a and Ginsberg, L. (2005) Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatrica*, 94 (447): 24-7; discussion 9-10.
- Mehta 2009** Mehta, A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet (London, England)*. Dec 12 2009;374(9706):1986-1996.
- MIG CHPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Galafold®; http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf [dostęp: 25.06.2018 r.]
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- NBP kursy** NBP Kursy średnie walut obcych - tabela A, Tabela nr 139/A/NBP/2018 z miesięczny kurs wymiany za sierpień, http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html [dostęp: 18.09.2018 r.]
- NCPE 2017** National Centre for Pharmacoeconomics Ireland; Migalastat (Galafold®); <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/08/Migalastat-web-summary.pdf> [dostęp: 20.06.2018 r.]
- NFZ recepty** Narodowy Fundusz Zdrowia. Ogólne zasady wystawiania recept. <http://www.nfz-warszawa.pl/dla-swiaadczeniodawcow/recepty-leki-apteki/informacje-ogolne/ogolne-zasady-wystawiania-recept/> [stan na 25.01.2018 r.].
- NHS patient website** NHS. <https://www.nhs.uk/conditions/>
- NICE 2016** National Institute for Health and Care Excellence. Highly Specialised Technology Evaluation. Migalastat for treating Fabry disease [ID 868]. Evaluation Report, <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/documents/committee-papers> [dostęp: 13.08.2018 r.]
- NICE 2017** National Institute for Health and Care Excellence. Migalastat for treating Fabry disease; <https://www.nice.org.uk/guidance/hst4/resources/migalastat-for-treating-fabry-disease-pdf-1394900887237> [dostęp: 20.06.2018 r.]
- NICE's Methods Guide** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Process and methods guide. 2015; <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Science-policy-and-research/research-recommendation-process-methods-guide-2015.pdf>. Accessed January 2016.

NSGC 2013	Laney D.A., Bennett R.L., Clarke V., et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors; <i>J Genet Counsel</i> ; 2013; 22 (5): 555 - 564.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r., https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 18.09.2018 r.]
Obwieszczenie Prezesa GUS 2017	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto. http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-pozymie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html
Ortiz 2018	Ortiz A., Germain D.P., Desnick R.J., et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients; <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> ; 2018; 123 (4): 416 - 427.
Parini 2010	Parini, R., Pozzi, K., Di Mauro, S., et al. (2010) Intravenous enzyme replacement therapy: hospital vs home. <i>British journal of nursing</i> (Mark Allen Publishing), 19 (14): 892-894,896-898.
Rombach 2013	Rombach SM, Hollak CE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Fabry disease. <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2013 Feb 19;8:29. doi: 10.1186/1750-1172-8-29.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie 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
SIGN Search filters	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters.
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium; SMC No. (1196/16); https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2007/migalastat_galafold_financial_oct_2016revised031116_for_website.pdf [dostęp: 20.06.2018 r.]
SRChF 2018	Stowarzyszenie Rodzin z Chorobą Fabry'ego. Sytuacja chorych na chorobę Fabry'ego w Polsce; Warszawa; 2018; http://www.fabry.org.pl/images/pdf/Raport_Sytuacja_chorych_na_chorob%C4%99_Fabryego_w_Polsce.pdf [dostęp: 22.06.2018 r.]
Sullivan 2011	Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. <i>Med Decis Making</i> . 2011;31(6):800-804.
Szczeklik 2016	Interna Szczeklika 2016. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2016.
Statystyki JGP	Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP, https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ [dostęp: 18.09.2018 r.]
Sunder-Plassmann 2018	Sunder-Plassmann G., Schiffmann R., Nicholls K. Migalastat for the treatment of Fabry disease; <i>Expert Opinion on Orphan Drugs</i> ; 2018; 6 (5): 301 - 309.
Turner 2003	Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. <i>Health Technol Assess</i> . 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170.
Ustawa refundacyjna	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).
Waldek 2009	Waldek S., Patel M.R., Banikazemi M., Lemay R., Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry; <i>Genetics in Medicine</i> ; 2009; 11 (11): 790 - 796.

- Wanner 2018** Wanner C., Arad M., Baron R. et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease; *Molecular Genetics and Metabolism*; 2018; epub ahead of print.
- Zarządzenia Prezesa NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia, Zarządzenia Prezesa. Zarządzenia Prezesa NFZ, <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Zlecenia MZ** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 18.09.2018 r.]
- Zlecenie MZ nr 156/2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuletyn Informacji Publicznej. Zlecenie 156/2018. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5672-156-2018-zlc> [dostęp: 13.08.2018 r.]