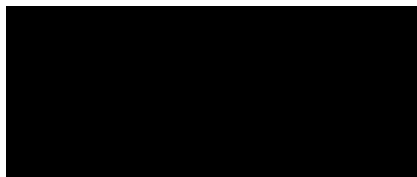




**Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze
środków publicznych stosowania produktu leczniczego
Lamzede[®] (welmanaza alfa) w leczeniu pacjentów z
alfa-mannozydozą**

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.5

Kraków, listopad 2021

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Chiesi Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134, 02-305 Warszawa, Polska	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY.....	5
STRESZCZENIE.....	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	9
2. PROBLEM DECYZYJNY.....	9
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA.....	10
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE.....	10
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ.....	11
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH.....	13
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	14
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	14
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA.....	15
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	15
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	16
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH.....	17
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	32
3.7. DYSKONTOWANIE.....	40
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	41
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	50
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	55
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	55
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	56
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY.....	58
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	59
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA.....	59
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	59
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA.....	59
7. Dyskusja.....	60
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	62
9. BIBLIOGRAFIA.....	64
10. SPIS TABEL.....	69
11. SPIS RYSUNKÓW.....	70
12. ANEKS.....	71
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	71
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	76
12.3. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO.....	83
12.4. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	84
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY.....	92

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AM	ang. <i>Alpha-mannosidosis</i> ; Alfa-mannozydoza
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsza opieka wspomagająca
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; deterministyczna analiza wrażliwości
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość
■	■
SI	ang. <i>Severe Immobility</i> ; Akronim stanu modelu uwzględniającego pacjentów poważnie unieruchomionych
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WA	Welmanaza alfa
WC	ang. <i>Wheelchair dependent</i> ; Akronim stanu modelu uwzględniającego pacjentów poruszających się praktycznie wyłącznie na wózku
WU	ang. <i>Walking Unassisted</i> ; Akronim stanu modelu uwzględniającego pacjentów chodzących bez pomocy
WWA	ang. <i>Walking With Assistance</i> ; Akronim stanu modelu uwzględniającego pacjentów chodzących z pomocą

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lamzede® (welmanazy alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą, w warunkach polskich. Wnioskowaną technologię, stosowaną z najlepszą opieką wspomagającą, porównano ze stosowaniem samej najlepszej opieki wspomagającej. Zaadaptowano model analizy ekonomicznej dostarczony przez Wnioskodawcę.

[REDACTED]

- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że dodanie produktu leczniczego Lamzede® do opieki medycznej pacjentów z alfa-mannozydozą jest (horyzont dożywności):

[REDACTED]

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji jest związane z

[REDACTED]

- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ma: moment rozpoczęcia leczenia (im wcześniej tym efekt większy i współczynnik niższy), zakres efektów wnioskowanej technologii, wysokość stóp dyskontowych oraz długość horyzontu czasowego. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii wynosi [REDACTED] niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

- ❖ Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy z analizowanej populacji nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej.

Wykazano, że roczny koszt stosowania wnioskowanej technologii [REDACTED] jest niższy od kosztu stosowania enzymatycznych terapii zastępczych, które są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce. Stosunek rocznego kosztu do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce był również korzystniejszy dla wnioskowanej technologii względem wszystkich aktualnie refundowanych enzymatycznych terapii zastępczych.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lamzede® (welmanazy alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z alfa-mannozydozą (ang. *Alpha-mannosidosis, AM*) wymagający enzymatycznej terapii zastępczej (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lamzede® (welmanazy alfa, WA) wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *Best Supportive Care, BSC*) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opieki wspomagającej bez enzymatycznej terapii zastępczej (tylko BSC) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa progresji i regresji objawów choroby, ryzyka zgonu z powodu powikłań choroby oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (reakcje związane z infuzją leku) [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, tablice trwania życia osoby z populacji generalnej Polski, wagi użyteczności osób z populacji

generalnej Polski, masa ciała osób z populacji generalnej Polski, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej).

W ramach analizy zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progmem wynoszącym 166 758 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI i WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że dodanie produktu leczniczego Lamzede® do opieki medycznej pacjentów z alfa-mannozydozą w horyzoncie trwania życia chorego jest:

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lamzede® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności powyżej progu opłacalności, niezależnie od perspektywy ekonomicznej, [REDACTED]

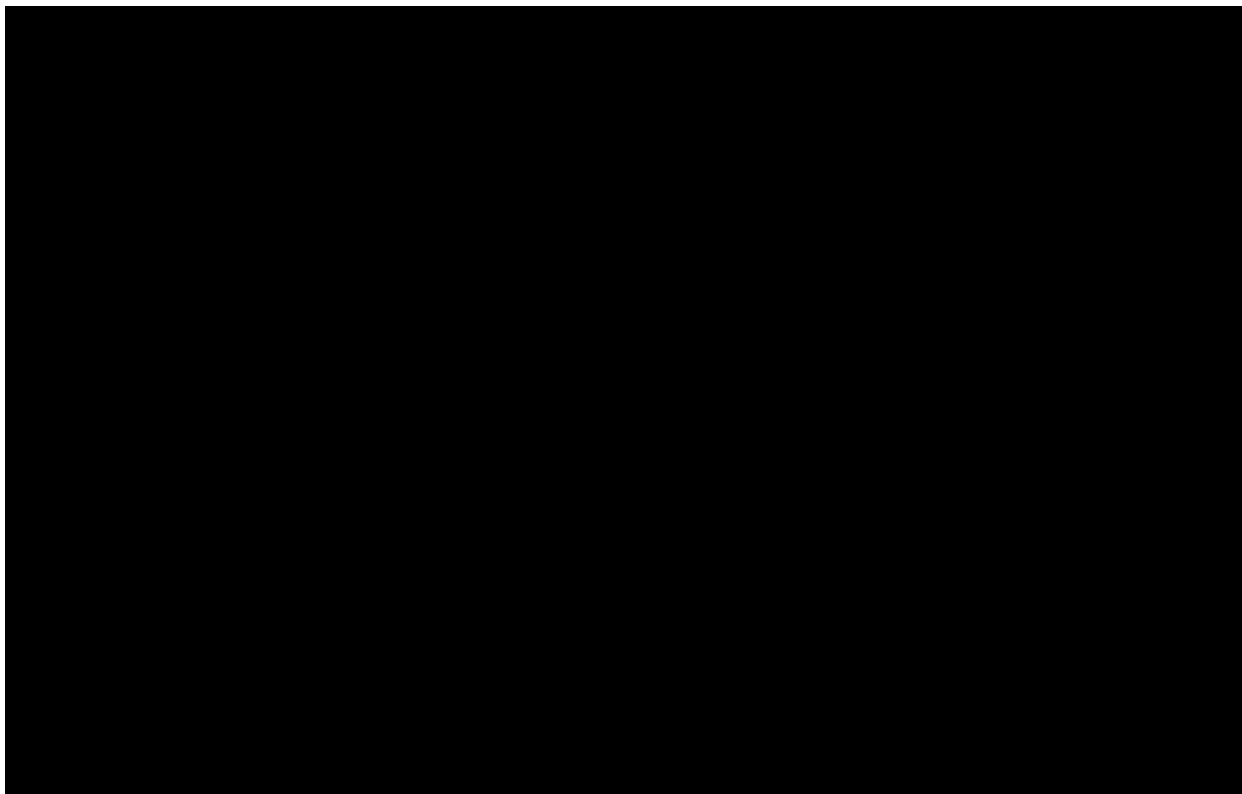
Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie: [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Ustalono, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ma moment rozpoczęcia leczenia (im wcześniej tym efekt większy i współczynnik niższy), zakres efektów wnioskowanej technologii, wysokość stóp dyskontowych oraz długość horyzontu czasowego. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii wynosi [REDACTED] niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Ustalono, że za finansowaniem produktu leczniczego Lamzede® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne. W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania jedynej dostępnej opcji terapeutycznej. Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej.

Dodatkowo wykazano, że proponowany sposób refundacji wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia kryteriów użytecznych (inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu przekraczający próg opłacalności), jest bardziej korzystny niż sposób finansowania innych enzymatycznych terapii zastępczych obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce. Roczny koszt stosowania wnioskowanej technologii [REDACTED] jest niższy od kosztu stosowania aktualnie refundowanych enzymatycznych terapii zastępczych. Stosunek tego kosztu do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce jest również korzystniejszy dla wnioskowanej technologii względem aktualnie refundowanych enzymatycznych terapii zastępczych (rysunek).



1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Lamzede® (welmanazy alfa) w leczeniu pacjentów z alfa-mannozydozą.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z alfa-mannozydozą (ang. *Alpha-mannosidosis, AM*) wymagający enzymatycznej terapii zastępczej (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Lamzede® (welmanaza alfa, WA) wraz z najlepszą opieką wspomagającą (ang. *Best Supportive Care, BSC*) (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opieki wspomagającej bez enzymatycznej terapii zastępczej (tylko BSC) (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa progresji i regresji objawów choroby, ryzyka zgonu z powodu powikłań choroby oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (reakcje związane z infuzją leku) [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years, QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Chiesi Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Lamzede® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”), umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37]. W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, gdyż rozważana decyzja sprowadza się do objęcia refundacją kosztu stosowania leku sierocego niemającego żadnego odpowiednika i alternatywy terapeutycznej. Na tej podstawie refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30].

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [116].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie welmanazy alfa (WA) w połączeniu z najlepszą opieką wspomagającą.

Zgodnie z zalecanym schematem dawkowania [57] oraz dawkowaniem stosowanym w badaniach klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41] uwzględniono stosowanie welmanazy alfa w dawce 1 mg/kg masy ciała, podawanej raz na tydzień w infuzji dożylniej o kontrolowanej szybkości.

Każde opakowanie ocenianego produktu zawiera jedną fiolkę z 10 mg substancji czynnej. W opracowaniu uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej zużywanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu niewykorzystanej części fiołki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt niewykorzystanej części fiołki.

Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej najlepszej opieki wspomagającej.

██
██
██

[REDACTED]

W dalszej części opracowania przedstawione powyżej porównanie (uwzględniające wszystkie w/w procedury medyczne) opisywane jest jako Lamzede® + najlepsza opieka wspomagająca (BSC) vs BSC.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmuje leczenie objawów pozaneurologicznych u pacjentów z łagodną do umiarkowanej alfa-mannozydozą [57].

Niemniej jednak ustalono, że tylko część chorych na alfa-mannozydozę żyjących w Polsce kwalifikować się będzie do stosowania wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDACTED] U pozostałych pacjentów stosowanie welmanazy alfa nie jest zasadne klinicznie z powodu niskiej aktywności choroby i/lub zadowalających wyników zdrowotnych standardowej opieki (np. przeszczepu komórek hematopoetycznych przeprowadzonym we wczesnym wieku, zazwyczaj do 5. roku życia).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [116].

W opracowaniu uwzględniono charakterystykę chorych jak w badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii (rhLAMAN-05, rhLAMAN-10). Mając na uwadze fakt, iż wiek diagnozy analizowanej grupy chorych ściśle koreluje ze stopniem zaawansowania choroby i schematami postępowania, w ramach analizy rozważano również grupy wieku, skonstruowane przy założeniu, że wśród pacjentów w wieku poniżej 6 lat wnioskowana technologia nie będzie stosowana (u takich pacjentów wdrażane jest

postępowanie uwzględniające przeszczep komórek hematopoetycznych). Informacje na temat charakterystyk chorych zostały dostarczone przez Zamawiającego wraz z modelem ekonomicznym [59].

Tabela 1. Wejściowa charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (dane z badania rhLAMAN-10 i warunków brytyjskich).

	Wszyscy pacjenci	Grupa 6-11 lat	Grupa 12-18 lat	Grupa 18+
Średni wiek	11	8	15	25
Udział grupy wieku*	-	71,4%	14,3%	14,3%
Odsetek chłopców	60,6%			

* wśród pacjentów w Wielkiej Brytanii [59].

Masę ciała pacjentów z analizowanej populacji określono na podstawie zależnej od wieku i płci masy ciała osób z populacji ogólnej Polski. Wykorzystano w tym celu informacje na temat zależnych od wieku i płci masy ciała osób z populacji Polski w wieku do 15 roku życia [55] oraz danych dotyczących masy ciała dorosłych osób z Polski [56] (por. informacje w arkuszu „PL data” modelu dołączonego do opracowania). Założono, że masa ciała pacjentów z analizowanej populacji będzie taka sama jak osób z populacji generalnej Polski [71] (tabela poniżej).

Tabela 2. Masa ciała (w kg) osób z populacji generalnej Polski.

Wiek	Kobiety	Mężczyźni
0	7,1	7,4
1	11,4	11,7
2	13,3	14,4
3	16,4	16,9
4	18,1	19,2
5	21,0	21,3
6	23,3	25,4
7	26,5	27,6
8	29,9	30,5
9	32,8	35,1
10	37,8	37,3
11	40,6	42,0
12	44,1	47,8
13	49,5	53,5
14	53,2	56,8
15	56,2	62,6
16	59,2	68,3
17	62,1	74,1
18+	65,1	79,8

W opracowaniu przyjęto strukturę płci stałą w całym horyzoncie czasowym (wartość wpływająca wyłącznie na ryzyko zgonu określone na podstawie tablic trwania życia Polaka w 2017 roku [49]).

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że pomiędzy porównywanymi interwencjami obecne są różnice w skuteczności klinicznej.

Na podstawie wyników przeprowadzonych analiz porównawczych opisanych na etapie Analizy klinicznej [41] ustalono, że stosowanie welmanazy alfa w analizowanym wskazaniu jest bardziej skuteczne od placebo. Na tej podstawie w analizie ekonomicznej uwzględniono różnice w efektach klinicznych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora.

Upośledzenie funkcji jest kluczową cechą kliniczną alfa-mannozydozy z powodu utraty funkcji motorycznych, deformacji szkieletu, zniszczenia szkieletu i/lub stawów, czy zmniejszonej wytrzymałości i ograniczonej czynności płuc. Struktura modelu dotyczy kolejnych etapów progresji AM, wykorzystując cztery podstawowe stany zdrowia zdefiniowane w oparciu o możliwość poruszania się chorych (chodzenie bez pomocy, chodzenie z pomocą, uzależnienie od wózka inwalidzkiego i ciężkie unieruchomienie).

Pomimo tego, że pośrednio w/w aspekt analizowany był w badaniach klinicznych dla wnioskowanej technologii (np. kwestionariusz CHAQ), dane te nie wystarczały do przeprowadzenia analizy ekonomicznej. Z uwagi na charakter wnioskowanej technologii, stosowanej w chorobie rzadkiej, nie są dostępne żadne informacje które pozwoliły by ilościowo przełożyć wyniki zdrowotne obserwowane w badaniach klinicznych (surogaty kliniczne) na istotne klinicznie punkty końcowe efektywności (np. prawdopodobieństwo zgonu, utraty możliwości chodzenia czy siedzenia, wystąpienia poważnych infekcji) lub użyteczności (wagi użyteczności).

Co więcej, ze względu na kryteria kwalifikacji do leczenia, żaden pacjent nie był zależny od wózka inwalidzkiego lub poważnie unieruchomiony na początku badania. Ponadto odsetek poważnych infekcji i operacji nie został uchwycony podczas badań klinicznych i żaden pacjent nie zmarł; dlatego te klinicznie ważne aspekty (eksperci uczestniczący przy przygotowaniu modelu stwierdzili, że ciężkie infekcje i poważna operacja są głównymi czynnikami ryzyka śmierci u pacjentów z AM) nie mogły zostać uzyskane z badań klinicznych.

Z tego powodu w ramach niniejszego opracowania uwzględniono model ekonomiczny Zamawiającego opracowany na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz informacji uzyskanych w ramach panelu ekspertów z Wielkiej Brytanii [59]. Dane uzyskane od ekspertów klinicznych posłużyły do określenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami zdrowia. Zaprojektowano model umożliwiający uchwycenie wpływu kluczowych zdarzeń klinicznych (poważne

operacje i ciężkie infekcje) zarówno na przejście pacjentów pomiędzy stanami zdrowia, jak i na wagi użyteczności.

Przedstawione powyżej podejście analityczne jest często stosowane w przypadku enzymatycznych terapii zastępczych, do grona których należy wnioskowana technologia [83], [84], [85], [86], [87], [95].

Uwzględniono również ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych występujących wśród pacjentów stosujących wnioskowaną technologię. W ramach przygotowania modelu oryginalnego ustalono, że tylko reakcje związane z iniekcją wnioskowanej technologii stanowią istotne zdarzenie niepożądane. Niemniej jednak ustalono także, że zdarzenia te najprawdopodobniej nie są związane z istotnym obniżeniem jakości życia pacjenta czy istotnym kosztem.

W ramach niniejszej analizy zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich. Tym samym wszystkie w/w informacje kliniczne otrzymano wraz z modelem Wnioskodawcy. Model opisano w [59].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w warunkach brytyjskich (model przedkładany NICE) [59]. Model został dostosowany do

warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, tablice trwania życia osoby z populacji generalnej Polski, wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski, masa ciała osób z populacji generalnej Polski, koszty jednostkowe leków, schematy i procedury opieki medycznej chorych).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie alfa-mannozydozy w Polsce).

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Wariant ten jest zadowalającym przybliżeniem wyników z obydwu perspektyw o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości uwzględniające dodatkowo kategorie kosztu z perspektywy pacjenta (scenariusz DSA10 analizy wrażliwości).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów [40].

Co więcej dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii może przełożyć się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z chorobą i przedłużenia przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji. W opracowaniu przyjęto 100 letni horyzont czasowy [59].

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie okresu obserwacji danych klinicznych (1 rok).

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje poprawę funkcji motorycznych chorych, opóźnienie utraty tych funkcji i redukcję ryzyka wystąpienia powikłań choroby (por. rozdział 2.4.). Przedstawiony efekt dotyczy zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia życia chorych (śmiertelność wynikająca z powikłań choroby).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy, uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 166 758 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2016 – 2018) [30], [36].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem.

Na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA” i „PSA”).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*, IQR),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

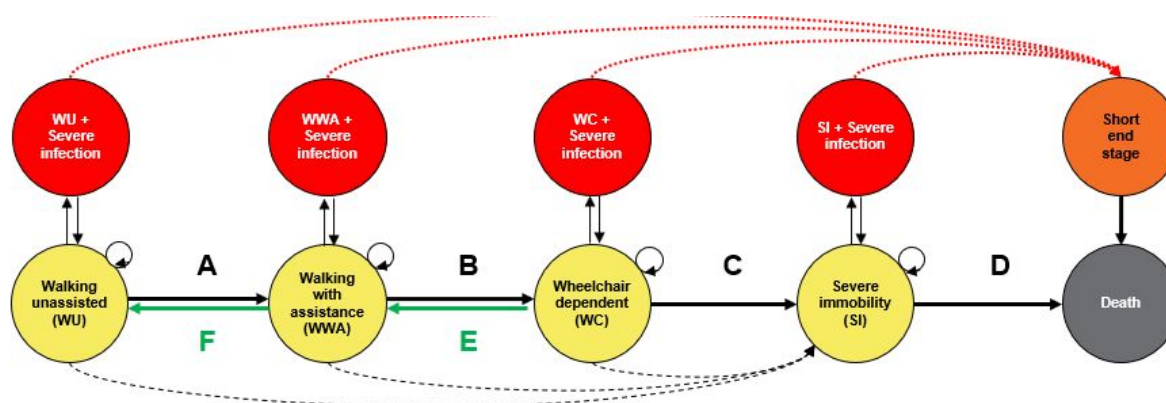
Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji. Uznano, że podejście parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller'a [52]-[54] jest nieadekwatne dla rozważanego problemu decyzyjnego.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie dotyczące analizy kosztów, użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie 100 lat, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego.

Uwzględniono model kohortowy oparty na procesach Markowa.

Schemat modelu zaprezentowano na rysunku poniżej.



Each health state accounts for the key drivers of disability and cost across three clinical features: hearing impairment, cognitive impairment and pain

- Tunnel state: accounts for the cost, disability and mortality risk associated with a severe infection
- Short end stage: patients can only transition to short end stage from a severe infection tunnel state
- ← Green arrow designates a disease improvement transition due to treatment with velmanase alfa
- Primary health state: patients start in the model in one of the four primary health states
- Death: patients can transition to death due to background mortality from any state, and from any primary state due to surgical mortality
- > Dashed arrow designates a transition to severe immobility as a result of a post-surgical complication
- ⋯ Dashed arrow designates a transition to short end stage as a result of a severe infection that leads to death

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa.

Opis podstawowych stanów klinicznych przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Opis podstawowych stanów klinicznych.

Stan	Opis
A. Pacjent chodzący bez wsparcia/pomocy (WU)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjent może samodzielnie chodzić (również po schodach) • U pacjenta mogą występować radiologiczne nieprawidłowości szkieletu, ale mogą one nie dawać objawów klinicznych • Ataksja może być obecna, ale nie ma znacznego wpływu na mobilność pacjentów
B. Pacjent chodzący ze wsparciem/ z pomocą (WWA)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjent wymaga jakiegokolwiek formy pomocy podczas chodu (pomocy innej osoby, obuwia wspierającego stabilność, laski, wózka inwalidzkiego na długich dystansach, poręczy itp.) • U pacjenta mogą występować radiologiczne nieprawidłowości szkieletu manifestujące się pod postacią typowych objawów klinicznych • Ataksja może być obecna i może mieć wpływ na mobilność pacjentów
C. Pacjent poruszający się na wózku (WC)	<ul style="list-style-type: none"> • Wytrzymałość jest zmniejszona; pacjent generalnie porusza się na wózku inwalidzkim, ale nadal może pokonywać krótkie odległości bez wózka (np. przy wsparciu innej osoby) • Pacjent ma zniszczone stawy, co ma wpływ na mobilność, jednak pacjent może nadal przemieszczać się bez pomocy opiekuna (np. pacjent może samodzielnie przemieszczać się z wózka inwalidzkiego do łóżka) • Pacjent wykazuje osłabienie stawów i utratę elastyczności stawów, ogółem

Stan	Opis
D. Pacjent poważnie unieruchomiony (SI)	<ul style="list-style-type: none"> Pacjent wymaga stałego korzystania z wózka inwalidzkiego lub innego urządzenia do poruszania się i nie może przenosić się samodzielnie (tj. wymaga podnośników i innych urządzeń pomocniczych) W stawach kręgosłupa szyjnego, biodra i/lub kolana występują zniszczenia stawu, które poważnie ograniczają poruszanie się Pacjent cechuje się słabymi mięśniami i sprawnością manualną (np. ubieranie się bez pomocy jest niemożliwe)

Mając na uwadze złożony charakter objawów analizowanej choroby oraz możliwość współistnienia różnych objawów, w obrębie analizowanych stanów klinicznych uwzględniono również pozostałe aspekty związane z naturalnym przebiegiem AM, tj. upośledzenie słuchu (które wpływa na zdolność pacjenta do integracji społecznej i uczenia się), upośledzenie funkcji poznawczych i obecność bólu. Aspekty te wpływają przede wszystkim na jakość życia chorego i zostały zdefiniowane i ocenione przez ekspertów współpracujących przy przygotowaniu modelu [59].

Charakterystyka uwzględnionych stanów względem w/w aspektów została przedstawiona poniżej.

Tabela 4. Dystrybucja pozostałych aspektów klinicznych w obrębie podstawowych stanów zdrowia [59].

Stan / aspekt	Łagodne	Umiarkowane	Poważne	Łącznie
WU				
Upośledzenie słuchu	52%	35%	13%	100%
Upośledzenie funkcji poznawczych	55%	35%	10%	100%
Ból	55%	30%	15%	100%
WWA				
Upośledzenie słuchu	50%	33%	17%	100%
Upośledzenie funkcji poznawczych	50%	40%	10%	100%
Ból	30%	40%	30%	100%
WC				
Upośledzenie słuchu	37%	37%	27%	100%
Upośledzenie funkcji poznawczych	35%	45%	20%	100%
Ból	15%	45%	40%	100%
SI				
Upośledzenie słuchu	30%	30%	40%	100%
Upośledzenie funkcji poznawczych	15%	55%	30%	100%
Ból	13%	45%	43%	100%

W modelu uwzględniono możliwość występowania zjawisk pod koniec cyklu i uwzględniono korektę połowy cyklu metodą tablic trwania życia. Uwzględniono roczne cykle [59].

Model zakłada, że pacjenci mogą zmienić tylko jeden poziom upośledzenia czynnościowego (pokazany czarnymi strzałkami oznaczonymi od „A” do „D” na schemacie modelu) w dowolnym 12-miesięcznym cyklu (na przykład od WU do WWA). Wyjątkiem jest to, że niektórzy pacjenci mogą przejść dwa lub więcej stanów wzdłuż osi upośledzenia czynnościowego, przechodząc do stanu SI (jak pokazują przerywane strzałki na schemacie modelu) w przypadku powikłań po interwencji chirurgicznej (np.

powikłania operacyjne wynikające z przecieku komorowo-otrzewnowego). Ustalono, że pacjenci mogą stać się poważnie unieruchomieni w wyniku takich powikłań związanych z operacją.

Poprawa stanu zdrowia pacjentów po zastosowaniu interwencji określana jest przez przejścia wsteczne wzdłuż osi czynnościowej (oznaczone zielonymi strzałkami „E” i „F” na schemacie modelu). Podczas gdy poprawa zdolności chodzenia pacjentów jest możliwa w przypadku stosowania samych procedur najlepszej opieki wspomagającej (np. udana wymiana stawu biodrowego umożliwiającą pacjentowi przejście ze stanu WC do WWA), model wyklucza przejścia wsteczne dla kohorty pacjenta stosujących wyłącznie BSC. Jest to założenie upraszczające, ponieważ zakłada się, że prawdopodobieństwo przejścia wstecznego w trakcie najlepszej opieki wspomagającej jest równoważne zarówno w przypadku wnioskowanej interwencji (WA + BSC), jak i komparatora (BSC). Model dopuszcza tylko dodatkowe przejścia wsteczne (poprawę funkcji motorycznych) u pacjentów leczonych wnioskowaną technologią. Eksperti kliniczni uczestniczący przy przygotowaniu modelu ekonomicznego potwierdzili ten aspekt. Dodatkowo stwierdzono, że poprawa funkcji motorycznych obserwowana była w badaniach klinicznych [59].

Dodatkowo model zakłada, że:

- pacjenci mogą poprawić funkcje motoryczne tylko o jeden poziom rocznie (na cykl),
- pacjenci częściej poprawiają funkcje motoryczne w ciągu pierwszych dwóch lat (tj. pierwszych dwóch cykli) po rozpoczęciu leczenia; założono, że prawdopodobieństwo poprawy choroby od 3. roku leczenia będzie niższe niż w ciągu pierwszych dwóch lat leczenia welmanazą alfa.

Podstawowe stany zdrowia są również powiązane ze stanami przejściowymi (czerwone kółka na schemacie modelu). Każdy stan przejściowy jest repliką odpowiedniego podstawowego stanu zdrowia pierwotnego, podczas którego u pacjentów występuje dodatkowo ciężka infekcja (określona jako infekcja wymagająca hospitalizacji, np. sepsa, zapalenie płuc, zakażenie kości). W ramach pobytu pacjenta w stanie przejściowym przez jeden cykl (rok) ponoszone są dodatkowe koszty, zwiększone jest ryzyko śmierci i/lub niezdolności do poprawy stanu zdrowia.

Pacjenci mogą przejść do stanu "Zgon" z dowolnego stanu zdrowia. Ryzyko zgonu zostało określone na podstawie rocznego prawdopodobieństwa zgonu osób z populacji generalnej Polski w 2020 roku [49] (tabela poniżej).

Tabela 5. Roczne prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej [49].

Wiek (lata)	Mężczyzna	Kobieta
0	0,003890	0,003150
1	0,000280	0,000190
2	0,000190	0,000140
3	0,000150	0,000110
4	0,000120	0,000090
5	0,000100	0,000080
6	0,000090	0,000070
7	0,000090	0,000070
8	0,000090	0,000070
9	0,000090	0,000070
10	0,000090	0,000080
11	0,000100	0,000090
12	0,000110	0,000100
13	0,000140	0,000120
14	0,000170	0,000130
15	0,000230	0,000150
16	0,000300	0,000170
17	0,000400	0,000190
18	0,000500	0,000210
19	0,000610	0,000230
20	0,000720	0,000250
21	0,000810	0,000260
22	0,000880	0,000270
23	0,000940	0,000270
24	0,000990	0,000270
25	0,001040	0,000280
26	0,001090	0,000280
27	0,001140	0,000290
28	0,001190	0,000310
29	0,001260	0,000330
30	0,001350	0,000350
31	0,001440	0,000380
32	0,001550	0,000420
33	0,001670	0,000460
34	0,001790	0,000510
35	0,001930	0,000570
36	0,002070	0,000630
37	0,002220	0,000690
38	0,002380	0,000750
39	0,002560	0,000820
40	0,002760	0,000900
41	0,002990	0,000990
42	0,003260	0,001090
43	0,003560	0,001200

Wiek (lata)	Mężczyzna	Kobieta
44	0,003900	0,001330
45	0,004290	0,001480
46	0,004720	0,001640
47	0,005210	0,001840
48	0,005750	0,002060
49	0,006350	0,002300
50	0,007000	0,002580
51	0,007710	0,002880
52	0,008470	0,003190
53	0,009280	0,003520
54	0,010150	0,003880
55	0,011110	0,004270
56	0,012170	0,004710
57	0,013350	0,005200
58	0,014660	0,005760
59	0,016100	0,006380
60	0,017650	0,007070
61	0,019300	0,007830
62	0,021070	0,008630
63	0,022970	0,009490
64	0,025000	0,010420
65	0,027140	0,011420
66	0,029410	0,012520
67	0,031770	0,013750
68	0,034170	0,015100
69	0,036650	0,016620
70	0,039250	0,018290
71	0,042010	0,020140
72	0,045010	0,022190
73	0,048330	0,024450
74	0,052000	0,026940
75	0,056090	0,029700
76	0,060640	0,032770
77	0,065710	0,036210
78	0,071370	0,040110
79	0,077720	0,044610
80	0,084800	0,049870
81	0,092690	0,056000
82	0,101440	0,063160
83	0,111070	0,071480
84	0,121540	0,080920
85	0,132800	0,091440
86	0,144770	0,102990
87	0,157300	0,115440
88	0,170240	0,128630

Wiek (lata)	Mężczyzna	Kobieta
89	0,183560	0,142580
90	0,197220	0,157280
91	0,211220	0,172710
92	0,225550	0,188880
93	0,240250	0,205770
94	0,255240	0,223290
95	0,270450	0,241300
96	0,285810	0,259690
97	0,301220	0,278290
98	0,316620	0,296960
99	0,331920	0,315540
100	0,347040	0,333870

Wśród pacjentów modelowano również przejście do stanu „Zgon” z dowolnego stanu zdrowia pierwotnego z powodu zwiększonego ryzyka zgonu związanego z przejściem poważnego zabiegu chirurgicznego. Modelowanie zakłada brak możliwości przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego w przypadku ciężkiego zakażenia (w stanie przejściowym).

Model zawiera także dodatkowy stan „Short end stage”, który obejmuje ciężki stan zdrowia pacjentów przed śmiercią, która jest konsekwencją ciężkiego zakażenia. [REDACTED]

3.5.1. KRYTERIA ZAKOŃCZENIA LECZENIA WELMANAZĄ ALFA

W ramach modelowania założono, że pacjenci mogą przerwać leczenie welmanazą alfa w związku z wystąpieniem:

- braku odpowiedzi - przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi określonej na podstawie analizy *post hoc* badania klinicznego rhLAMAN-05 (13,3% w pierwszym roku leczenia [102]);
- stanu zdrowia - odstawienie z powodu wejścia pacjentów do stanu SI lub stanu „Short end stage”;
- rezygnacji – na podstawie rocznego prawdopodobieństwa rezygnacji (10%) z przyczyn takich jak: reakcje związane z podaniem leku, preferencje pacjenta i / lub wystąpienie innych stanów skracających przeżycie (np. rak). Ten aspekt również uwzględnia krótkotrwałe przerwanie leczenia (np. z powodu podróży, badań edukacyjnych, złego stanu zdrowia lub zmian w warunkach opieki uniemożliwiających leczenie) [59].

Założono, że pacjenci po zakończonym leczeniu welmanazą alfa stosują wyłącznie najlepszą opiekę wspomagającą.

3.5.2. POCZĄTKOWY STAN KLINICZNY PACJENTÓW

Dystrybucja pacjentów w obrębie modelowanych stanów klinicznych w punkcie początkowym modelu została określona na podstawie wejściowych charakterystyk pacjentów włączonych do badania rhLAMAN-10 [59].

Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka pacjentów: dystrybucja pacjentów w poszczególnych stanach klinicznych [59].

Grupa wieku	WU, % (n/N)	WWA, % (n/N)	WC, % (n/N)*	SI, % (n/N)
6-11	77,8 (7/9)	22,2 (2/9)	0 (0/9)	0 (0/9)
12-18	72,7 (8/11)	27,3 (3/11)	0 (0/11)	0 (0/11)
18+	61,5 (8/13)	38,5 (5/13)	0 (0/13)	0 (0/13)
Wszyscy**	74,7%	25,3%	0,0%	0,0%

* Chociaż 3 pacjentów korzystało z wózka inwalidzkiego w badaniu rhLAMAN-10, nie byli oni uzależnieni od korzystania z niego (zgodnie z kryteriami włączenia do badania);

** na podstawie udziału grup wieku wśród pacjentów rozpoczynających leczenie WA w Wielkiej Brytanii [59].

3.5.3. BRAKUJĄCE DANE KLINICZNE UZYSKANE W RAMACH PANELU EKSPERTÓW [59]

W ramach przygotowania modelu oryginalnego zorganizowano panel ekspertów z udziałem lekarzy specjalistów w celu uzyskania danych szacunkowych dotyczących nieznanymi wartości parametrów, które są kluczowe dla oceny opłacalności wnioskowanej technologii, tj.:

- tempa postępu choroby w przypadku stosowania najlepszej opieki wspomagającej;
- tempa postępu choroby w przypadku stosowania welmanazy alfa z najlepszą opieką wspomagającą;
- tempa poprawy choroby w przypadku stosowania welmanazy alfa z najlepszą opieką wspomagającą;
- informacji dotyczących ciężkich zakażeń i poważnych zabiegów chirurgicznych w stanie klinicznym.

W przypadku samej najlepszej opieki wspomagającej tempo progresji choroby u pacjentów z alfa-mannozydozą było początkowo oceniane dla trzech grup wiekowych, różniących się wiekiem rozpoczęcia opieki medycznej, często skorelowanym z wiekiem diagnozy (6-11 lat; 12-17 lat; 18+ lat). Eksperti opisali trzy różne fenotypy pacjentów, w zależności od wieku w chwili rozpoczęcia specjalistycznej opieki / diagnozy, ale zauważono, że:

- eksperci określili, że większość pacjentów z alfa-mannozydozą poddawanych specjalistycznej opiece medycznej (tj. formalnie zdiagnozowanych) diagnozowanych jest w wieku pediatrycznym;

- te obserwacje potwierdzają dane z Wielkiej Brytanii: 71% zarejestrowanych pacjentów z alfa-mannozydozą było zdiagnozowanych w wieku do 11 lat;
- eksperci opisywali dorosły fenotyp AM, który może być rozpoznawany w od trzeciej do piątej dekadzie życia, ale zauważali, że fenotyp ten wykracza poza "klasyczny" fenotyp alfa-mannozydozy i jest w przeważającej mierze fenotypem związanym z aberracją neurologiczną. Eksperci stwierdzili również, że ta postać choroby (o mniejszym nasileniu objawów) jest rzadka i że pacjenci z tej grupy mogą nie wykazywać wyraźnie widocznych korzyści z leczenia welmanazą alfa. Eksperci zauważyli również, że mają niewielkie doświadczenie w leczeniu tego typu pacjentów;
- błędne lub niewłaściwe diagnozy są powszechne w przypadku ultra-rzadkich chorób.

Aby odzwierciedlić powyższe obserwacje, potwierdzono w wywiadach przeprowadzonych z ekspertami klinicznymi, że klinicznie właściwe jest założenie jednego tempa progresji choroby u osób otrzymujących samą najlepszą opiekę wspomagającą. To tempo progresji zostało określone na podstawie odpowiedzi ekspertów dotyczących pacjentów diagnozowanych w wieku pediatrycznym. Wykorzystanie tych danych w modelowaniu zakłada, że:

- pacjenci, którzy rozpoczynają specjalistyczne leczenie / są diagnozowani jako dorośli, prawdopodobnie byli niewłaściwie diagnozowani we wcześniejszym życiu;
- populacja pacjentów z fenotypem dorosłych (która głównie wykazuje tylko aberracje neurologiczne) jest wykluczona z kohorty obserwowanej w ramach modelowania, zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami.

Aby uwzględnić potencjalną heterogenność efektów klinicznych welmanazy alfa w zależności od wieku w chwili rozpoczęcia leczenia, analizowano efekt leczenia osobno u pacjentów rozpoczynających stosowanie welmanazy alfa w wieku pediatrycznym (6-11 lat) i młodzieńczym (12-17 lat). Określone na podstawie panelu ekspertów wartości określały dodatkowe lata, w których pacjent stosujący welmanazę alfa mógłby pozostać w każdym stanie zdrowia w porównaniu z samą najlepszą opieką wspomagającą. Efekt welmanazy alfa w odniesieniu do fenotypu dorosłych chorych został omówiony na panelu, podczas którego eksperci stwierdzili, że welmanaza alfa prawdopodobnie nie opóźni postępu choroby w tej grupie pacjentów.

Niemniej jednak w badaniach klinicznych wykazano, że dorośli chorzy odnosili korzyści ze stosowania welmanazy alfa [41]. W związku z tym, aby określić efekt leczenia welmanazy alfa u pacjentów rozpoczynających leczenie jako osoby dorosłe (u których występuje „klasyczna” postać choroby, tj. z opóźnieniem diagnozy) względny wpływ stosowania welmanazy alfa u dorosłych (18+ lat) w porównaniu z pozostałymi grupami wiekowymi (6-17 lat) określono na podstawie analizy *post hoc* badania rhLAMAN-10. W tej analizie 100% chorych w wieku 6-17 lat odpowiadało na stosowanie welmanazy alfa przy

ostatniej obserwacji, w porównaniu z 71,4% dorosłych pacjentów [102]. Na tej podstawie założono, że efekt stosowania welmanazy alfa u dorosłych obejmować będzie 71,4% efektu tego leku wśród chorych pediatrycznych i młodzieży.

Tabela 7. Średnia długość przebywania pacjentów w poszczególnych stanach

wiek	Stan WU			Stan WWA			Stan WC			Stan SI		
	M*	95% CI		M*	95% CI		M*	95% CI		M*	95% CI	
Długość przebywania w grupie pacjentów stosujących BSC												
6+	11,44	1,70	23,23	10,20	2,60	17,69	9,97	2,54	17,42	3,02	1,06	7,43
Dodatkowy efekt welmanazy alfa												
6-11	+1,54	-0,31	+3,64	+1,35	+0,23	+2,59	+0,58	+0,09	+1,68	0,00	0,00	0,00
12-18	+2,06	+0,23	+2,59	+1,35	+0,23	+2,59	+0,58	+0,09	+1,68	0,00	0,00	0,00
18+	+1,30	+0,01	+2,81	+0,96	+0,16	+1,85	+0,42	+0,07	+1,20	0,00	0,00	0,00
6+*	+ 1,58	-	-	+ 1,30	-	-	+ 0,56	-	-	0,00	-	-

* mediana;

** na podstawie udziału grup wieku wśród pacjentów rozpoczynających leczenie WA w Wielkiej Brytanii [59].

Stopień poprawy choroby po zastosowaniu welmanazy alfa również określono na podstawie opinii ekspertów. Ekspertom przedstawiono dane z badania rhLAMAN-10, które wykazały, że spośród 10 pacjentów, którzy stosowali pomoce ułatwiające chodzenie na początku badania, siedem osób (70%) uniezależniło się od tych przyrządów przy ostatniej obserwacji. Ponieważ w badaniu rhLAMAN-10 nie uwzględniono grupy kontrolnej, eksperci stwierdzili, że nie jest jasne, czy poprawa wynikała wyłącznie z wpływu welmanazy alfa i że jest mało prawdopodobne, aby stosowanie welmanazy alfa osiągnęło ten poziom (70%) poprawy choroby w stosunku do grupy chorych, którzy otrzymywali najlepszą opiekę wspomagającą (wartość 70% zawierała w sobie zarówno dodatkowy efekt WA jak i efekt samej BSC).

Biorąc pod uwagę wyniki badania rhLAMAN-10 i komentarze ekspertów, w analizie wykorzystano konserwatywne wartości prawdopodobieństw poprawy stanu klinicznego. Zarówno w przypadku stanu zdrowia WWA, jak i WC roczne prawdopodobieństwo poprawy stanu klinicznego pacjenta (przejścia do poprzedniego stanu zdrowia) wyniosło 20% w 1 i 2 roku. W kolejnych latach roczne prawdopodobieństwo poprawy zostało określone na poziomie 2,5%. Założenia te zostały potwierdzone przez ekspertów klinicznych.

Wskaźniki występowania ciężkich zakażeń, ryzyko zgonu z powodu ciężkich zakażeń oraz prawdopodobieństwo poważnego zabiegu chirurgicznego ze względu na stan zdrowia zostały określone na podstawie odpowiedzi zebranych w ramach panelu ekspertów. Zwrócono uwagę na możliwość zmniejszenia ryzyka tych zdarzeń w wyniku zastosowania welmanazy alfa.

Eksperti najpierw podawali wskaźniki ciężkich zakażeń i konieczności przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych według stanu zdrowia w latach, aż do wystąpienia jednego ciężkiego zakażenia. Wartości te zostały następnie przekształcone na prawdopodobieństwa roczne (tabela poniżej).

Na podstawie opinii ekspertów ustalono, że stosowanie welmanazy alfa będzie wiązać się z 50% redukcją ryzyka wystąpienia poważnych zakażeń, zgonu z powodu poważnych zakażeń oraz komplikacji występujących po poważnych zabiegach chirurgicznych. Uwzględniono brak wpływu welmanazy alfa na ryzyko konieczności przeprowadzenia zarówno małych jak i poważnych zabiegów chirurgicznych.

Dane przedstawione powyżej zostały wykorzystane do obliczenia prawdopodobieństw przejścia w modelu. Prawdopodobieństwa przejścia przedstawiono w arkuszu „Matrices” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 8. Roczne ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia i powikłań.

	WU	WWA	WC	SI
Liczba lat życia do wystąpienia ciężkiego zakażenia				
Średnia	4,60	4,20	1,47	1,00
Minimum	2,00	2,00	1,00	0,66
Maksimum	7,00	6,00	2,00	1,33
Określone roczne ryzyko				
Średnia	19,54%	21,19%	49,45%	63,29%
Minimum	39,35%	39,35%	63,21%	78,02%
Maksimum	13,31%	15,35%	39,35%	52,85%
Roczne ryzyko zgonu z powodu ciężkiego zakażenia				
Średnia	4,50%	6,25%	12,50%	23,13%
Minimum	0,50%	2,50%	5,00%	10,00%
Maksimum	10,00%	15,00%	30,00%	40,00%
Roczne ryzyko poważnego zabiegu chirurgicznego				
Średnia	8,1%	13,8%	10,0%	1,5%
Minimum	5,0%	8,0%	8,0%	1,5%
Maksimum	13,0%	20,0%	13,0%	1,5%
Ryzyko wystąpienia komplikacji po przeprowadzeniu poważnego zabiegu chirurgicznego				
Zgon	5%	5%	10%	10%
Inne komplikacje (przejście do SI)	10%	10%	20%	20%
Ryzyko wystąpienia małych zabiegów chirurgicznych				
Średnia	100%	50%	50%	0%

3.5.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z alfa-mannozydozą i ich opiekunów (por. rozdział 12.1.). Niemniej jednak, ze

względu na fakt, iż alfa-mannozydoza jest chorobą rzadką, niewiele jest dostępnych informacji na temat jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą i obecnie brakuje dowodów wysokiej jakości dotyczących długoterminowego wpływu alfa-mannozydozy na jakość życia pacjentów. Nie zidentyfikowano żadnych badań zawierających dane odpowiednie do wykorzystania w analizie ekonomicznej. Na tej podstawie zdecydowano się na wykorzystanie założeń modelu oryginalnego przy ocenie wag użyteczności (informacje opisane poniżej).

Dane dotyczące jakości życia pacjentów zebrano w ramach programu badań klinicznych rhLAMAN; w ramach badań użyto kwestionariuszy CHAQ (wszystkie próby) i EQ-5D (rhLAMAN-05 i rhLAMAN-10). Powyższe dane nie były wystarczające do zapewnienia wszystkich danych wejściowych dla modelu ekonomicznego ponieważ ze względu na kryteria kwalifikacji, żaden pacjent nie był zależny od wózka inwalidzkiego lub poważnie unieruchomiony na początku badania. Jednak możliwe było oszacowanie wagi użyteczności stanów zdrowia "chodzenie bez pomocy" (WU) i "chodzenie z pomocą" (WWA), z wykorzystaniem wyników badania rhLAMAN-10 (tabela poniżej).

Tabela 9. Wyniki badania rhLAMAN-10 w zakresie wag użyteczności.

Punkt czasowy	Stan WU		Stan WWA	
	n	Średnia EQ-5D (SD)	n	Średnia EQ-5D (SD)
Punkt początkowy	15	0,652 (0,149)	9	0,577 (0,200)
Ostatnia obserwacja (po 12-48 miesiącach leczenia)				
Wyniki		0,702 (0,171)		0,635 (0,085)
Zmiana względem punktu początkowego	25	0,050	6	0,058

Na początku badania (przed leczeniem) średni indeks EQ-5D wśród pacjentów z AM, którzy mogli chodzić wynosił 0,652. Analiza ta wykazała, że przejście od stanu „chodzenia bez pomocy” do stanu „chodzenia z pomocą” wiązało się z utratą wagi użyteczności na poziomie 0,075. Ponadto wykazano, że leczenie welmanazą alfa wiązało się z poprawą użyteczności o 0,050 i 0,058 odpowiednio w stanach „chodzenie bez pomocy” (WU) i „chodzenie z pomocą” (WWA).

W ramach analizy podstawowej wagi użyteczności zostały przyjęte na podstawie przeprowadzonego przez Zamawiającego badania ankietowego (badanie opublikowano w późniejszym okresie [112]); zostało ono przeprowadzone w grupie chorych na alfa-mannozydozę lub ich opiekunów z Wielkiej Brytanii należących do stowarzyszenia chorych (wariant w modelu opisany jako „MPS Society Survey”). W badaniu udział wzięło 9 chorych w wieku od 7 do 37 lat. Wśród chorych i ich opiekunów uczestniczących w badaniu:

- u 3 pacjentów przeprowadzono przeszczep komórek hematopoetycznych i
- u 1 jednego stosowano welmanazę alfa.

Mając na uwadze potencjalny wpływ w/w schematów leczenia na wagę użyteczności, informacje uzyskane od tych 4 pacjentów zostały odrzucone. Uwzględnione informacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

W ramach modelu uwzględniono również wyniki innego badania Zamawiającego („KOL AM patient audit”) w którym lekarze z 4 krajów uzupełniali kwestionariusze EQ-5D na podstawie wywiadu z pacjentami (7 pacjentów).

Tabela 10. Wagi użyteczności określone wśród chorych lub ich opiekunów z Wielkiej Brytanii [59]

Stan	n	Średnia	Min	Max
Badanie wśród chorych i ich opiekunów (N=5)				
WU	2	0,906	0,906	0,906
WWA	brak	0,312*	brak	brak
WC	1	0,100	0,100	0,100
SI	2	-0,011	-0,048	0,027
Badanie wśród lekarzy				
WU	-	0,820	-	-
WWA	-	0,312	-	-
WC	-	-0,371	-	-
SI	-	0,095	-	-

* uzupełniono na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych [59]

Jak wspomniano powyżej, leczenie welmanazą alfa może zapewnić poprawę wag użyteczności nawet w przypadku braku zmiany stanu klinicznego (wyniki badania rhLAMAN-10). Jest jednak prawdopodobne, że wzrost użyteczności zaobserwowany w badaniu rhLAMAN-10 jest zaniżony z powodu trudności w ocenie jakości życia pacjentów z analizowanej populacji. Co więcej, możliwe jest, że niektóre korzyści wynikające z leczenia welmanazą alfa będą widoczne dopiero po dłuższym okresie leczenia. Aspekt ten obejmuje potencjalne korzyści leczenia welmanazą alfa, których nie można było włączyć bezpośrednio do modelu, ze względu na różnorodność i złożoność stanu oraz pragmatyczny projekt modelu. Te dodatkowe korzyści obejmują wpływ leczenia welmanazą alfa na drobne infekcje, drobne zabiegi chirurgiczne, powikłania psychiatryczne, konieczność korzystania z respiratora i poprawę stanu zdrowia w obrębie danego stanu rozpatrywanego w ramach modelu (np. zmniejszenie liczby przyrządów pomocnych przy chodzeniu). Z tych powodów w analizie podstawowej, na podstawie opinii ekspertów, uwzględniono wzrost użyteczności na poziomie 0,1 [59]. Założono, że ten wzrost użyteczności będzie utracony w momencie zaprzestania leczenia.

Założono dodatkowo, że poważne zakażenie spowoduje utratę wagi użyteczności na poziomie 0,18 przez 6 miesięcy (spadek QALY w cyklu na poziomie 0,09). Wartość tą określono na podstawie oceny wpływu na jakość życia wystąpienia sepsy [103]. Uwzględnienie sepsy jako referencji dla wszystkich ciężkich zakażeń było zgodne z opiniami ekspertów klinicznych uczestniczących w przygotowaniu modelu

oryginalnego. Założono, że poważne zabiegi chirurgiczne wiążą się z utratą wagi użyteczności na poziomie 0,25 w okresie 26 tygodni. Dane uzyskano z wniosku przedłożonego NICE w sprawie alosulfazy alfa [104] i pochodzą od panelu ekspertów zajmujących się leczeniem pacjentów z mukopolisacharydozą alfa.

Na podstawie opinii ekspertów założono, że stosowanie welmanazy alfa redukuje o połowę okres występowania utraty użyteczności z powodu poważnych zakażeń i poważnych zabiegów chirurgicznych (ogółem uwzględniono wpływ welmanazy alfa na przebieg poważnych zabiegów bez wpływu na ich liczbę) [59].

Nie są dostępne informacje na temat jakości życia opiekunów pacjentów z alfa-mannozydozą. Zidentyfikowano 2 dokumenty dotyczące utraty użyteczności opiekunów chorych na inną rzadką chorobę – stwardnienie rozsiane [105], [106].

Utrata użyteczności opiekuna jest oceniana w ramach modelowania przy użyciu Rozszerzonej Skali Statusu Niepełnosprawności (EDSS). Pomimo tego, że kwestionariusz EDSS jest przeznaczony do oceny stanów związanych ze stwardnieniem rozsianym, istnieją pewne podobieństwa ze stanami zaburzeń czynnościowych u pacjentów z AM. Z tego powodu w analizie podstawowej uwzględniono informacje z publikacji Gani i wsp., (2008) [105]; uwzględnione założenia zostały potwierdzone przez ekspertów klinicznych [59].

Dane z Gani i wsp. (2008) wykazały, że utrata użyteczności opiekuna wzrasta liniowo w miarę nasilania się choroby. Z drugiej strony Acaster i wsp. (2013) [106] wykazali, że opiekunowie pacjentów z najcięższą postacią choroby (na wózkach inwalidzkich lub obłożnie chorych) ponosili niższą utratę użyteczności niż osoby opiekujące się pacjentami, którzy mogli nadal chodzić (przy pomocy osób trzecich).

Liniowy wzrost utraty użyteczności w miarę wzrostu stopnia ciężkości choroby został uznany za bardziej odpowiedni i został wykorzystany w analizie podstawowej [59].

Tabela 11. Zależna od stopnia nasilenia choroby utrata użyteczności opiekunów.

EDSS / PDSS	Postać choroby	Utrata QALY	Stany
Gani i wsp., (2008) [105]			
0	Łagodna	0,00	-
1		0,00	-
1,5–2,0		0,00	-
2,5–3,0		-0,01	WU
3,5–4,0	Umiarkowana	-0,01	-
4,5–5,0		-0,02	WWA
5,5–6,0		-0,03	-
6,5–7,0		-0,05	WC
7,5–8,0	Poważna	-0,11	-

EDSS / PDSS	Postać choroby	Utrata QALY	Stany
8,5–9,5		-0,14	SI; „Short end stage” (cały rok – uwzględnienie żałoby)
Acaster i wsp, (2013) [106]			
0–1	Normalny - łagodna niepełnosprawność	0,00	-
2–3	Umiarkowana niepełnosprawność - niepełnosprawność chodu	-0,05	WU
4	Konieczność wczesnego zastosowania laski	-0,14	WWA
5	Konieczność późnego zastosowania laski	-0,16	-
6	Wsparcie dwustronne	-0,17	-
7	Wózek inwalidzki / skuter	-0,03	WC
8	Obłożnie chory	-0,09	SI; „Short end stage” (cały rok – uwzględnienie żałoby)

W miejsce wag użyteczności pacjentów, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono również wagi użyteczności stanów dotyczących innych chorób wymagających enzymatycznych terapii zastępczych [107], [108].

Dodatkowo model umożliwia bardziej zaawansowaną analizę wag użyteczności pozwalającą skorelować wskazywane przez ekspertów odsetki pacjentów z upośledzeniem słuchu, upośledzeniem zdolności poznawczych i bólem w każdym z analizowanych stanów klinicznych. W ramach tego wariantu uwzględniono dane z badań: Currie i wsp. (2006) dla bólu [109], Jonsson i wsp., (2006) w zaburzeniach funkcji poznawczych [110], a wartości HUI-3 dla upośledzenia słuchu uzyskano z Colquitt i wsp., (2011) [111].

3.5.5. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.6. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami. Niemniej jednak ustalono, że jego funkcjonowanie w wersjach Excel wcześniejszych niż 2007 może nie być prawidłowe.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badania kwestionariuszowego (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich [59].

Szczegółowe informacje na temat pozostałych źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z alfa-mannozydozą w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Lamzede® w odniesieniu do schematu placebo (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy: płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie opinii eksperta klinicznego (por. rozdział 12.3.) oraz dostępnej literatury. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.3. oraz referencji [71].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [65], [66], [69], [70], [72], [73], [74], [75], [101] (listopad 2021).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopada 2021 roku [37].

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w [REDACTED] oraz założeń modelu oryginalnego [59] (arkusz „Costs2 UK”),
- [REDACTED]

- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),

- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze „PL Data” i „Costs2”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z alfa-mannozydozą w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/lub płatnika publicznego. Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednio medyczne związane w całości z leczeniem alfa-mannozydozy wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie wnioskowanej technologii i innych procedur medycznych;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt zapłaty za suplementy (dopłata do leków refundowanych lub zapłata za leki nierefundowane).

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „PL Data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Kod	Świadczenie	Kwota, PLN	Źródło
5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,8	[70]
5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	[70]
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	[70]
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	[65]
5.51.01.0010066	Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż. (planowana)	4671	[65]
5.51.01.0001087	Inne choroby układu nerwowego	1830	[66]
5.51.01.0008014	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego *	13934	[66]
5.51.01.0008015	Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana *	12811	[66]
5.51.01.0001022	Duże zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym *	12422	[66]
5.51.01.0001023	Średnie zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym *	7617	[66]
5.51.01.0003016	Średnie zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani *	1400	[66]
5.51.01.0008043	Średnie zabiegi na kończynie górnej *	1476	[66]
5.51.01.0003032	Duże zabiegi uszu *	3732	[66]
5.51.01.0016056	Posocznica o ciężkim przebiegu	8266	[66]
-	Opakowanie wit. E: 10 - 15 PLN za opak 30 jedn. z dużą zawartością witaminy	10	[38]
-	Opakowanie wit. D: od 5 do 15 PLN za 30 jedn. o dużej zawartości witaminy	5	[38]
5.11.02.9100032	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu - kategoria I, 5.11.02.9100032 RNOS01	13860	[73]
5.11.00.0000002	porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych, 5.11.00.0000002	45,1	[74] i Informator o umowach
5.11.00.0000004	wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych, 5.11.00.0000004	19,11	
5.11.02.9000046	Rehabilitacja dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego w ośrodku/oddziale dziennym, 5.11.02.9000046 – osobodzień (05.2300.521.02)	3267	
5.53.01.0005019	Osobodzień na OIOM - dorośli	3 428,15	[75]
5.53.01.0006077	Osobodzień na OIOM - dzieci	3 486,41	
Wyroby medyczne	Orteza	800	[69]
	Pionizator	2000	
	Wózek inwalidzki	600	

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii. Koszt leków nierefundowanych określono na podstawie Katalogu produktów leczniczych i wyrobów medycznych [38].

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Lamzede® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, [REDACTED]

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lamzede®.

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że koszt 10 mg welmanazy alfa wynosi [REDACTED]

3.6.2.2. KOSZT PODAWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI I DIAGNOSTYKI W TRAKCIE STOSOWANIA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI

Koszt podawania wnioskowanej technologii określono na podstawie uwzględnionego schematu jej dawkowania (por. rozdział 2.2.) [REDACTED]

Uwzględniono dzień hospitalizacji w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 (hospitalizacja związana z wykonaniem programu) przy każdym podaniu leku.

Koszt świadczeń diagnostycznych w trakcie stosowania porównywanych interwencji został określony na podstawie [redacted]. Uwzględniono roczny ryczałt za diagnostykę na poziomie 2 500 PLN, co jest najwyższą kwotą ryczałtu za diagnostykę w programach lekowych aktualnie uwzględniających enzymatyczne terapie zastępcze (od około 1 500 do 2 500 zł rocznie) [72].

3.6.3. KOSZT DODATKOWEJ OPIEKI MEDYCZNEJ (BEST SUPPORTIVE CARE; BSC)

W ramach analizy koszt najlepszej opieki wspomagającej (BSC), nieuwzględniającej kategorii kosztów nie związanych bezpośrednio ze stosowaniem porównywanych interwencji, [redacted]

Przy uwzględnieniu założeń modelu oryginalnego (tj. charakteru poszczególnych zdarzeń i przypisanych im jednostek chorobowych) oraz [redacted] określono zależne od stanu roczne koszty najlepszej opieki wspomagającej, koszt leczenia poważnych i małych zabiegów chirurgicznych oraz koszt leczenia poważnych zakażeń.

Koszy jednostkowe wykorzystane przy ocenie wysokości rocznego kosztu najlepszej opieki wspomagającej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Koszty jednostkowe najlepszej opieki wspomagającej.

Kategoria	Grupa wieku		Perspektywa ekonomiczna	Uwagi
	<18 lat	18+ lat		
Hospitalizacje	4 671,00 PLN	4 671,00 PLN	NFZ	JGP K28F
Konsultacje ze specjalistą, badania diagnostyczne	75,00 PLN	75,00 PLN	NFZ	W12
Konsultacje ze specjalistą, badania diagnostyczne – prywatne	150,00 PLN	150,00 PLN	Pacjent/ opiekun	Przegląd ofert internetowych
Witaminy, suplementy diety	15,00 PLN	15,00 PLN	Pacjent/ opiekun	mp.pl
Rehabilitacja w ośrodku dziennym	3 267,00 PLN	3 267,00 PLN	NFZ	5.11.02.9000046
Rehabilitacja w domu: porada	45,10 PLN	45,10 PLN	NFZ	5.11.00.0000002
Rehabilitacja w domu: fizjoterapia	19,11 PLN	19,11 PLN	NFZ	5.11.00.0000004
Rehabilitacja w domu: fizjoterapia - prywatna	100,00 PLN	100,00 PLN	Pacjent/ opiekun	Przegląd ofert internetowych
Stacjonarna rehabilitacja neurologiczna	13 860,00 PLN	13 860,00 PLN	NFZ	5.11.02.9100032

Kategoria	Grupa wieku		Perspektywa ekonomiczna	Uwagi
	<18 lat	18+ lat		
Opieka pielęgniarstwa w domu	30,00 PLN	30,00 PLN	NFZ	[101]
Ortezy	800,00 PLN	800,00 PLN	NFZ	Na poziomie limitu [69]
Pionizatory	2 000,00 PLN	2 000,00 PLN	NFZ	
Wózki	600,00 PLN	600,00 PLN	NFZ	

Określony [REDAKTOWANE] oraz przyjętych założeń odsetek pacjentów, u których przeprowadzono określone świadczenia medyczne oraz częstotliwość ich wykorzystywania każdego roku zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 15. Odsetek pacjentów korzystających z poszczególnych kategorii świadczeń najlepszej opieki wspomagającej w zależności od stanu klinicznego.

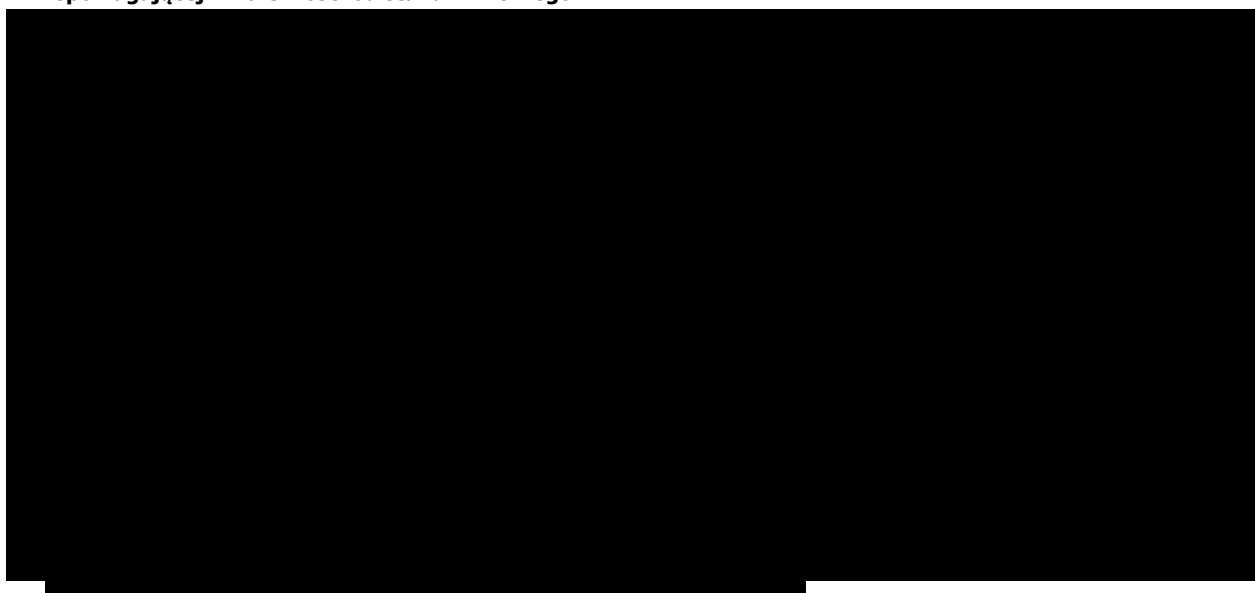
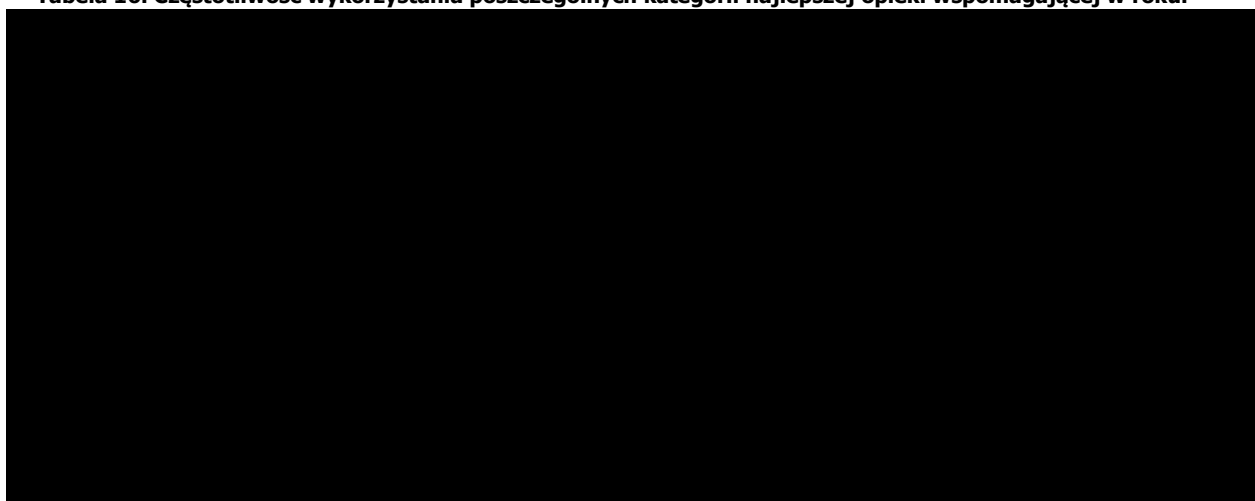


Tabela 16. Częstotliwość wykorzystania poszczególnych kategorii najlepszej opieki wspomagającej w roku.



Na podstawie w/w danych ustalono średni koszt roczny dodatkowej opieki medycznej przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 17. Roczny koszt najlepszej opieki wspomagającej w zależności od stanu klinicznego.

	WU	WWA	WC	SI
Hospitalizacje	2 335,50 PLN	7 006,50 PLN	7 006,50 PLN	11 677,50 PLN
Konsultacje ze specjalistą, badania diagnostyczne	75,00 PLN	112,50 PLN	112,50 PLN	187,50 PLN
Konsultacje ze specjalistą, badania diagnostyczne – prywatne	150,00 PLN	225,00 PLN	225,00 PLN	375,00 PLN
Witaminy, suplementy diety (opakowania)	90,00 PLN	90,00 PLN	90,00 PLN	90,00 PLN
Rehabilitacja w ośrodku dziennym	163,35 PLN	163,35 PLN	326,70 PLN	490,05 PLN
Rehabilitacja w domu: porada	9,02 PLN	9,02 PLN	45,10 PLN	248,05 PLN
Rehabilitacja w domu: fizjoterapia	1,91 PLN	1,91 PLN	19,11 PLN	38,22 PLN
Rehabilitacja w domu: fizjoterapia - prywatna	15,00 PLN	15,00 PLN	50,00 PLN	100,00 PLN
Stacjonarna rehabilitacja neurologiczna	1 386,00 PLN	2 772,00 PLN	2 772,00 PLN	2 772,00 PLN
Opieka pielęgniarska w domu (2-3 dni na tydzień)	0,00 PLN	0,00 PLN	0,00 PLN	1 956,70 PLN
Ortezy (co 1-2 lata)	26,67 PLN	26,67 PLN	160,00 PLN	160,00 PLN
Pionizatory (co 1-2 lata)	0,00 PLN	0,00 PLN	666,67 PLN	133,33 PLN
Wózki(co 1-2 lata)	0,00 PLN	0,00 PLN	80,00 PLN	40,00 PLN
Suma – perspektywa NFZ	3 997,45 PLN	10 091,95 PLN	11 188,58 PLN	17 703,35 PLN
Suma – perspektywa pacjenta/opiekuna	255,00 PLN	330,00 PLN	365,00 PLN	565,00 PLN

Koszt leczenia poważnych zakażeń wymagających hospitalizacji określono na podstawie wyników badań [60], [61] określających średni okres pobytu pacjenta w szpitalu (osobno: OIOM i oddział opieki ogólnej), założeń modelu oryginalnego w zakresie jednostek chorobowych wykazywanych w ramach leczenia zakażeń oraz świadczeń według Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) dopasowanych do tych jednostek na podstawie grupera (<http://jgp.uhc.com.pl/doc/index.html>).

Uwzględnione dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Koszt leczenia poważnego zakażenia.

Wiek pacjenta	Koszt pobytu	Mediana pobytu [60], [61]	Koszt całkowity
Okres pobytu na OIOM			
< 18 lat	3 486,41 PLN/dzień	6,25	21 790,05 PLN
18+ lat	3 428,15 PLN/dzień	7,80	26 739,57 PLN
Okres opieki na innym oddziale			
< 18 lat	8 266,00 PLN/pobyt (S56)	2,98	8 266,00 PLN

Wiek pacjenta	Koszt pobytu	Mediana pobytu [60], [61]	Koszt całkowity
18+ lat	8 266,00 PLN/pobyt (S56)	15,00	8 266,00 PLN
Łącznie pobyt			
< 18 lat	-	9,23	30 056,05 PLN
18+ lat	-	22,80	35 005,57 PLN

Koszt stanu „*Short end-stage*” określono na podstawie w/w kosztu osobodnia na OIOM i uwzględnionej w modelu długości przebywania pacjenta w tym stanie (4 tygodnie). Koszt tego stanu określono na poziomie 97 619,43 PLN i 95 988,21 PLN wśród chorych w wieku odpowiednio <18 i 18+ lat.

Tabela 19. Koszt zabiegów chirurgicznych.

	Koszt	Świadczenie wg JGP	Udział
Poważny zabieg chirurgiczny			
Drenaż płynu mózgowo-rdzeniowego	1 830,00 PLN	A87	20%
Dekompresja rdzenia kręgowego	7 617,00 PLN	A23	20%
Fuzja rdzenia kręgowego	12 422,00 PLN	A22	20%
Wymiana biodra	13 934,00 PLN	H14	20%
Wymiana kolana	12 811,00 PLN	H15	20%
Średnia	9 722,80 PLN	-	100%
Mały zabieg chirurgiczny			
Wycięcie migdałków	1 400,00 PLN	C14	33%
Operacja tunelu nadgarstka	1 476,00 PLN	H43	33%
Tympanoplastyki	3 732,00 PLN	C32	33%
Średnia	2 202,67 PLN	-	100%

3.6.4. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Mając na uwadze korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41], w opracowaniu uwzględniono wyłącznie reakcje związane z podaniem leku. Założono, że 9,091% podań wnioskowanej technologii (dane z badania rhLAMAN-10) związane będzie z niepożądaną reakcją. Konserwatywnie przyjęto, że każde zdarzenie niepożądane związane będzie z przedłużeniem pobytu pacjenta w szpitalu o 1 dzień (koszt leczenia na poziomie kosztu osobodnia hospitalizacji w ramach programu lekowego).

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

Scenariusze analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	Wartość	
DSA 01	<i>Subpopulation</i>	<i>6-11</i>	Nie dotyczy
DSA 02		<i>12-17</i>	Nie dotyczy
DSA 03		<i>18+</i>	Nie dotyczy
DSA 04	<i>No discount</i>		<i>0% stopy</i>
DSA 05	<i>Discount rate - costs</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 06		<i>Upper</i>	0,10
DSA 07	<i>Discount rate - outcomes</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 08		<i>Upper</i>	0,07
DSA 09	<i>Patient/caregivers cost</i>	<i>Lower</i>	Pominięte
DSA 10		<i>Upper</i>	Uwzględnione
DSA 11	<i>time horizon</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 12		<i>Upper</i>	10,00
DSA 13	<i>days a year</i>	<i>Lower</i>	365,00
DSA 14		<i>Upper</i>	366,00
DSA 15	<i>half-cycle correction</i>	<i>Lower</i>	Uwzględnione
DSA 16		<i>Upper</i>	Pominięte
DSA 17	<i>Setting - Age transition to adult services</i>	<i>Lower</i>	17,00
DSA 18		<i>Upper</i>	18,00
DSA 19	<i>All resources: rates and shares parameters</i>	<i>Lower</i>	-25%
DSA 20		<i>Upper</i>	+25%
DSA 21	<i>User share; Vitamins, diet supplements; WU</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 22		<i>Upper</i>	0,63
DSA 23	<i>User share; Rehabilitation in a day ward/center; WU</i>	<i>Lower</i>	0,04
DSA 24		<i>Upper</i>	0,06
DSA 25	<i>User share; Rehabilitation at home: rehabilitation advice; WU</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 26		<i>Upper</i>	0,13
DSA 27	<i>User share; Rehabilitation at home: physiotherapy treatments; WU</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 28		<i>Upper</i>	0,13
DSA 29	<i>User share; Rehabilitation at home: treatments, private; WU</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 30		<i>Upper</i>	0,13
DSA 31		<i>Lower</i>	0,08

Nr	Opis scenariusza		Wartość
DSA 32	<i>User share; stationary neurological rehabilitation; WU</i>	<i>Upper</i>	0,13
DSA 33	<i>User share; orthosis; WU</i>	<i>Lower</i>	0,04
DSA 34		<i>Upper</i>	0,06
DSA 35	<i>User share; Vitamins, diet supplements; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 36		<i>Upper</i>	0,63
DSA 37	<i>User share; Rehabilitation in a day ward/center; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,04
DSA 38		<i>Upper</i>	0,06
DSA 39	<i>User share; Rehabilitation at home: rehabilitation advice; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 40		<i>Upper</i>	0,13
DSA 41	<i>User share; Rehabilitation at home: physiotherapy treatments; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 42		<i>Upper</i>	0,13
DSA 43	<i>User share; Rehabilitation at home: treatments, private; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 44		<i>Upper</i>	0,13
DSA 45	<i>User share; stationary neurological rehabilitation; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,15
DSA 46		<i>Upper</i>	0,25
DSA 47	<i>User share; orthosis; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,04
DSA 48		<i>Upper</i>	0,06
DSA 49	<i>User share; Vitamins, diet supplements; WC</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 50		<i>Upper</i>	0,63
DSA 51	<i>User share; Rehabilitation in a day ward/center; WC</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 52		<i>Upper</i>	0,13
DSA 53	<i>User share; Rehabilitation at home: rehabilitation advice; WC</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 54		<i>Upper</i>	0,63
DSA 55	<i>User share; Rehabilitation at home: physiotherapy treatments; WC</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 56		<i>Upper</i>	0,63
DSA 57	<i>User share; Rehabilitation at home: treatments, private; WC</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 58		<i>Upper</i>	0,63
DSA 59	<i>User share; stationary neurological rehabilitation; WC</i>	<i>Lower</i>	0,15
DSA 60		<i>Upper</i>	0,25
DSA 61	<i>User share; orthosis; WC</i>	<i>Lower</i>	0,23
DSA 62		<i>Upper</i>	0,38
DSA 63	<i>User share; verticalizer; WC</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 64		<i>Upper</i>	0,63
DSA 65	<i>User share; wheelchair; WC</i>	<i>Lower</i>	0,15
DSA 66		<i>Upper</i>	0,25
DSA 67	<i>User share; Vitamins, diet supplements; SI</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 68		<i>Upper</i>	0,63
DSA 69	<i>User share; Rehabilitation in a day ward/center; SI</i>	<i>Lower</i>	0,10
DSA 70		<i>Upper</i>	0,20
DSA 71	<i>User share; Rehabilitation at home: rehabilitation advice; SI</i>	<i>Lower</i>	0,75
DSA 72		<i>Upper</i>	1,00
DSA 73	<i>User share; Rehabilitation at home: physiotherapy treatments; SI</i>	<i>Lower</i>	0,75
DSA 74		<i>Upper</i>	1,00
DSA 75		<i>Lower</i>	0,75

Nr	Opis scenariusza		Wartość
DSA 76	<i>User share; Rehabilitation at home: treatments, private; SI</i>	<i>Upper</i>	1,00
DSA 77	<i>User share; stationary neurological rehabilitation; SI</i>	<i>Lower</i>	0,15
DSA 78		<i>Upper</i>	0,25
DSA 79	<i>User share; nurse care at home; SI</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 80		<i>Upper</i>	0,63
DSA 81	<i>User share; orthosis; SI</i>	<i>Lower</i>	0,23
DSA 82		<i>Upper</i>	0,38
DSA 83	<i>User share; verticalizer; SI</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 84		<i>Upper</i>	0,13
DSA 85	<i>User share; wheelchair; SI</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 86		<i>Upper</i>	0,13
DSA 87	<i>Resource rate; Hospitalization; WU</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 88		<i>Upper</i>	1,00
DSA 89	<i>Resource rate; Specialist consultation, diagnostic procedures; WU</i>	<i>Lower</i>	0,75
DSA 90		<i>Upper</i>	1,25
DSA 91	<i>Resource rate; Specialist consultation, private; WU</i>	<i>Lower</i>	0,75
DSA 92		<i>Upper</i>	1,25
DSA 93	<i>Resource rate; Vitamins, diet supplements; WU</i>	<i>Lower</i>	8,00
DSA 94		<i>Upper</i>	16,00
DSA 95	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: rehabilitation advice; WU</i>	<i>Lower</i>	1,50
DSA 96		<i>Upper</i>	2,50
DSA 97	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: physiotherapy treatments; WU</i>	<i>Lower</i>	0,75
DSA 98		<i>Upper</i>	1,25
DSA 99	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: treatments, private; WU</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 100		<i>Upper</i>	2,00
DSA 101	<i>Resource rate; nurse care at home; WU</i>	<i>Lower</i>	104,3571429
DSA 102		<i>Upper</i>	156,5357143
DSA 103	<i>Resource rate; orthosis; WU</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 104		<i>Upper</i>	1,00
DSA 105	<i>Resource rate; verticalizer; WU</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 106		<i>Upper</i>	1,00
DSA 107	<i>Resource rate; wheelchair; WU</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 108		<i>Upper</i>	1,00
DSA 109	<i>Resource rate; Hospitalization; WWA</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 110		<i>Upper</i>	2,00
DSA 111	<i>Resource rate; Specialist consultation, diagnostic procedures; WWA</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 112		<i>Upper</i>	2,00
DSA 113	<i>Resource rate; Specialist consultation, private; WWA</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 114		<i>Upper</i>	2,00
DSA 115	<i>Resource rate; Vitamins, diet supplements; WWA</i>	<i>Lower</i>	8,00
DSA 116		<i>Upper</i>	16,00
DSA 117	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: rehabilitation advice; WWA</i>	<i>Lower</i>	1,50
DSA 118		<i>Upper</i>	2,50
DSA 119	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: physiotherapy treatments; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,75
DSA 120		<i>Upper</i>	1,25

Nr	Opis scenariusza		Wartość
DSA 121	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: treatments, private; WWA</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 122		<i>Upper</i>	2,00
DSA 123	<i>Resource rate; nurse care at home; WWA</i>	<i>Lower</i>	104,3571429
DSA 124		<i>Upper</i>	156,5357143
DSA 125	<i>Resource rate; orthosis; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 126		<i>Upper</i>	1,00
DSA 127	<i>Resource rate; verticalizer; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 128		<i>Upper</i>	1,00
DSA 129	<i>Resource rate; wheelchair; WWA</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 130		<i>Upper</i>	1,00
DSA 131	<i>Resource rate; Hospitalization; WC</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 132		<i>Upper</i>	2,00
DSA 133	<i>Resource rate; Specialist consultation, diagnostic procedures; WC</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 134		<i>Upper</i>	2,00
DSA 135	<i>Resource rate; Specialist consultation, private; WC</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 136		<i>Upper</i>	2,00
DSA 137	<i>Resource rate; Vitamins, diet supplements; WC</i>	<i>Lower</i>	8,00
DSA 138		<i>Upper</i>	16,00
DSA 139	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: rehabilitation advice; WC</i>	<i>Lower</i>	1,50
DSA 140		<i>Upper</i>	2,50
DSA 141	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: physiotherapy treatments; WC</i>	<i>Lower</i>	1,50
DSA 142		<i>Upper</i>	2,50
DSA 143	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: treatments, private; WC</i>	<i>Lower</i>	0,75
DSA 144		<i>Upper</i>	1,25
DSA 145	<i>Resource rate; nurse care at home; WC</i>	<i>Lower</i>	104,3571429
DSA 146		<i>Upper</i>	156,5357143
DSA 147	<i>Resource rate; orthosis; WC</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 148		<i>Upper</i>	1,00
DSA 149	<i>Resource rate; verticalizer; WC</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 150		<i>Upper</i>	1,00
DSA 151	<i>Resource rate; wheelchair; WC</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 152		<i>Upper</i>	1,00
DSA 153	<i>Resource rate; Hospitalization; SI</i>	<i>Lower</i>	2,00
DSA 154		<i>Upper</i>	3,00
DSA 155	<i>Resource rate; Specialist consultation, diagnostic procedures; SI</i>	<i>Lower</i>	2,00
DSA 156		<i>Upper</i>	3,00
DSA 157	<i>Resource rate; Specialist consultation, private; SI</i>	<i>Lower</i>	2,00
DSA 158		<i>Upper</i>	3,00
DSA 159	<i>Resource rate; Vitamins, diet supplements; SI</i>	<i>Lower</i>	8,00
DSA 160		<i>Upper</i>	16,00
DSA 161	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: rehabilitation advice; SI</i>	<i>Lower</i>	5,00
DSA 162		<i>Upper</i>	6,00
DSA 163	<i>Resource rate; Rehabilitation at home: physiotherapy treatments; SI</i>	<i>Lower</i>	1,50
DSA 164		<i>Upper</i>	2,50
DSA 165		<i>Lower</i>	0,75

Nr	Opis scenariusza		Wartość
DSA 166	Resource rate; Rehabilitation at home: treatments, private; SI	Upper	1,25
DSA 167	Resource rate; nurse care at home; SI	Lower	104,3571429
DSA 168		Upper	156,5357143
DSA 169	Resource rate; orthosis; SI	Lower	0,00
DSA 170		Upper	1,00
DSA 171	Resource rate; verticalizer; SI	Lower	0,00
DSA 172		Upper	1,00
DSA 173	Resource rate; wheelchair; SI	Lower	0,00
DSA 174		Upper	1,00
DSA 175	Annual rate of IRR during treatment	Lower	0,07
DSA 176		Upper	0,11
DSA 177	Cost of IRR treatment	Lower	0,00
DSA 178		Upper	973,44
DSA 179	Setting - Cohort size	Lower	1,00
DSA 180		Upper	1000,00
DSA 181	age variant	Lower	Średni wiek
DSA 182		Upper	Minimalny wiek
DSA 183	state distr. Variant	Lower	Dane rhLAMAN-10
DSA 184			
DSA 185	Population - Proportion male	Lower	0,45
DSA 186		Upper	0,76
DSA 187	Population shares - paediatric	Lower	0,00
DSA 188		Upper	1,00
DSA 189	Population shares - adolescent	Lower	0,00
DSA 190		Upper	1,00
DSA 191	Population shares - adult	Lower	0,00
DSA 192		Upper	1,00
DSA 193	Backwards transition (probability) - VA - Y1 - WC to WWA	Lower	0,00
DSA 194		Upper	0,70
DSA 195	Backwards transition (probability) - VA - Y2 - WC to WWA	Lower	0,00
DSA 196		Upper	0,70
DSA 197	Backwards transition (probability) - VA - Y1 - WWA to WU	Lower	0,00
DSA 198		Upper	0,70
DSA 199	Backwards transition (probability) - VA - Y2 - WWA to WU	Lower	0,00
DSA 200		Upper	0,70
DSA 201	Backwards transition (probability) - VA - Y3+ - WC to WWA	Lower	0,00
DSA 202		Upper	0,05
DSA 203	Backwards transition (probability) - VA - Y3+ - WWA to WU	Lower	0,00
DSA 204		Upper	0,05
DSA 205	Discontinuation - Probability of no response	Lower	0,10
DSA 206		Upper	0,17
DSA 207	Discontinuation - Annual probability of withdrawal	Lower	0,08
DSA 208		Upper	0,13
DSA 209	Severe infection probability - BSC - WU	Lower	0,13
DSA 210		Upper	0,39

Nr	Opis scenariusza		Wartość
DSA 211	<i>Severe infection probability - BSC - WWA</i>	<i>Lower</i>	0,15
DSA 212		<i>Upper</i>	0,39
DSA 213	<i>Severe infection probability - BSC - WC</i>	<i>Lower</i>	0,39
DSA 214		<i>Upper</i>	0,63
DSA 215	<i>Severe infection probability - BSC - SI</i>	<i>Lower</i>	0,53
DSA 216		<i>Upper</i>	0,78
DSA 217	<i>Severe infection mortality - BSC - WU</i>	<i>Lower</i>	0,01
DSA 218		<i>Upper</i>	0,10
DSA 219	<i>Severe infection mortality - BSC - WWA</i>	<i>Lower</i>	0,03
DSA 220		<i>Upper</i>	0,15
DSA 221	<i>Severe infection mortality - BSC - WC</i>	<i>Lower</i>	0,05
DSA 222		<i>Upper</i>	0,30
DSA 223	<i>Severe infection mortality - BSC - SI</i>	<i>Lower</i>	0,10
DSA 224		<i>Upper</i>	0,40
DSA 225	<i>Reduction in probability of SI - VA</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 226		<i>Upper</i>	0,63
DSA 227	<i>Reduction in probability of SI mortality - VA</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 228		<i>Upper</i>	0,63
DSA 229	<i>Surgery annual probability - BSC - WU</i>	<i>Lower</i>	0,05
DSA 230		<i>Upper</i>	0,13
DSA 231	<i>Surgery annual probability - BSC - WWA</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 232		<i>Upper</i>	0,20
DSA 233	<i>Surgery annual probability - BSC - WC</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 234		<i>Upper</i>	0,13
DSA 235	<i>Surgery mortality probability - BSC - WU</i>	<i>Lower</i>	0,04
DSA 236		<i>Upper</i>	0,06
DSA 237	<i>Surgery mortality probability - BSC - WWA</i>	<i>Lower</i>	0,04
DSA 238		<i>Upper</i>	0,06
DSA 239	<i>Surgery mortality probability - BSC - WC</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 240		<i>Upper</i>	0,13
DSA 241	<i>Surgery mortality probability - BSC - SI</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 242		<i>Upper</i>	0,13
DSA 243	<i>Surgery complication probability - BSC - WU</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 244		<i>Upper</i>	0,13
DSA 245	<i>Surgery complication probability - BSC - WWA</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 246		<i>Upper</i>	0,13
DSA 247	<i>Surgery complication probability - BSC - WC</i>	<i>Lower</i>	0,15
DSA 248		<i>Upper</i>	0,25
DSA 249	<i>Surgery complication probability - BSC - SI</i>	<i>Lower</i>	0,15
DSA 250		<i>Upper</i>	0,25
DSA 251	<i>Reduction in surgery - VA</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 252		<i>Upper</i>	0,10
DSA 253	<i>Reduction in surgery mortality - VA</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 254		<i>Upper</i>	0,63
DSA 255	<i>Reduction in surgery complications - VA</i>	<i>Lower</i>	0,38

Nr	Opis scenariusza		Wartość
DSA 256		Upper	0,63
DSA 257	Annual probability of minor surgery - WU	Lower	0,75
DSA 258		Upper	1,00
DSA 259	Annual probability of minor surgery - WWA	Lower	0,38
DSA 260		Upper	0,63
DSA 261	Annual probability of minor surgery - WC	Lower	0,38
DSA 262		Upper	0,63
DSA 263	Short end stage - time in state (weeks)	Lower	3,00
DSA 264		Upper	5,00
DSA 265	Progression effect vs BSC variant	Lower	Bezwzględny wzrost vs BSC
DSA 266		Upper	Względny efekt vs BSC
DSA 267	Long end stage - time in state (years) institutional care	Lower	1,13
DSA 268		Upper	1,88
DSA 269	Long end stage - time in state (years) home care	Lower	3,38
DSA 270		Upper	5,63
DSA 271	Long end stage - proportion in institutional care	Lower	0,38
DSA 272		Upper	0,63
DSA 273	Long end stage - proportion in home care	Lower	0,38
DSA 274		Upper	0,63
DSA 275	Progression (yrs in state) - BSC - WU to WWA	Lower	1,70
DSA 276		Upper	23,23
DSA 277	Progression (yrs in state) BSC - WWA to WC	Lower	2,60
DSA 278		Upper	17,69
DSA 279	Progression (yrs in state) - BSC - WC to SI	Lower	2,54
DSA 280		Upper	17,42
DSA 281	Progression (yrs in state) - BSC - SI to death	Lower	1,06
DSA 282		Upper	7,43
DSA 283	Progression (added yrs in state) - VA - Paediatric - WU to WWA	Lower	-0,31
DSA 284		Upper	3,64
DSA 285	Progression (added yrs in state) - VA - Paediatric - WWA to WC	Lower	0,23
DSA 286		Upper	2,59
DSA 287	Progression (added yrs in state) - VA - Paediatric - WC to SI	Lower	0,09
DSA 288		Upper	1,68
DSA 289	Progression (added yrs in state) - VA - Adolescent - WU to WWA	Lower	0,23
DSA 290		Upper	2,59
DSA 291	Progression (added yrs in state) - VA - Adolescent - WWA to WC	Lower	0,23
DSA 292		Upper	2,59
DSA 293	Progression (added yrs in state) - VA - Adolescent - WC to SI	Lower	0,09
DSA 294		Upper	1,68
DSA 295	Progression (added yrs in state) - VA - Adult - WU to WWA	Lower	0,01
DSA 296		Upper	2,81
DSA 297	Progression (added yrs in state) - VA - Adult - WWA to WC	Lower	0,16
DSA 298		Upper	1,85
DSA 299	Progression (added yrs in state) - VA - Adult - WC to SI	Lower	0,07
DSA 300		Upper	1,20

Nr	Opis scenariusza		Wartość
DSA 301	<i>Wastage variant</i>	<i>Lower</i>	1,00
DSA 302		<i>Upper</i>	2,00
DSA 303	<i>Population - Weight adjustment</i>	<i>Lower</i>	-0,10
DSA 304		<i>Upper</i>	0,10
DSA 305	<i>Cost - VA administration in hospital</i>	<i>Lower</i>	108,16
DSA 306		<i>Upper</i>	540,80
DSA 307	<i>Treatment - Time before VA home infusion available (weeks)</i>	<i>Lower</i>	2,25
DSA 308		<i>Upper</i>	3,75
DSA 309	<i>Monitoring within routine visits</i>	<i>Lower</i>	Monitorowanie leczenia wymaga dodatkowych wizyt
DSA 310		<i>Upper</i>	Monitorowanie leczenia nie wymaga dodatkowych wizyt
DSA 311	<i>Cost - VA monitoring (paeds)</i>	<i>Lower</i>	1875,00
DSA 312		<i>Upper</i>	3125,00
DSA 313	<i>Cost - VA monitoring (adults)</i>	<i>Lower</i>	1875,00
DSA 314		<i>Upper</i>	3125,00
DSA 315	<i>Utility - AM audit - WU</i>	<i>Lower</i>	0,14
DSA 316		<i>Upper</i>	0,23
DSA 317	<i>Utility - AM audit - WWA</i>	<i>Lower</i>	0,52
DSA 318		<i>Upper</i>	0,86
DSA 319	<i>Utility - AM audit - WC</i>	<i>Lower</i>	1,03
DSA 320		<i>Upper</i>	1,71
DSA 321	<i>Utility - AM audit - SI</i>	<i>Lower</i>	0,68
DSA 322		<i>Upper</i>	1,13
DSA 323	<i>Utility - rhLAMAN - WU</i>	<i>Lower</i>	0,26
DSA 324		<i>Upper</i>	0,44
DSA 325	<i>Utility - rhLAMAN - WWA</i>	<i>Lower</i>	0,32
DSA 326		<i>Upper</i>	0,53
DSA 327	<i>Utility - Morquio A - No wheelchair - Adult</i>	<i>Lower</i>	0,63
DSA 328		<i>Upper</i>	1,00
DSA 329	<i>Utility - Morquio A - Some wheelchair - Adult</i>	<i>Lower</i>	0,44
DSA 330		<i>Upper</i>	0,73
DSA 331	<i>Utility - Morquio A - Always wheelchair - Adult</i>	<i>Lower</i>	0,04
DSA 332		<i>Upper</i>	0,07
DSA 333	<i>Utility - Morquio A - No wheelchair - Child</i>	<i>Lower</i>	0,40
DSA 334		<i>Upper</i>	0,67
DSA 335	<i>Utility - Morquio A - Some wheelchair - Child</i>	<i>Lower</i>	0,50
DSA 336		<i>Upper</i>	0,83
DSA 337	<i>Utility - Morquio A - Always wheelchair - Child</i>	<i>Lower</i>	-0,14
DSA 338		<i>Upper</i>	-0,23
DSA 339	<i>Utility - Pompe - Wheelchair</i>	<i>Lower</i>	0,40
DSA 340		<i>Upper</i>	0,67
DSA 341	<i>Utility - Pompe - No wheelchair</i>	<i>Lower</i>	0,55
DSA 342		<i>Upper</i>	0,91

Nr	Opis scenariusza		Wartość
DSA 343	<i>Utility - Pain - Mild</i>	<i>Lower</i>	0,47
DSA 344		<i>Upper</i>	0,79
DSA 345	<i>Utility - Pain - Moderate</i>	<i>Lower</i>	0,39
DSA 346		<i>Upper</i>	0,65
DSA 347	<i>Utility - Pain - Severe</i>	<i>Lower</i>	0,19
DSA 348		<i>Upper</i>	0,31
DSA 349	<i>Utility - Cognition - Mild</i>	<i>Lower</i>	0,49
DSA 350		<i>Upper</i>	0,81
DSA 351	<i>Utility - Cognition - Moderate</i>	<i>Lower</i>	0,39
DSA 352		<i>Upper</i>	0,65
DSA 353	<i>Utility - Cognition - Severe</i>	<i>Lower</i>	0,30
DSA 354		<i>Upper</i>	0,50
DSA 355	<i>Utility - Hearing - Mild</i>	<i>Lower</i>	0,64
DSA 356		<i>Upper</i>	1,00
DSA 357	<i>Utility - Hearing - Moderate</i>	<i>Lower</i>	0,48
DSA 358		<i>Upper</i>	0,81
DSA 359	<i>Utility - Hearing - Severe</i>	<i>Lower</i>	0,35
DSA 360		<i>Upper</i>	0,58
DSA 361	<i>Utility - Serious Infection number of weeks of disutility</i>	<i>Lower</i>	19,50
DSA 362		<i>Upper</i>	32,50
DSA 363	<i>Utility - Serious Infection disutility</i>	<i>Lower</i>	0,14
DSA 364		<i>Upper</i>	0,23
DSA 365	<i>Utility - Reduction in serious infection disutility period on VA</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 366		<i>Upper</i>	0,63
DSA 367	<i>Utility - Major surgery number of weeks of disutility</i>	<i>Lower</i>	19,50
DSA 368		<i>Upper</i>	32,50
DSA 369	<i>Utility - Major surgery disutility</i>	<i>Lower</i>	0,19
DSA 370		<i>Upper</i>	0,31
DSA 371	<i>Utility - Reduction in major surgery disutility period on VA</i>	<i>Lower</i>	0,38
DSA 372		<i>Upper</i>	0,63
DSA 373	<i>Utility - VA on-treatment increment</i>	<i>Lower</i>	0,08
DSA 374		<i>Upper</i>	0,13
DSA 375	<i>Utility - VA on-treatment increment (post discontinuation)</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 376		<i>Upper</i>	0,05
DSA 377	<i>The exchange rate (EUR to PLN)</i>	<i>Lower</i>	0,00
DSA 378		<i>Upper</i>	0,00
DSA 379	<i>Caregiver disutility - include/exclude</i>	<i>Lower</i>	Uwzględnione
DSA 380		<i>Upper</i>	Pominięte
DSA 381	<i>Caregiver disutility - source</i>	<i>Lower</i>	Acaster (PDDS)
DSA 382		<i>Upper</i>	Gani (EDSS)
DSA 383	<i>Utility source category</i>	<i>AM data</i>	-
DSA 384		<i>Proxy condition</i>	-
DSA 385	<i>AM utility data source</i>	<i>KOL AM patient audit</i>	-
DSA 386		<i>rhLAMAN-10</i>	-

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Z uwagi na charakter rozważanego problemu decyzyjnego, który dotyczy choroby rzadkiej nie dla wszystkich parametrów określono zakres niepewności. Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego wśród takich parametrów przyjęto zakres zmienności na poziomie $\pm 25\%$ wartości podstawowej.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych za wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych, ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszu „*Data & References*”).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 21. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analizy				Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	166 758 PLN za QALYG				Wytyczne AOTMiT [1]
Horyzont czasowy	Dożywotni, 100 lat				Założenia, [1]
Grupa limitowa wnioskowanej technologii	Nowa, osobna w części B Wykazu				Założenia, [1], [30], [40]
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	bezpłatne				Założenia, [30], [40]
Cena zbytu netto wnioskowanej technologii	Prezentacja	[REDACTED]			Założenia, [40]
	Lamzedo® 10 mg	[REDACTED]			
Ocena zużycia wnioskowanej technologii	Tylko wykorzystana część fiołki; dawka: 1 mg na kg masy ciała co tydzień				Założenia, [37], [40]
Średni wiek i odsetek mężczyzn	11 lat, 60,6%				Badanie rhLAMAN-10, charakterystyka pacjentów z Wielkiej Brytanii
Odsetek pacjentów w poszczególnych stanach na początku analizy	WU	WWA	WC	SI	Badanie rhLAMAN-10, charakterystyka pacjentów z Wielkiej Brytanii
	74,7%	25,3%	0,0%	0,0%	
Masa ciała pacjentów	Wiek	Kobiety, kg		Mężczyźni, kg	[55], [56]
	0	7,1		7,4	
	1	11,4		11,7	
	2	13,3		14,4	
	3	16,4		16,9	
	4	18,1		19,2	
	5	21,0		21,3	
6	23,3		25,4		

Parametr / założenie	Wartość parametru				Źródło	
	7	26,5	27,6			
	8	29,9	30,5			
	9	32,8	35,1			
	10	37,8	37,3			
	11	40,6	42,0			
	12	44,1	47,8			
	13	49,5	53,5			
	14	53,2	56,8			
	15	56,2	62,6			
	16	59,2	68,3			
	17	62,1	74,1			
	18+	65,1	79,8			
Roczne prawdopodobieństwo poprawy stanu klinicznego po zastosowaniu WA	Z WC do WWA i z WWA do WU: 20% przez pierwsze 2 lata, 2,5% w kolejnych latach				Model oryginalny [59]: panel ekspertów	
Dyskontynuacja leczenia WA	Brak odpowiedzi w 1. roku: 13,3% Inne zdarzenia w kolejnych latach: 10% rocznie Przejsie do stanów: SI, „Short end-stage”				Model oryginalny [59]: Badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów	
Roczne prawdopodobieństwo przejść między stanami – progresja choroby		WU do WWA	WWA do WC	WC do SI	SI do „zgon”	Model oryginalny [59]: Badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów
	BSC	8,4%	9,3%	9,5%	28,2%	
	WA+BSC	7,4%	8,3%	9,1%	28,2%	
Prawdopodobieństwo zdarzeń związanych z poważnymi zakażeniami – grupa BSC		WU	WWA	WC	SI	Model oryginalny [59]: Badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów
	Zakażenie	20%	21%	49%	63%	
	Zgon	5%	6%	13%	23%	
Prawdopodobieństwo zdarzeń związanych z poważnymi zakażeniami – grupa WA+BSC	Redukcja w/w ryzyka o 50%				Model oryginalny [59]: Badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów	

Parametr / założenie	Wartość parametru					Źródło	
Prawdopodobieństwo zdarzeń związanych z zabiegami chirurgicznymi – grupa BSC		WU	WWA	WC	SI	Model oryginalny [59]: Badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów	
	Zabieg, poważny	8,10%	13,80%	10,00%	1,50%		
	Zgon	5%	5%	10%	10%		
	komplikacje	10%	10%	20%	20%		
	Zabieg, mały	100%	50%	50%	0%		
Prawdopodobieństwo zdarzeń związanych z poważnymi zakażeniami – grupa WA+BSC	Ryzyko zgonu i komplikacji zabiegów poważnych zredukowane o 50%					Model oryginalny [59]: Badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów	
Długość okresu „Short end-stage”	4 tygodnie					Model oryginalny [59]: Badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów	
Ryzyko zgonu niezależne od AM	Zależne od wieku i płci ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski					[49]	
Koszt podania WA	486,72 PLN					Założenie, opinia eksperta	
Roczny koszt diagnostyki	2500 PLN					Założenie, opinia eksperta	
Ryzyko i koszt zdarzeń niepożądanych	9,1%; koszt na poziomie dodatkowego dnia hospitalizacji w ramach programu					Model oryginalny [59]: Badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów	
Koszt BSC: zabiegi chirurgiczne (ważone z uwzględnieniem ryzyka występowania i kosztu jednostkowego)		WU	WWA	WC	SI	Model oryginalny [59] (badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów), opinia eksperta z Polski	
	BSC	2 990,21 PLN	2 443,08 PLN	2 073,61 PLN	145,84 PLN		
	WA+BSC	2 990,21 PLN	2 443,08 PLN	2 073,61 PLN	145,84 PLN		
Koszt BSC: koszt stanów		WU	WWA	WC	SI	Short end-stage	Model oryginalny [59] (badanie rhLAMAN-10 i panel ekspertów), opinia eksperta z Polski
	Bez zakażenia	6 987,66 PLN	12 535,03 PLN	13 262,19 PLN	17 849,19 PLN	-	
	Z zakażeniem, dorośli	39 003,02 PLN	45 097,52 PLN	46 194,15 PLN	52 708,92 PLN	95 988,21 PLN	

Parametr / założenie	Wartość parametru					Źródło	
	Z zakażeniem, dzieci	34 053,50 PLN	40 148,00 PLN	41 244,63 PLN	47 759,40 PLN	97 619,43 PLN	
Wagi użyteczności wśród chorych (w modelu przedstawione w formie utraty QALY)		WU	WWA	WC	SI, „Short end-stage”		Model oryginalny [59] (nieopublikowane badania Chiesi, badanie rhLAMAN-10, panel ekspertów), [103], [104]
	Bez zakażenia	0,906	0,312	0,100	-0,011		
	Z zakażeniem	-0,18 przez 6 mies.					
	W trakcie leczenia WA	+0,1					
	Z zabiegiem, poważnym	-0,25 przez 6 mies.					
WA redukuje okres występowania utraty QALY po zakażeniu i zabiegach o 50%							
Wagi użyteczności wśród opiekunów		WU	WWA	WC	SI, „Short end-stage”		Model oryginalny [59] (panel ekspertów), [105]
	Utrata QALY	-0,01	-0,02	-0,05	-0,14		

Szczegóły dotyczące w/w parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel 2016 zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Lamzede® w odniesieniu do komparatora przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna.

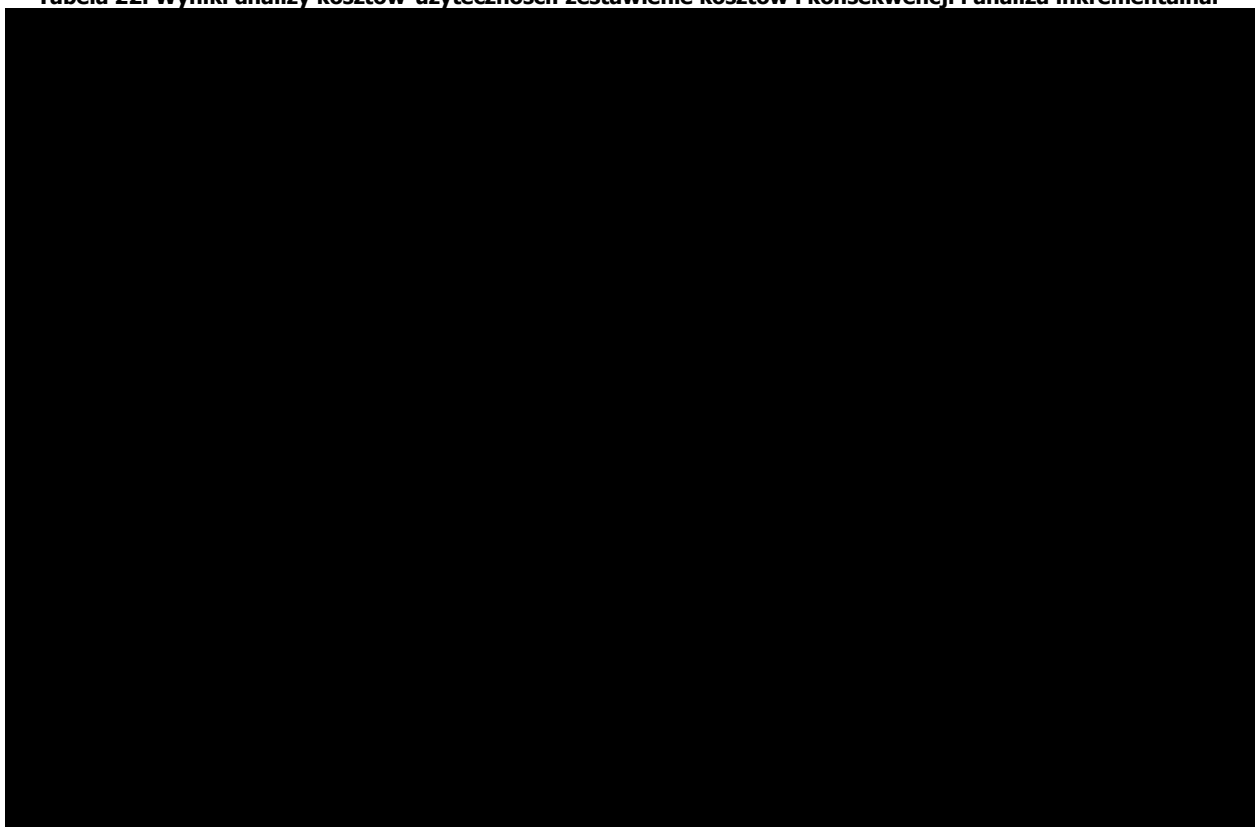


Tabela 23. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: ceny progowe Lamzede® (za każdą fiolkę 10 mg).

* wariant zakłada kalkulację progowej ceny zbytu netto (oficjalnej) (tj. redukcja kosztu leku w określonym zakresie)



W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że dodanie produktu leczniczego Lamzede® do opieki medycznej pacjentów z alfa-mannozydozą w horyzoncie trwania życia chorego jest:



Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Lamzede® jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności powyżej progu opłacalności, [REDACTED]

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie: [REDACTED]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

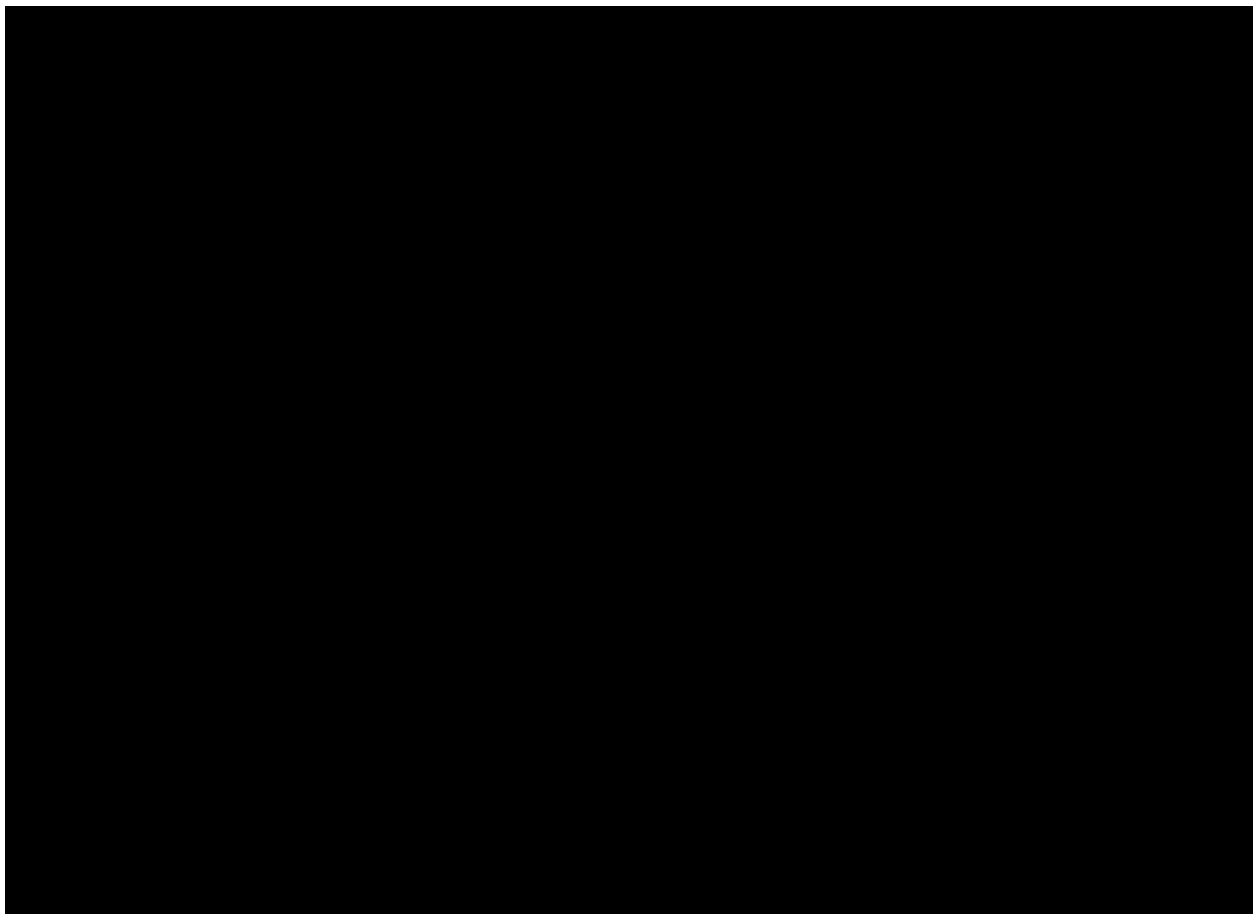
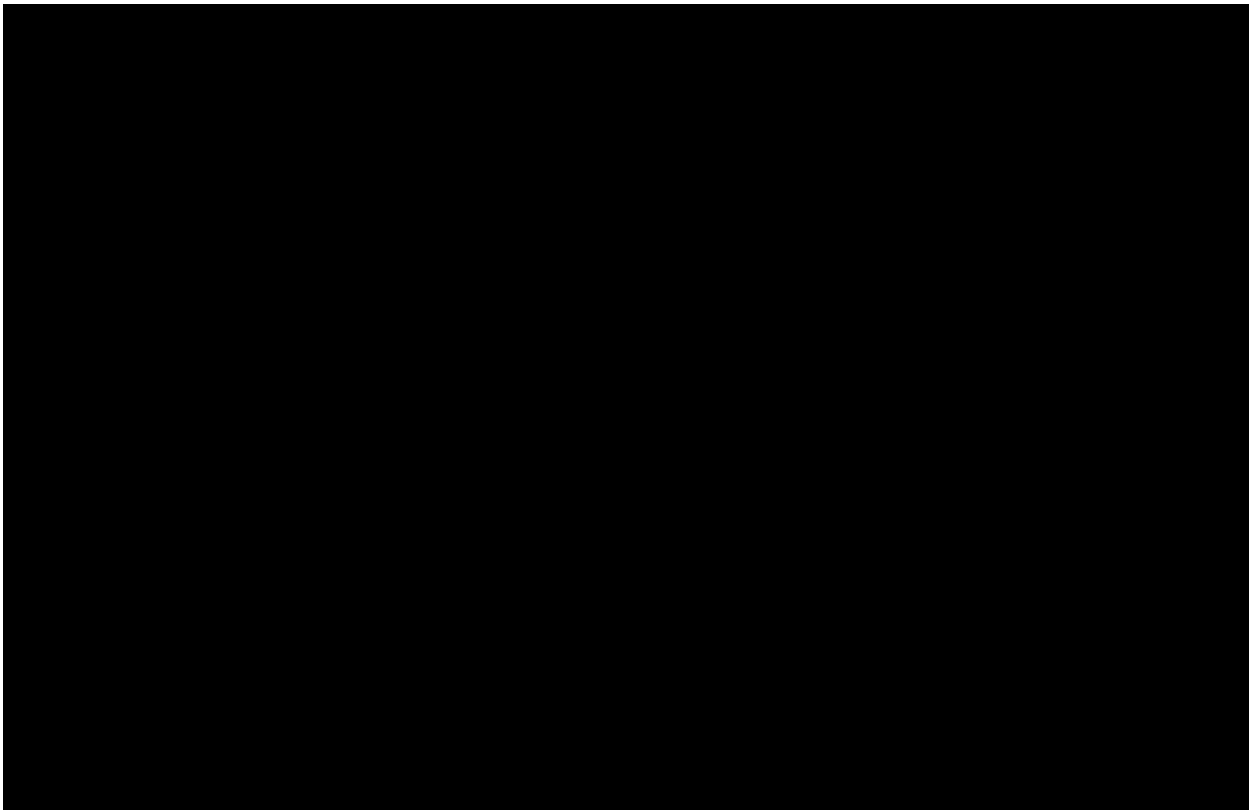
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego opracowania (aneks, tabela 30.).

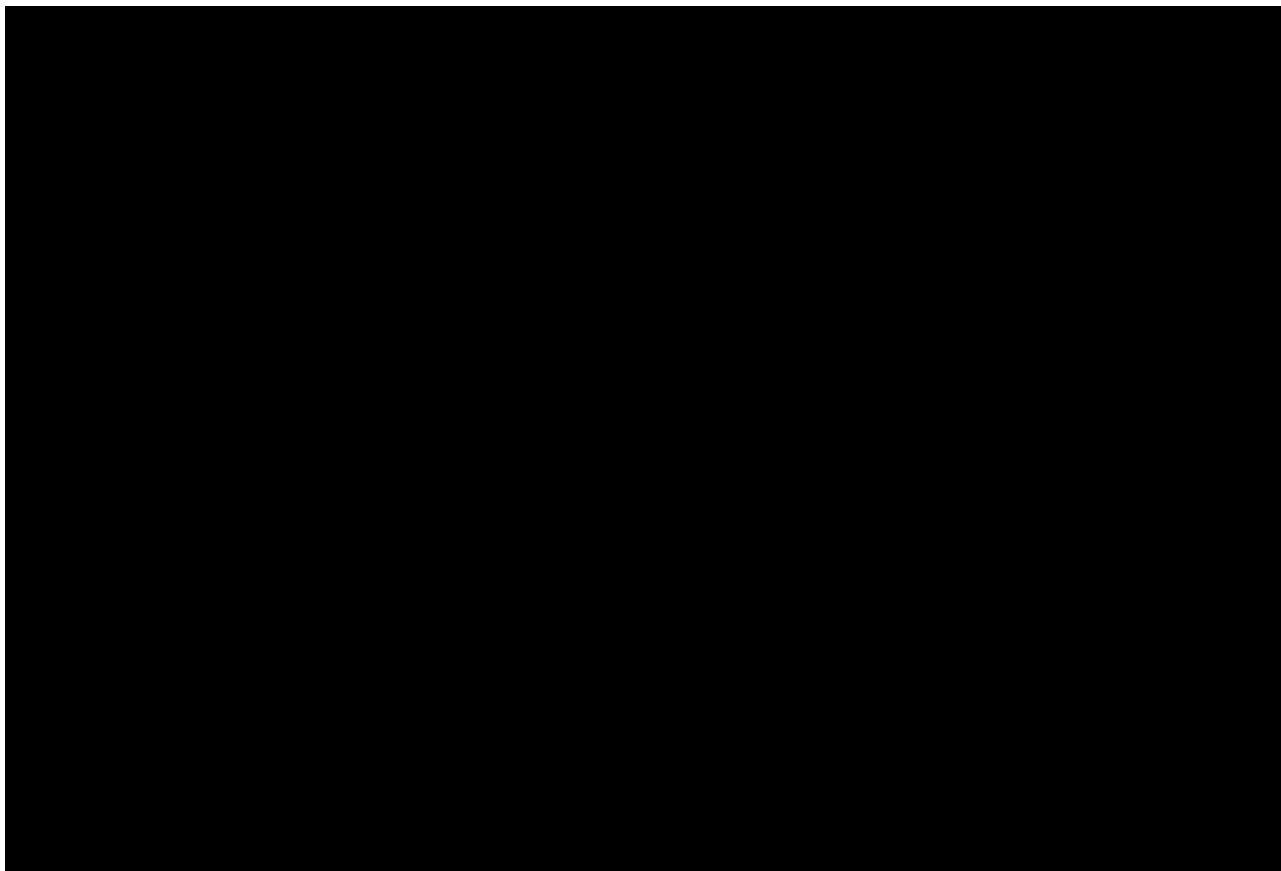
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zadowalającą stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Ustalono, że najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ma moment rozpoczęcia leczenia (im wcześniej tym efekt większy i współczynnik niższy), zakres efektów wnioskowanej technologii, wysokość stóp dyskontowych oraz długość horyzontu czasowego.

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.





W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono brak opłacalności wnioskowanej technologii nad komparatorem (prawdopodobieństwo opłacalności wynoszące 0%).

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji [41]. Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem. Niemniej jednak ze względu na charakter analizowanej jednostki chorobowej (choroba rzadka) nie było możliwe przeprowadzenie modelowania korelującego w pełni wyniki badań klinicznych z newralgicznymi punktami końcowymi modelu. Wykorzystano model oryginalny, który ze względu na poziom wiarygodności wykorzystanych źródeł informacji cechuje się szeregiem ograniczeń [59].

- 6.1. Walidacja wewnętrzna
 - 6.2. Zgodność wyników niniejszej analizy z wynikami opublikowanych analiz
 - 6.3. Walidacja zewnętrzna
-



Ograniczeniem są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z alfa-mannozydozą w Polsce. Niemniej jednak uwzględnione w opracowaniu informacje uzyskano od czołowego eksperta klinicznego w zakresie leczenia alfa-mannozydozy w Polsce.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano tylko model oryginalny, który został zaadaptowany do warunków polskich.

Wyniki walidacji konwergencji modelu analizy kosztów-użyteczności oraz modelu oryginalnego [59] wykazały wysoką zbieżność. Za różnice odpowiadają przede wszystkim różnice w wysokości stóp dyskontowych oraz metoda oceny zużycia wnioskowanej technologii (brak kosztu niewykorzystanej części fiołki).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Lamzede® w leczeniu AM.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje od eksperta klinicznego. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii nie jest opłacalne. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4. Niemniej jednak zjawisko braku opłacalności jest zjawiskiem powszechnym wśród enzymatycznych terapii zastępczych (por. tabela poniżej).

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania wnioskowanej technologii.

Za finansowaniem produktu leczniczego Lamzede® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii zapewni możliwość stosowania zalecanej opcji terapeutycznej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy ci nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej.

Dodatkowo wykazano, że proponowany sposób refundacji wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia kryteriów utylitarnych (inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu przekraczający próg opłacalności), jest bardziej korzystny niż sposób finansowania innych enzymatycznych terapii zastępczych obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce. Roczny koszt stosowania wnioskowanej technologii [REDACTED] jest niższy od kosztu stosowania aktualnie refundowanych enzymatycznych terapii zastępczych. Stosunek tego kosztu do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce jest również korzystniejszy dla wnioskowanej technologii względem większości aktualnie refundowanych enzymatycznych terapii zastępczych (tabela i rysunek poniżej).

Tabela 25. Porównanie aspektów kosztowych i populacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii i refundowanych w Polsce enzymatycznych terapii zastępczych.

Lek sierocy	Docelowa populacja	Liczba pacjentów w Polsce	Roczny koszt leczenia (maksymalny, NFZ)	Inkrementalny współczynnik kosztowo-użyteczności [^]
Wnioskowana technologia				
Lamzedo [®]	AM	6 (zakres: 5-13) [116]	██████████	██████████
Enzymatyczne terapie zastępcze finansowane ze środków publicznych w Polsce				
Myozyme[®] (alglucosidase alfa)	Choroba Pompe'ego	21 [88]; 48 w 2020 [48]	1,2 mln PLN (20 mg/d) [89]; 1,2 mln PLN (20 mg/kg) [37]***; 2,5 mln PLN (40 mg/kg) [37], [84]***	1,25 mln PLN/QALY (Anglia) [87]; 0,50 mln PLN/QALY (Kolumbia) [87]; 4,77 mln PLN/QALY (Dania) [84]
Elaprase[®] (idursulfase)	Mukopolisacharydoza typu II (zespół Huntera)	21 [94]; 21 w 2020 [48]	1,8 mln PLN (średni koszt) [94]	3,01 mln PLN/QALY (Szkocja) [95]
Cerezyme[®] (imiglucerase)	Choroba Gaucher'a typu 1 lub 3	56 [97]; 73 w 2020 [48]	1,4 mln PLN [37]^^^	1,98 mln PLN/QALY (Dania) [83]; 2,29 mln PLN/QALY (Anglia) [86]
Aldurazyme[®] (laronidase)	Mukopolisacharydoza typu I - zespół Hurler'a	16 [98]; 12 w 2020 [48]	1,5 mln PLN [37]^^^	niemożliwy do określenia [85]
Vpriv[®] (velaglucerase alfa)	Choroba Gaucher'a typu 1	30 (?) ^{\$} 15 w 2020 [48]	1,6 mln PLN [37]^^^	brak danych

[^] przekonwertowano do PLN z wykorzystaniem stawki: 1 GBP = 5,3388 PLN, 1 EUR = 4,5665 PLN (dane z III kwartału 2021 [46]);

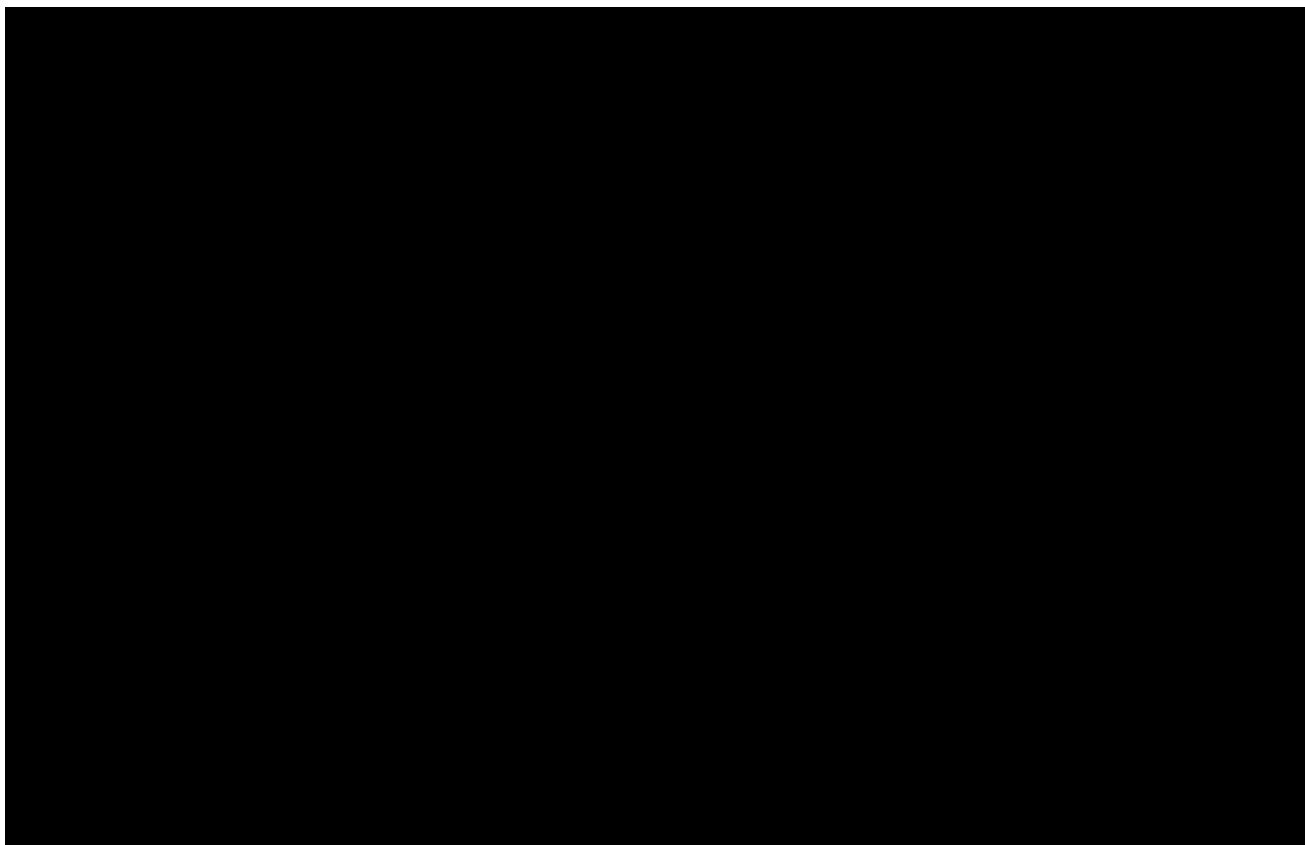
* wyniki przedstawiono w Analizie wpływu na budżet dla wnioskowanej technologii;

*** obliczono przy uwzględnieniu: dawki 20 mg/kg (lub 40 mg/kg, zgodnie z najczęstszą dawką wskazaną w [84]), podawania raz na 2 tygodnie i wagi pacjenta na poziomie 60 kg (założenie własne);

^^ określono przy uwzględnieniu aktualnych cen leku [37] i zużycia leku w roku obliczonego na podstawie danych przedstawionych w [96];

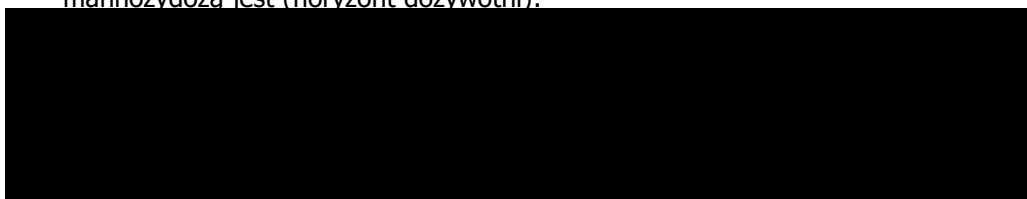
^^^ obliczono przy uwzględnieniu maksymalnego dawkowania wskazanego w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia i cen leków z Wykazu [37]; w obliczeniach przyjęto wagę pacjenta na poziomie 60 kg;

\$ przy braku dostępnych informacji na temat liczby pacjentów z chorobą Gaucher'a typu 1, przyjęto, że jest ona równa połowie pacjentów z chorobą Gaucher'a typu 1 i typu 3 wskazaną w [97].



8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Ustalono, że dodanie produktu leczniczego Lamzede® do opieki medycznej pacjentów z alfa-mannozydozą jest (horizont dożywotni):



Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wśród pacjentów z analizowanej populacji jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności wynoszącym



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ma moment rozpoczęcia leczenia

(im wcześniej tym efekt większy i współczynnik niższy), zakres efektów wnioskowanej technologii, wysokość stóp dyskontowych oraz długość horyzontu czasowego. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej-użyteczności wnioskowanej technologii wynosi 0%, niezależnie od realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanych wskazaniach zapewni możliwość stosowania opcji terapeutycznej zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji. Chorzy z analizowanej populacji nie mają w chwili obecnej żadnej alternatywy terapeutycznej.

Wykazano, że roczny koszt stosowania wnioskowanej technologii [REDACTED] jest niższy od kosztu stosowania enzymatycznych terapii zastępczych, które są aktualnie finansowane ze środków publicznych w Polsce. Stosunek rocznego kosztu do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia w Polsce był również korzystniejszy dla wnioskowanej technologii względem aktualnie refundowanych enzymatycznych terapii zastępczych.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMIT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: listopad 2021).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2021 r. poz. 74.).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: listopad 2021).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: listopad 2021).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: listopad 2021).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, listopad 2021 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2021 roku.
- [42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [43] Komunikat DGL 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: listopad 2021).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] NBP. Kursy średnioważone walut obcych w złotych (Tabela A). <http://www.nbp.pl>
- [47] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja sierpień 2021. <https://www.gov.pl/web/finanse/wytyczne-sytuacja-makroekonomiczna>
- [48] Statystyki NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] GUS. Trwanie życia w 2020 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323

-
- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: listopad 2021).
- [55] GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html>
- [56] Estymator. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. www.estymator.com.pl
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Lamzede. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003922/WC500247289.pdf
- [58] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015 Feb 27;125(1-2):18-26
- [59] Stevenson M, Harnan S, Stevens J, Pennington R, Carroll C, and Clowes M. Velmanase alfa for treating alpha-mannosidosis: A Highly Specialised Technology Appraisal. School of Health and Related Research (SchARR), 2018. <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/162706/#/>
- [60] Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):e273-80.
- [61] Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Dec;12(12):919-24.
- [62] Informacje uzyskane od Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie. Marzec 2018 roku. Data on file.
- [63] University of Tromsø and the University Hospital of North Norway. Alpha-mannosidosis Mutation Database. Available at: <https://apex.jupiter.no/apex/f?p=101:1>. Dane uzyskane od Zamawiającego.
- [64] Wyniki badania kwestionariuszowego ekspertów klinicznych z Europy. Data on file.
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29.10.2021. www.nfz.gov.pl
- [67] Al-Jasmi FA, Tawfig N, Berniah A, Ali BR, Taleb M, Hertecant JL, et al. Prevalence and Novel Mutations of Lysosomal Storage Disorders in United Arab Emirates : LSD in UAE. *JIMD Rep.* 2013;10:1-9
- [68] Hult M, Darin N, von Döbeln U, Mansson JE. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatr.* 2014 Dec;103(12):1258-63
- [69] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2017 poz. 1061).
- [70] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (196/2020/DGL, 29/2021/DGL, 59/2021/DGL, 102/2021/DGL, 136/2021/DGL). www.nfz.gov.pl
- [71] Ankieta uzyskana w ramach badania kwestionariuszowego (2018). Data on file.
- [72] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 1l do zarządzenia nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z późn. zm. (196/2020/DGL, 29/2021/DGL, 59/2021/DGL, 102/2021/DGL, 136/2021/DGL). www.nfz.gov.pl
- [73] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 155/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. www.nfz.gov.pl
- [74] Katalog zakresów świadczeń. Załącznik nr 1n do zarządzenia Nr 195/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r.
- [75] Katalog produktów TISS. Załącznik nr 1ts Załącznik nr 1a do zarządzenia nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z późn. zm. (tekst jednolity opublikowany 5 sierpnia 2021 roku).
- [76] GUS. Rocznik Demograficzny 2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html>
- [77] Menendez-Sainz C, Gonzalez-Quevedo A, Gonzalez-Garcia S, Pena-Sanchez M, Giugliani R. High proportion of mannosidosis and fucosidosis among lysosomal storage diseases in Cuba. *Genet Mol Res.* 2012 Aug 13;11(3):2352-9.
- [78] Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics.* 2000 Jan;105(1):e10.
- [79] Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet.* 2004 Feb;12(2):87-92.
- [80] Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
- [81] Poupetova H, Ledvinova J, Berna L, Dvorakova L, Kozich V, Elleder M. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic: comparison with data in different populations. *J Inher Metab Dis.* 2010 Aug;33(4):387-96.
- [82] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan 20;281(3):249-54.
- [83] van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE, Dijkgraaf MG. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Apr 14;9(1):51.
-


- [84] Kanters TA, Hoogenboom-Plug I, Rutten-Van Mólken MP, Redekop WK, van der Ploeg AT, Hakkaart L. Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 May 16;9:75.
- [85] Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess.* 2006 Jun;10(20):iii-iv, ix-113.
- [86] Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, Wailoo A, Abrams K, Cooper N, Sutton A, O'Hagan A, Moore D. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2006 Jul;10(24):iii-iv, ix-136.
- [87] Castro-Jaramillo HE. The cost-effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) for the infantile form of Pompe disease: comparing a high-income country's approach (England) to that of a middle-income one (Colombia). *Rev Salud Publica (Bogota).* 2012 Jan-Feb;14(1):143-55.
- [88] Rekomendacja nr 8/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: leczenie choroby Pompego ICD-10 E74.0
- [89] Uchwała nr 21/06/2008 z dnia 5 maja 2008 r. w sprawie finansowania alglukozydazy alfa (Myozyme®) w leczeniu choroby Pompego.
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dz. U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.*
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elapraxe (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera).
- [95] SMC Advice. Idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion. 6 July 2007. www.scottishmedicines.org.uk/files/idursulfase_2mg_ml_concentrate_for_solution_for_infusion__Elapraxe__FINAL_July_2007_for_website.pdf
- [96] Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania galsulfazy (Naglazyme®) w mukopolisacharydozie typu VI.
- [97] Opinia Rady Przejrzystości nr 19/2013 z dnia 04 lutego 2013 r. w sprawie zakresu programu lekowego „Leczenie choroby Gaucher'a (ICD-10 E 75)“
- [98] choroby rzadkie.pl/?s=5&p=ch11
- [99] Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 105/2015. Wrzesień 2015. www.aotmit.com
- [100] Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 59/2016. Luty 2016. www.aotmit.com
- [101] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1a/1b do zarządzenia Nr 22/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 stycznia 2021 roku. www.nfz.gov.pl.
- [102] Harmatz P, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, Lund A, Hendriksz CJ, Borgwardt L. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab.* 2018 Jun;124(2):152-160.
- [103] Drabinski AW, G.; Formica, C. . Observational evaluation of health state utilities among a cohort of sepsis patients. . *Value in Health.* 2001;4(2):128-9. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4733.2001.40202-165.x>
- [104] BioMarin Europe Ltd. Highly Specialised Technologies Evaluation Programme. Elosulfase alfa for the treatment of mucopolysaccharidosis type IVA [ID744]. Submission of evidence by BioMarin Europe Limited. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2>. 2014.
- [105] Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(7):617-27
- [106] Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC Health Serv Res.* 2013 Sep 09;13:346
- [107] Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M, Ucar SK, Jain M, Bell L, et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Mar 07;9:32
- [108] Kanters TA, Redekop WK, Kruijshaar ME, van der Ploeg AT, Rutten-van Molken MP, Hakkaart L. Comparison of EQ-5D and SF-6D utilities in Pompe disease. *Qual Life Res.* 2015 Apr;24(4):837-44.

-
- [109] Currie CJ, Poole CD, Woehl A, Morgan CL, Cawley S, Rousculp MD, et al. The health-related utility and health-related quality of life of hospital-treated subjects with type 1 or type 2 diabetes with particular reference to differing severity of peripheral neuropathy. *Diabetologia*. 2006 Oct;49(10):2272-80
- [110] Jonsson L, Andreasen N, Kilander L, Soininen H, Waldemar G, Nygaard H, et al. Patient- and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Jan-Mar;20(1):49-55
- [111] Colquitt JL, Jones J, Harris P, Loveman E, Bird A, Clegg AJ, et al. Bone-anchored hearing aids (BAHAs) for people who are bilaterally deaf: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Jul;15(26):1-200, iii-iv.
- [112] Adam J, Malone R, Lloyd S, Lee J, Hendriksz CJ, Ramaswami U. Disease progression of alpha-mannosidosis and impact on patients and carers - A UK natural history survey. *Mol Genet Metab Rep*. 2019 Jun 8;20:100480. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100480. PMID: 31198684; PMCID: PMC6557729.
- [113] Uchwała Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 września 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 r.
- [114] Komunikat dotyczący refundacji leków w I połowie 2021. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2021 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-chemioterapii-za-okres-i-vi-2021>
- [115] Komunikat dotyczący refundacji leków w 2020. Wielkość kwoty refundacji opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2020 r.; <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-o-refundacji-aptecznej-programach-lekowych-i-chemioterapii-i-xii-2020>
- [116] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2021 roku.
-

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wejściowa charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji (dane z badania rhLAMAN-10 i warunków brytyjskich).	12
Tabela 2. Masa ciała (w kg) osób z populacji generalnej Polski.....	12
Tabela 3. Opis podstawowych stanów klinicznych.....	18
Tabela 4. Dystrybucja pozostałych aspektów klinicznych w obrębie podstawowych stanów zdrowia [59].....	19
Tabela 5. Roczne prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej [49].	21
Tabela 6. Wyjściowa charakterystyka pacjentów: dystrybucja pacjentów w poszczególnych stanach klinicznych [59].....	24
Tabela 7. Średnia długość przebywania pacjentów w poszczególnych stanach.....	26
Tabela 8. Roczne ryzyko wystąpienia ciężkiego zakażenia i powikłań.	27
Tabela 9. Wyniki badania rhLAMAN-10 w zakresie wag użyteczności.....	28
Tabela 10. Wagi użyteczności określone wśród chorych lub ich opiekunów z Wielkiej Brytanii [59]	29
Tabela 11. Zależna od stopnia nasilenia choroby utrata użyteczności opiekunów.	30
Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	35
Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Lamzede®.	36
Tabela 14. Koszty jednostkowe najlepszej opieki wspomagającej.	37
Tabela 15. Odsetek pacjentów korzystających z poszczególnych kategorii świadczeń najlepszej opieki wspomagającej w zależności od stanu klinicznego.	38
Tabela 16. Częstotliwość wykorzystania poszczególnych kategorii najlepszej opieki wspomagającej w roku.....	38
Tabela 17. Roczny koszt najlepszej opieki wspomagającej w zależności od stanu klinicznego.	39
Tabela 18. Koszt leczenia poważnego zakażenia.	39
Tabela 19. Koszt zabiegów chirurgicznych.....	40
Tabela 20. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości.	41
Tabela 21. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	51
Tabela 22. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna	55
Tabela 23. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: ceny progowe Lamzede® (za każdą fiolkę 10 mg).....	55
Tabela 24. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej	58
Tabela 25. Porównanie aspektów kosztowych i populacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii i refundowanych w Polsce enzymatycznych terapii zastępczych.	61
Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 12.11.2021).....	73
Tabela 27. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	78
Tabela 28. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 12.11.2021).	79
Tabela 29. Eksperti, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.	83
Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	84
Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	92

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa.....	18
	
Rysunek 4. Wysokość rocznego kosztu stosowania wnioskowanej technologii i refundowanych enzymatycznych terapii zastępczych jako funkcji liczby chorych kwalifikujących się do leczenia w Polsce.	62
Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	75
Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.....	82

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; www.dimdi.de) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z alfa-mannozydozą – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z AM,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag

użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

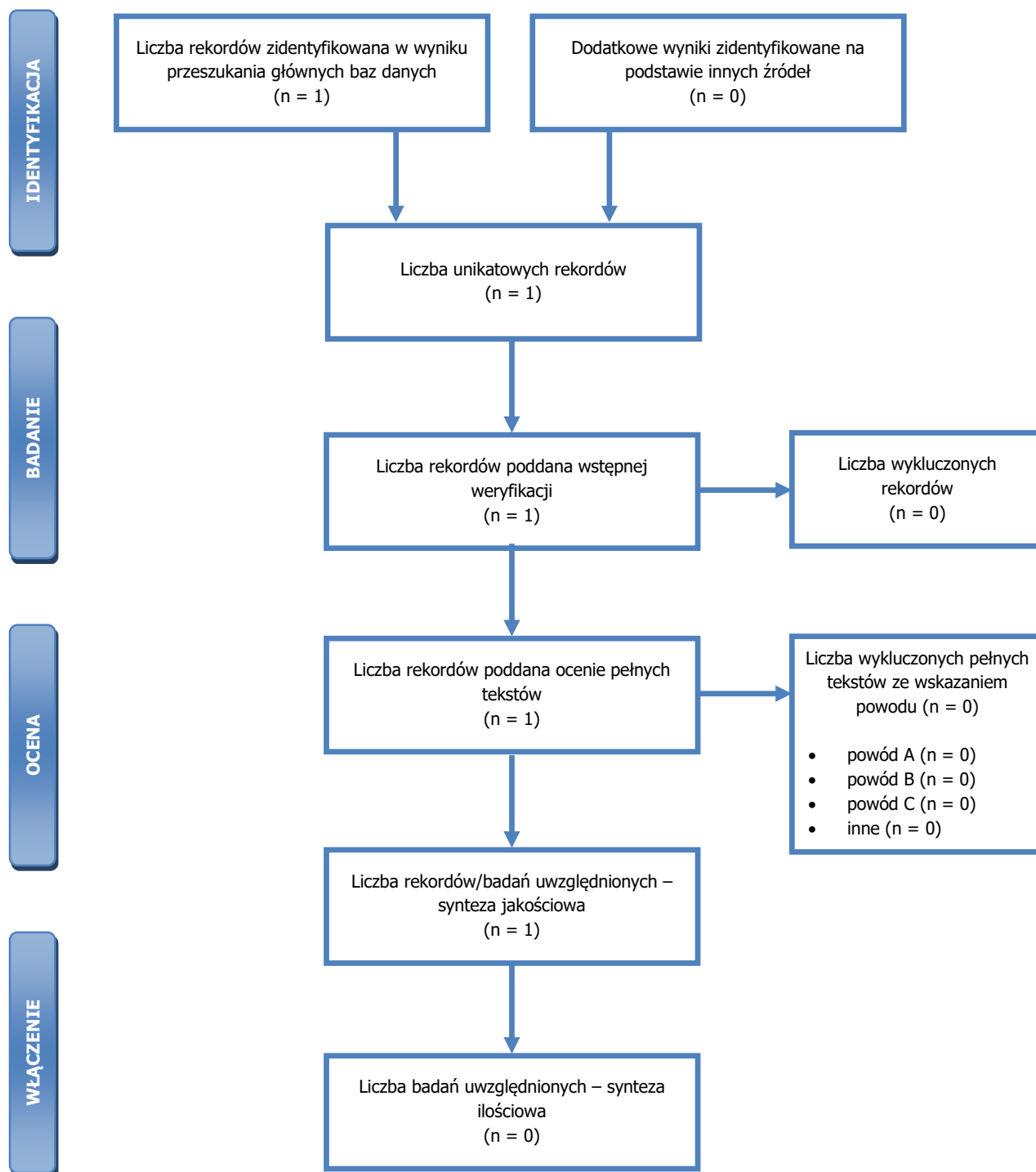
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 26. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 12.11.2021).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja <i>PubMed: "alpha-mannosidosis"[Mesh] OR mannosidosis[tiab] EMBASE.com: 'mannosidosis'/exp OR mannosidosis:ab,ti</i>	583	861
#2	Interwencja <i>lamzedo OR velmanase OR mannosidase OR lamazym OR rhlanan</i>	4 639	5 816
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 447 978	936 389
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	149 373	11 705
#5	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	1	0
Suma rekordów		1	
Liczba unikatowych rekordów:		0	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		0	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2021, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		1	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		1	
Liczba wyników odrzuconych na	sumarycznie**:	0	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
etapie pełnych tekstów:	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	0	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 badanie dotyczące wag użyteczności pacjentów z AM.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania welmanazy alfa w leczeniu alfa-mannozydozy (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania welmanazy alfa w leczeniu AM,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak WA),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażeń Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażeń Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 27. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 28. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 12.11.2021).

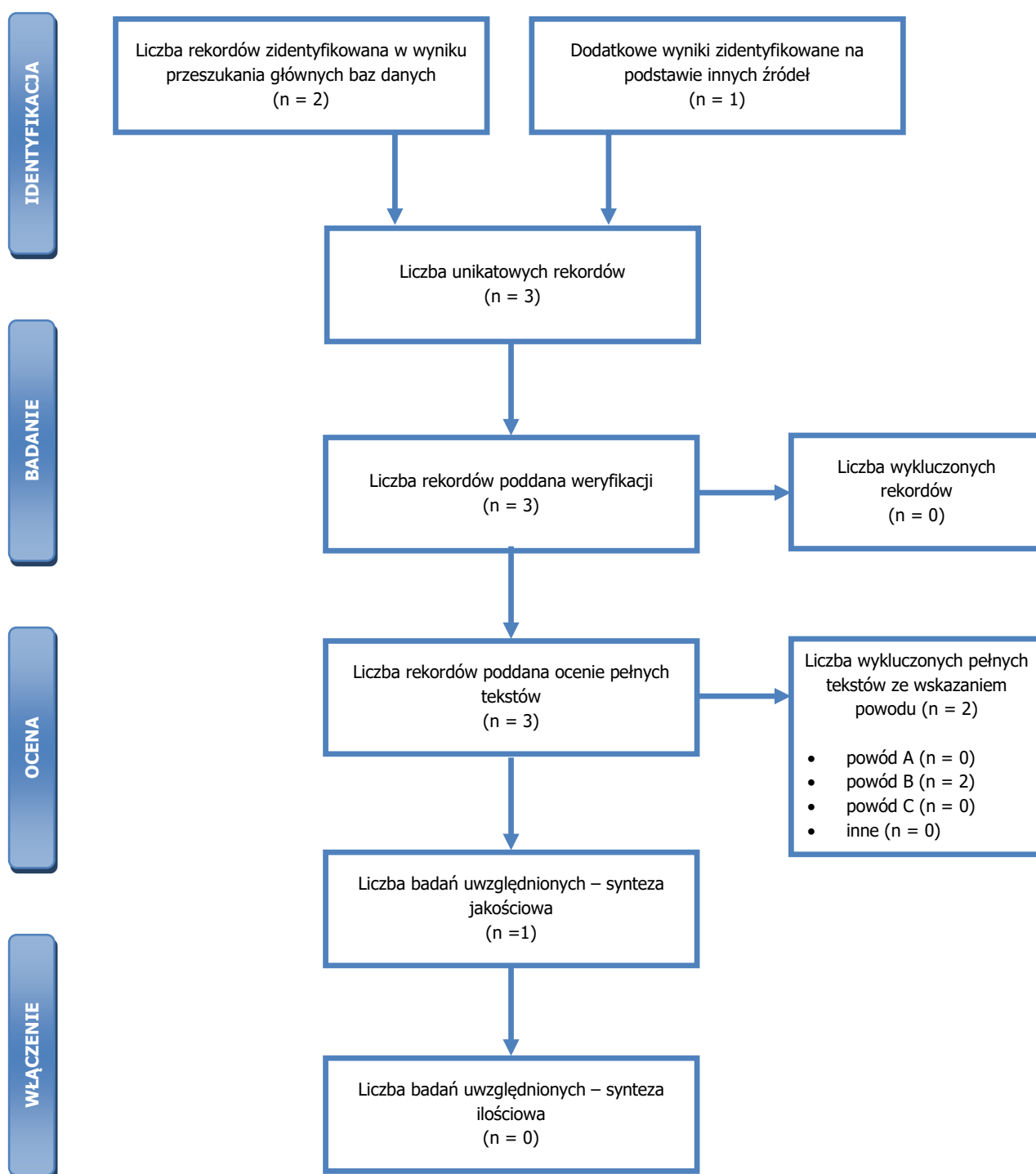
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>lamzede OR velmanase OR lamazym OR rhlaman</i>	1	14	46
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	953 793	1 317 467

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	1	0	1
	Suma rekordów		2	
	Liczba unikatowych rekordów:		2	
	Dodatkowe źródła informacji*:		1	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		3	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		3	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		3	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		2	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		2 **	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0	
	• inne:		0	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).

** 1) Drozd M., Wex J., Szkultecka-Debek M., Zibelnik N. PRO4 Uncertainty in Clinical Outcomes in the Treatment of Paediatric Orphan Indications with Licensed Therapies. *Value in Health* 2021 24 Supplement 1 (S198-). 2) NIHR HSC. Recombinant human alpha-mannosidase (Lamazym) for alpha mannosidosis. Birmingham: NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC). Horizon Scanning Review. 2014.



Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano tylko raport z oceny modelu oryginalnego przeprowadzony przez grupę ekspertów z Wielkiej Brytanii na zlecenie NICE [59].

12.3. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

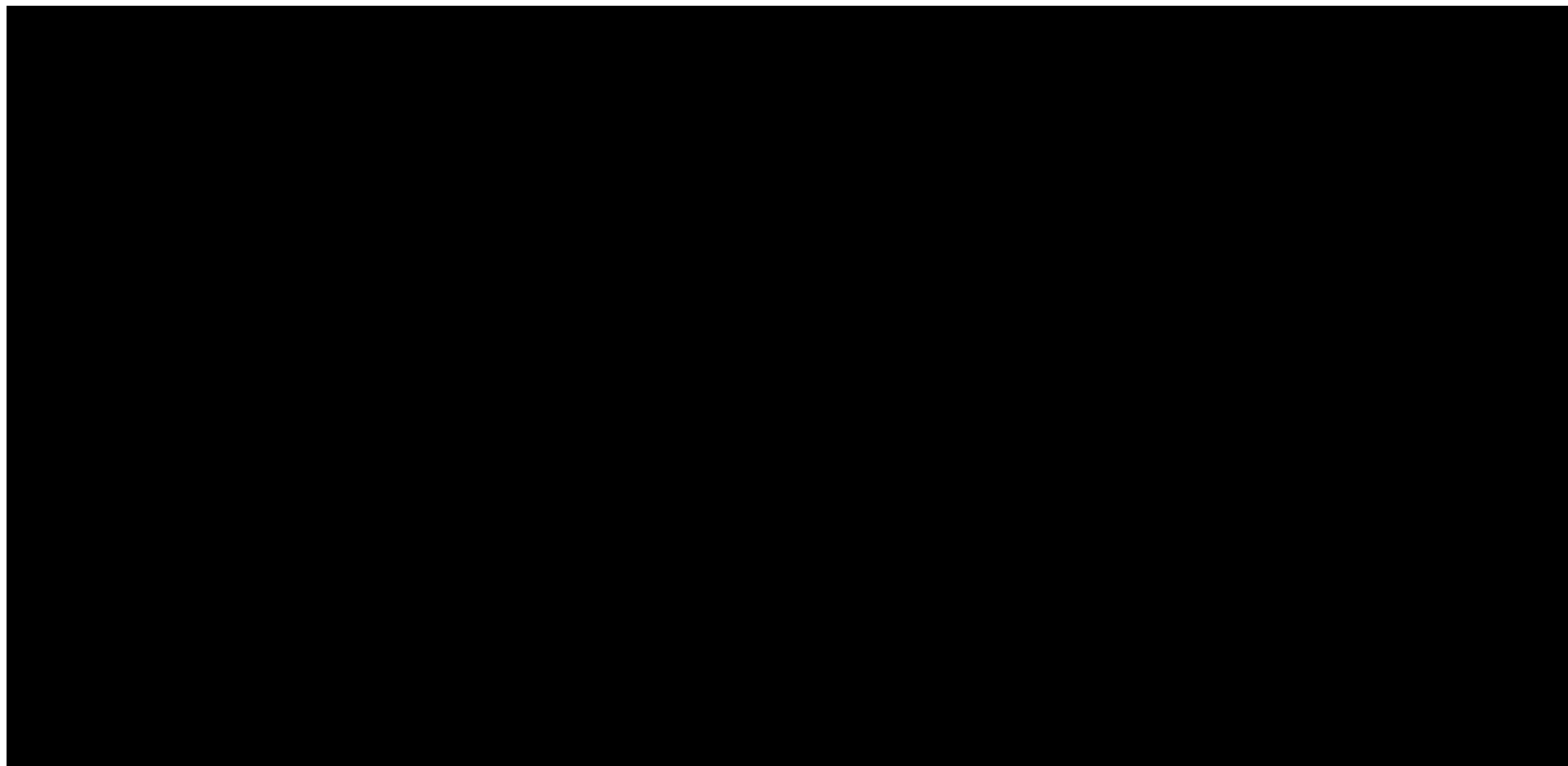
[REDACTED]

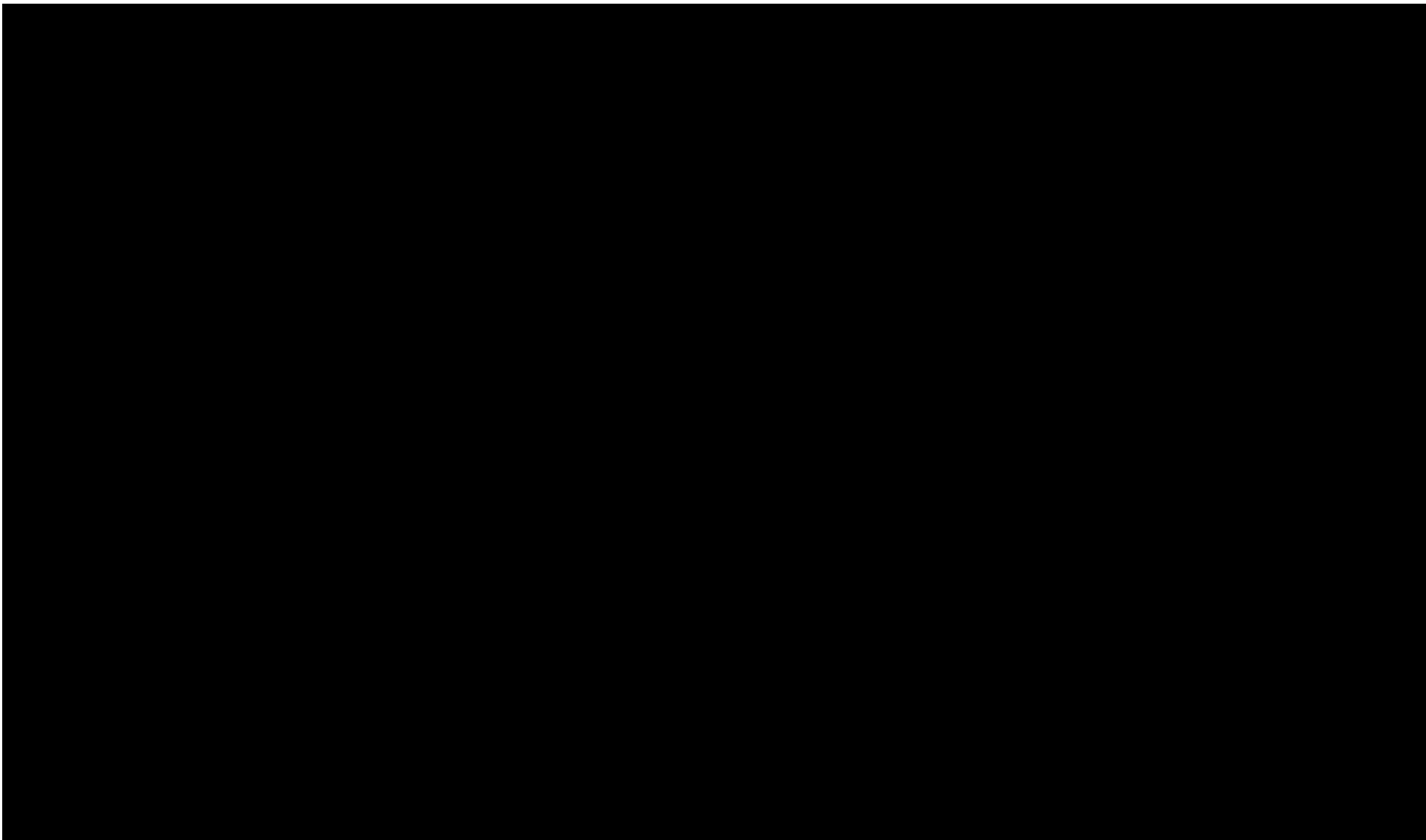
[REDACTED]

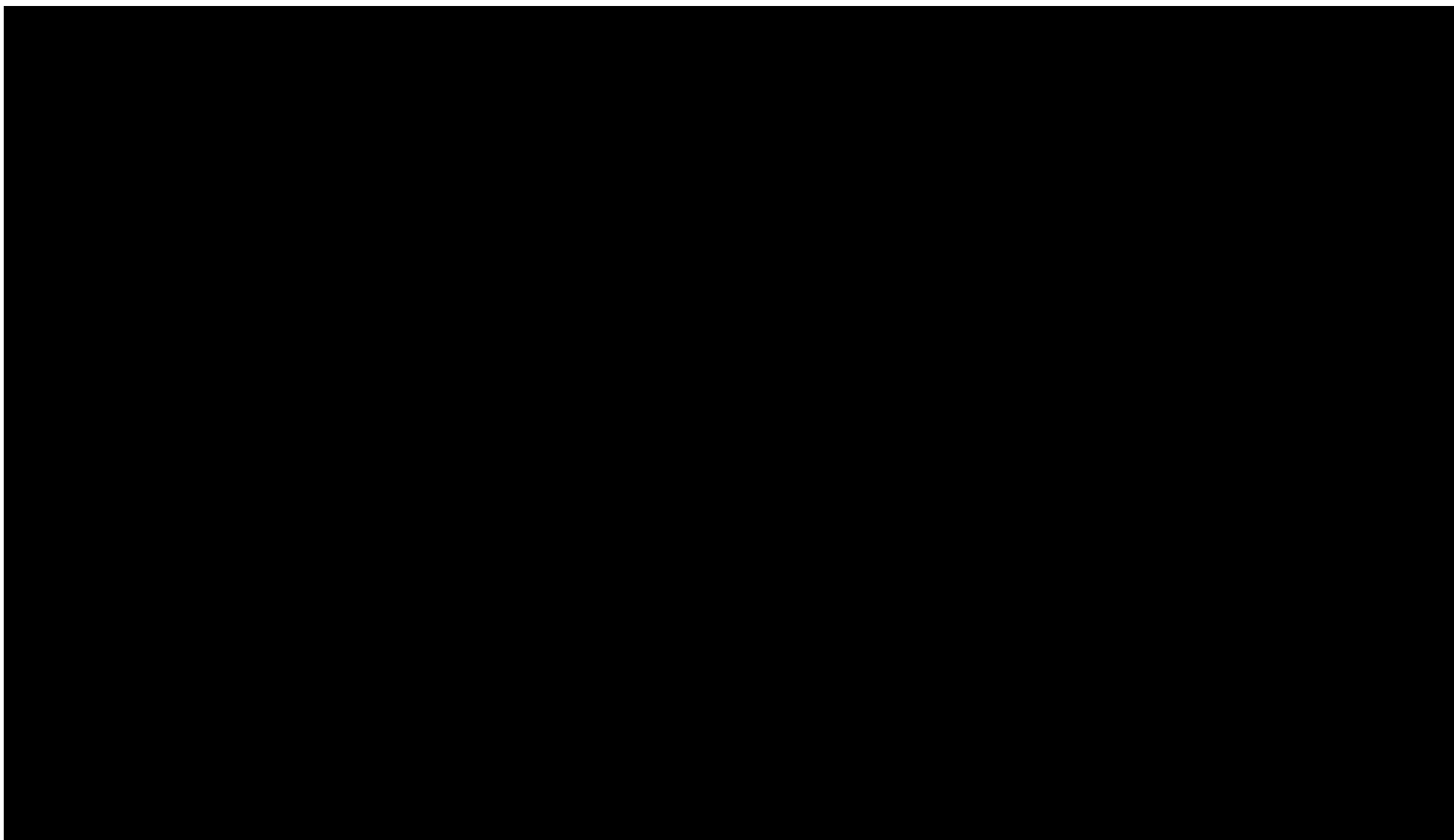
[REDACTED]

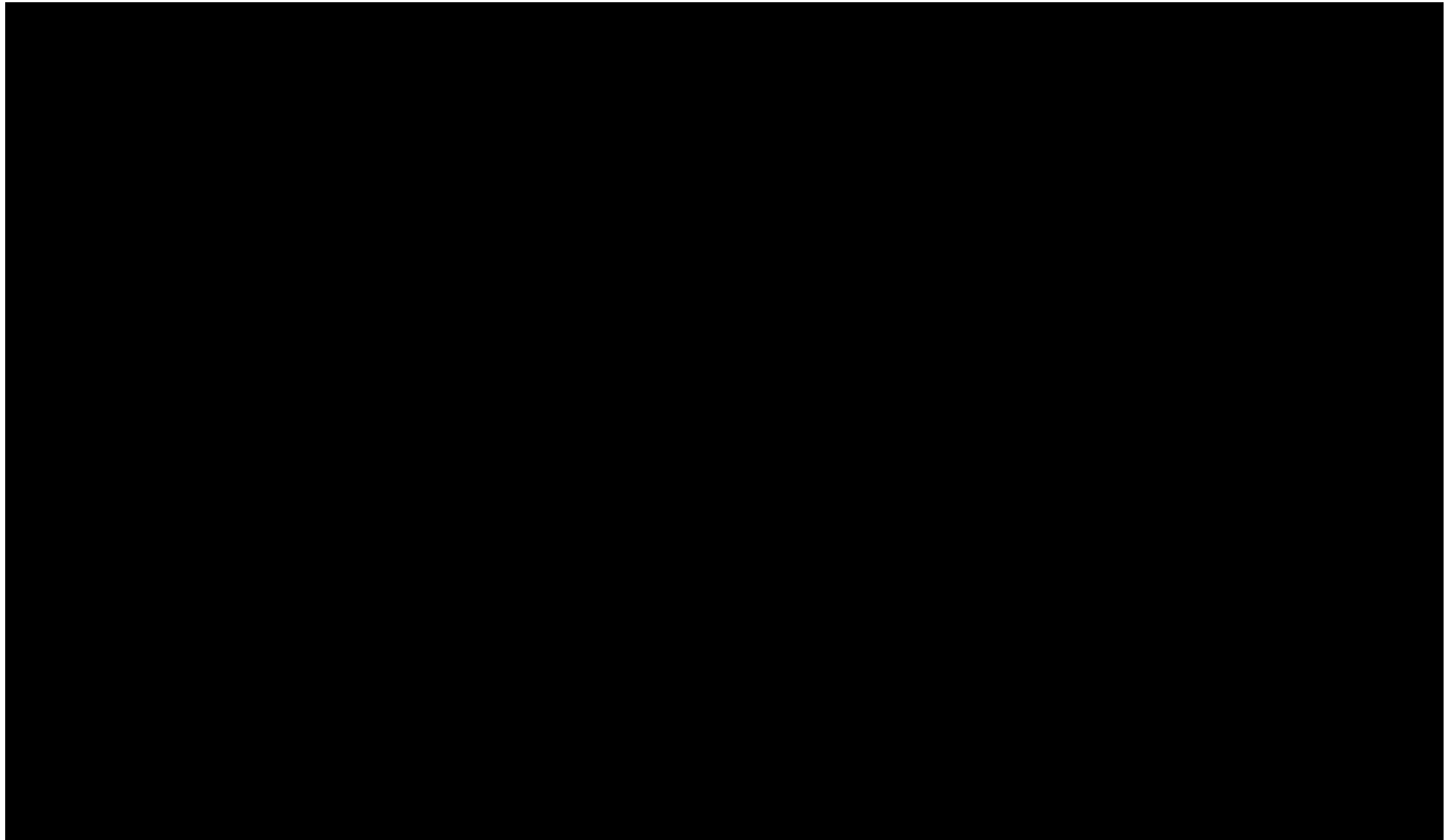
[REDACTED]

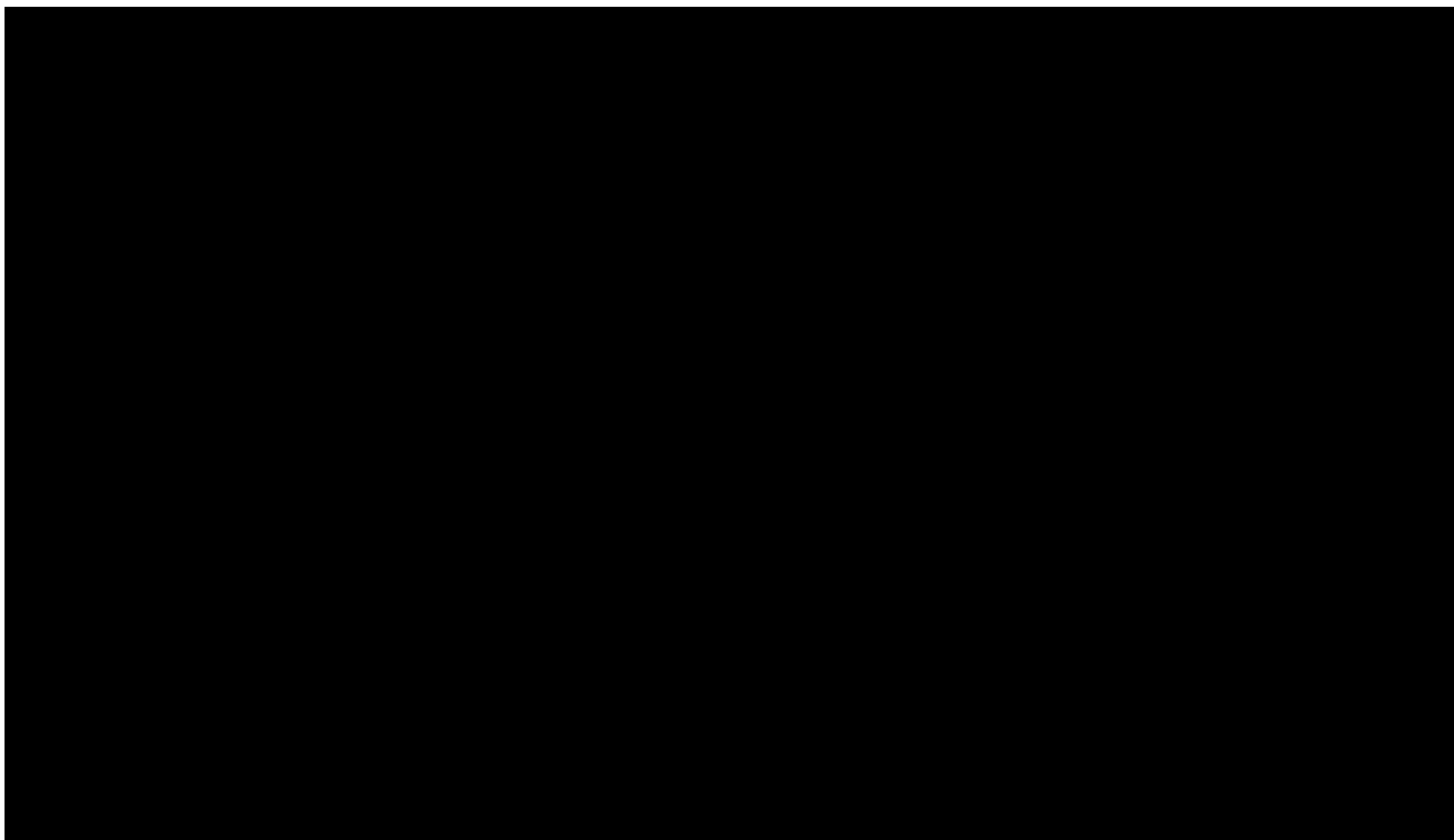
12.4. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI



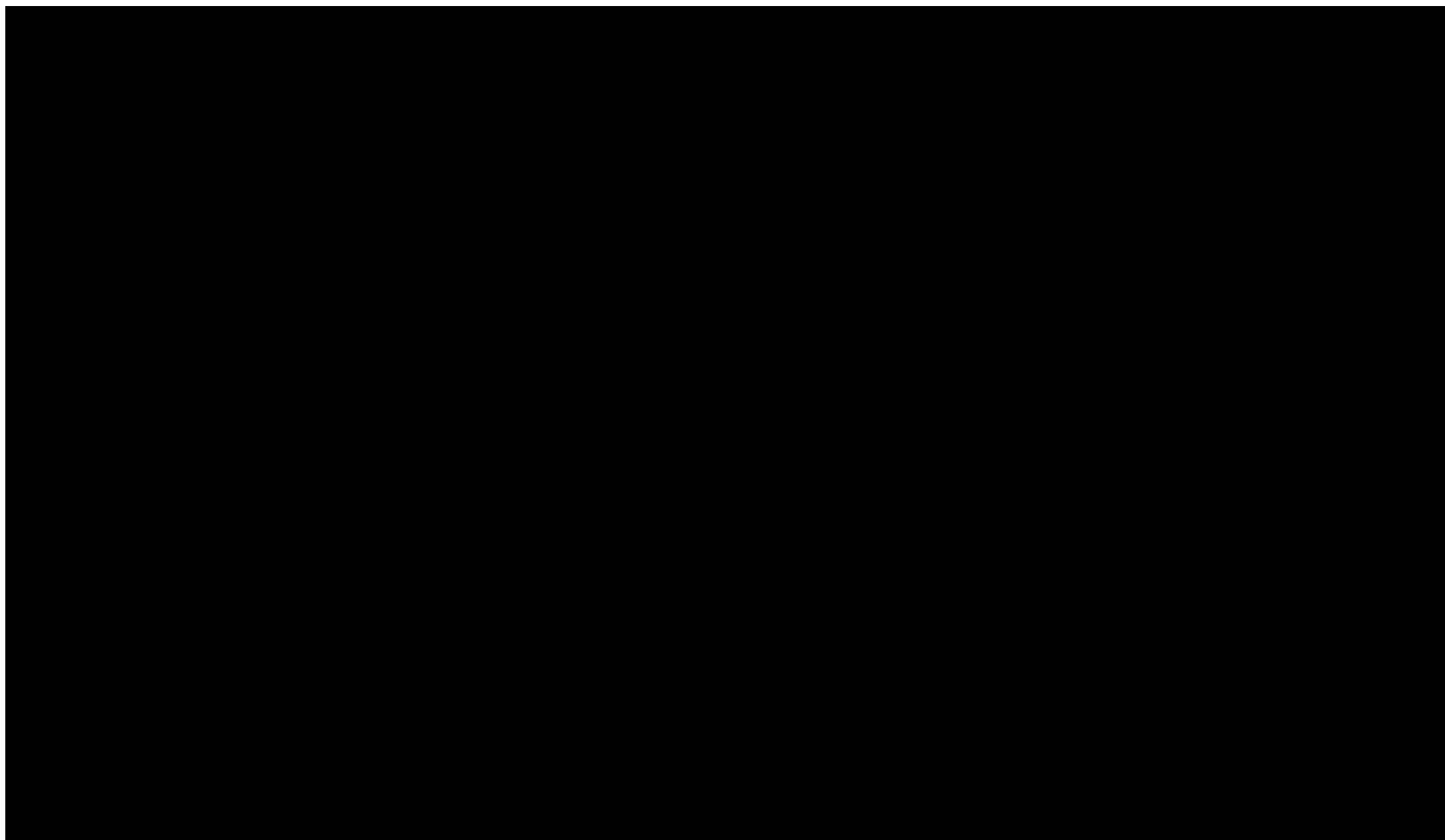














12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Listopad 2021
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 lis 2021)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje 12 listopada 2021
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• 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?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 22- Tabela 23.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 22- Tabela 23.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 22- Tabela 23.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 22- Tabela 23.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 22- Tabela 23.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 21.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 21.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast 	TAK	Tabela 22- Tabela 23.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 22- Tabela 23.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	Nie dotyczy	Rozdziały 2.1., 3.6.2.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, 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?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości 	TAK	Rozdział 4.2.	-

	stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 27., Tabela 28	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 26.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci 	TAK	Rysunek 6.	-

	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> 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 dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 5.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną 	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenie technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdkiem lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

	Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?			
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne kliniczne vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytucznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono	TAK	Rozdział 3.8.	-

	rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?			
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.