

Produkt leczniczy Carbaglu® (kwas  
kargluminowy) w leczeniu  
hiperamonemii spowodowanej  
kwasicą izowalerianową, kwasicą  
metylomalonową lub kwasicą  
propionową – analiza  
ekonomiczna

Instytut Arcana  
Ul. Płk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

## SPIS TREŚCI

|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>INDEKS SKRÓTÓW.....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>STRESZCZENIE.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>1. ANALIZA EKONOMICZNA.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1.1. METODYKA.....</b>  | <b>8</b>  |
| 1.1.1. Cel analizy.....  | 8         |
| 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego.....   | 8         |
| 1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej.....   | 11        |
| 1.1.4. Perspektywa.....  | 12        |
| 1.1.5. Horyzont czasowy.....   | 12        |
| 1.1.6. Dyskontowanie.....  | 12        |
| 1.1.7. Technika analityczna.....   | 13        |
| <b>1.2. MODEL DECYZYJNY.....</b>   | <b>13</b> |
| 1.2.1. Opis modelu.....  | 13        |
| 1.2.2. Główne założenia modelu.....  | 16        |
| 1.2.3. Walidacja modelu.....   | 18        |
| <b>1.3. PARAMETRY MODELU.....</b>  | <b>18</b> |
| 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu.....   | 18        |
| 1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej [22].....  | 19        |
| 1.3.2.1. Epizody dekomensacji metabolicznej.....   | 19        |
| 1.3.2.2. Spożycie białka oraz masa ciała.....  | 20        |
| 1.3.2.3. Profil biochemiczny.....  | 21        |
| 1.3.3. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami modelu.....   | 21        |
| 1.3.4. Ograniczenie liczby ostrych epizodów dekomensacji wymagających hospitalizacji.....                | 22        |
| 1.3.5. Prawdopodobieństwo zgonu.....   | 23        |
| 1.3.6. Dane dotyczące kosztów.....   | 23        |
| 1.3.6.1. Koszt diagnostyki i monitorowania.....  | 24        |
| 1.3.6.2. Koszt diagnostyki i monitorowania.....  | 25        |
| 1.3.6.3. Koszt leczenia wspomagającego BSC.....  | 27        |
| 1.3.6.4. Koszty leczenia ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej.....                                | 29        |
| 1.3.7. Compliance.....   | 30        |
| 1.3.8. Użyteczność.....  | 31        |
| <b>1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ .....</b> | <b>31</b> |
| <b>1.5. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH.....</b>   | <b>32</b> |
| <b>1.6. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU.....</b>   | <b>32</b> |
| <b>1.7. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>1.8. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW .....</b>  | <b>35</b> |
| 1.8.1. Analiza podstawowa.....   | 35        |
| 1.8.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....   | 35        |
| 1.8.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....   | 35        |
| 1.8.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....   | 36        |
| <b>1.9. OGRANICZENIA I DYSKUSJA.....</b>   | <b>36</b> |
| 1.9.1. Ograniczenia analizy.....   | 36        |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.9.2. Dyskusja i wnioski.....   | 36        |
| <b>2. ZAŁĄCZNIKI.....</b>  | <b>38</b> |
| 2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....  | 38        |
| 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych.....  | 38        |
| 2.2. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH W ROZWAŻANYCH POPULACJACH IVA, MMA I PA.....  | 39        |
| 2.2.1. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....   | 42        |
| 2.3. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI.....  | 43        |
| 2.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności.....  | 45        |
| 2.4. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DODATKOWYCH DOTYCZĄCYCH PRZESZCZEPÓW WĄTROBY W OA: IVA, MMA I PA.....  | 45        |
| 2.4.1. Diagram wyszukiwania badań dotyczących przeszczepu wątroby w rozważanej populacji chorych IVA, MMA lub PA 47  |           |
| 2.4.2. Opis wybranych wyników wyszukiwania dodatkowych informacji do analizy ekonomicznej dotyczących przeszczepu wątroby w rozważanych populacjach chorych z IVA, MMA i PA..... | 48        |
| <b>3. PIŚMIENNICTWO.....</b>   | <b>51</b> |
| <b>4. SPIS TABEL.....</b>  | <b>54</b> |
| <b>5. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW.....</b>   | <b>56</b> |

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY



The main content of the page is almost entirely obscured by large black redaction bars. Only a few lines of text are visible, including a header row and several rows of data, all of which are otherwise hidden.

Data zakończenia analizy: 04 kwietnia 2019 roku

Data aktualizacji analizy: luty 2022 roku

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

### Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Kulińskiego 17

30-732 Kraków

tel./fax: +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Orphan Europe

## INDEKS SKRÓTÓW

|        |   |
|--------|---|
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| BIL    | Biuletyn Informacji o Lekach  |
| CHMP   | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)   |
| ChPL   | Charakterystyka produktu leczniczego  |
| EMA    | Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)   |
| HTA    | Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)  |
| ICD-10 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| NFZ    | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| PICOS  | Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)          |
| WHO    | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)   |

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) w ramach nowego programu *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [32].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Orphan Europe.

### Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy), w pacjenci z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową, kwalifikujący się do programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [32].

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono de-novo model ekonomiczny, (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®) pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [23] oraz analizą efektywności klinicznej [22]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [8] oraz wyniki analizy klinicznej [7], z wykorzystaniem ekonomicznego modelu korporacyjnego skonstruowanego na potrzeby raportu. W modelu zachowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych, które są zgodne z wynikami opracowanej analizy efektywności klinicznej [7], przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono prostą analizę wrażliwości z uwzględnieniem wartości alternatywnych bądź skrajnych. W kalkulatorze umodiwiono testowanie dowolnej zmiennej w modelu.

### Wyniki analizy

Poniżej zestawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównywanych opcji terapeutycznych w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Carbaglu® vs BSC

| Populacja | Carbaglu®    |              | BSC          |              | Inkrementalny koszt [PLN] | Inkrementalny efekt [PLN] | ICUR [PLN/QALY] |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
|           | Koszty [PLN] | Efekt [QALY] | Koszty [PLN] | Efekt [QALY] |                           |                           |                 |
| IVA       | 316 260      | 1,33         | 101 194      | 1,31         | 413 066                   | 0,03                      | 12 073 877      |
| MMA       | 496 567      | 1,16         | 83 642       | 1,12         | 410 925                   | 0,04                      | 9 311 640       |
| PA        | 357 690      | 0,65         | 114 123      | 0,44         | 243 567                   | 0,21                      | 1 169 965       |

W przypadku perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania Carbaglu® vs leczenie objawowe BSC (obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe) wskazują, że stosowanie kwasu

kargluminowego pozwala na uzyskanie 1,35 w IVA, 1,16 w MMA oraz 0,65 w PA lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie objawowe wiąże się z uzyskaniem 1,31 w IVA, 1,16 w MMA oraz 0,65 w PA lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zastąpienie BSC przez Carbaglu® pozwala na uzyskanie w okresie dwuletnim dodatkowo, aż do 0,21 lat życia skorygowanych o jakość w PA (odpowiednio do 0,04 QALYs w MMA i do 0,03 QALYs w IVA).

### Wnioski końcowe

Umożliwienie dostępu do produktu leczniczego Carbaglu® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia pacjentów z IVA, MMA oraz PA oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) w ramach nowego programu *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [32].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Orphan Europe.

#### 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Carbaglu (kwas kargluminowy), w pacjenci z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową, kwalifikujący się do programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [32].

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono de-novo model ekonomiczny, (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®) pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [23] oraz analizą efektywności klinicznej [22]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

#### **Populacja (P)**

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Carbaglu® jest wskazany w leczeniu [9]:

- hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej;
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową (IVA; ang. *isovaleric acidemia*);
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą metylomalonową (MMA; ang. *methylmalonic aciduria*)
- hiperamonemii spowodowanej kwasicą propionową (PA; ang. *propionic acidemia*).

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy, tabletki 200 mg), lek ten miałby być finansowany w ramach leczenia hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową.

Populację docelową stanowią pacjenci z hiperamonemią spowodowaną kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową, kwasicą propionową, kwalifikujący się do programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: proprionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [32].

Populacja docelowa w niniejszej analizie zawiera się w populacji zdefiniowanej w charakterystyce produktu leczniczego Carbaglu® [9].

#### **Interwencja (I)**

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Carbaglu (kwas kargluminowy), dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, 200mg.



Kwas kargluminowy jest zbliżony pod względem budowy do N-acetyloglutaminianu, który jest naturalnie występującym aktywatorem syntetazy karbamoilofosforanowej – pierwszego enzymu cyklu mocznikowego.

Wykazano *in vitro*, że kwas kargluminowy powoduje aktywację syntetazy karbamoilofosforanowej występującej w wątrobie. Pomimo, że syntetaza karbamoilofosforanowa wykazuje mniejsze powinowactwo do kwasu kargluminowego niż do N-acetyloglutaminianu, wykazano *in vivo*, że kwas kargluminowy aktywuje syntetazę karbamoilofosforanową i u szczurów znacznie skuteczniej niż N-acetyloglutaminian chroni przed zatruciem amoniakiem. Te spostrzeżenia można wyjaśnić na podstawie następujących obserwacji:

- błona mitochondrialna jest bardziej przepuszczalna dla kwasu kargluminowego, niż dla N-acetyloglutaminianu,
- kwas kargluminowy jest bardziej odporny na hydrolizę zachodzącą pod wpływem aminoacylazy obecnej w cytozolu.

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [23].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenie Ministra Zdrowia preparat Carbaglu nie jest refundowany, niemniej jest finansowany w ramach *Ratunkowego dostępu do technologii lekowych* (RDTL).

#### **Komparator (C)**

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [36].

Na dzień dzisiejszy nie ma w Polsce (poza preparatem Carbaglu) innego leku zarejestrowanego we wskazaniu leczenie hiperamonemii spowodowanej kwasicą izowalerianową, kwasicą metylomalonową i kwasicą propionową. Po konsultacjach z ekspertami klinicznymi ustalono, iż postępowaniem stosowanym u pacjentów z kwasicami organicznymi w Polsce jest stosowanie tzw. najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*), czyli postępowania, których celem jest zredukowanie poziomu amoniaku do bezpiecznego poziomu i zabezpieczenie prawidłowego rozwoju psychoruchowego pacjentów.

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania klinicznego ustalone z ekspertami klinicznymi oraz brak w warunkach polskich innych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu hiperamonemii w przebiegu kwasicy propionowej, metylomalonowej i izowalerianowej, uznano, iż adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji w tym przypadku jest najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) obejmująca zastosowanie:

- *w fazie ostrej (acute episode)*: hiperalimentację w oparciu o glukozę i lipidy, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotynę, wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaśian sodu, L-argininę, hemofiltrację, hemodializę oraz ograniczenie podaży białka;
- *w postępowaniu długoterminowym (chronic management)*: dietę ograniczającą podaż białka naturalnego z podażą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, L-karnitynę, argininę, antybiotyki (metronidazol), benzoesan sodu, hydroksykobalamina.

Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [23].

## Efekty (O)

Hiperamonemia jest stanem zagrożenia życia. Leczenie hiperamonemii, obniżenie poziomu amoniaku do bezpiecznego poziomu, stanowi wyzwanie dla każdego klinicysty, a także jak podkreślają wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne, musi nastąpić jak najszybciej, aby zminimalizować ryzyko nieodwracalnych powikłań. Niestety, polscy pacjenci leczeni z powodu hiperamonemii w przebiegu kwasic organicznych są w trudnej sytuacji. Brakuje polskich wytycznych klinicznych, które jednoznacznie wskazywałyby kierunek i sposób postępowania, jak również zarejestrowanego w tym wskazaniu leczenia. Niejednokrotnie, aby skutecznie obniżyć poziom amoniaku do bezpiecznego poziomu wymagane jest podanie kilku preparatów jednocześnie. W odniesieniu do kwasic organicznych opanowanie stanu ostrego nie stanowi końca leczenia. W związku ze specyfiką wrodzonej choroby metabolicznej, pacjenci ci wymagają stałego postępowania, które jest niezbędne, aby umożliwić tym pacjentom normalne funkcjonowanie. Aby zapobiec blokowaniu cyklu mocznikowego przez produkty nieprawidłowego metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych, stosuje się dietę niskobiałkową oraz podawanie syntetycznych białek o obniżonej zawartości aminokwasów rozgałęzionych. Niestety, takie postępowanie powoduje tzw. „jatrogenne głodzenie”. Chorzy z założeniem nie otrzymują takiej ilości białka, która zabezpiecza normalny rozwój fizyczny i psychiczny. Dodatkowo usuwanie amoniaku poprzez zastosowanie tzw. *ammonia scavagers* (wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu, fenylomaślan sodu) pogłębia inhibicję cyklu mocznikowego, co przekłada się na zablokowanie sprzężonego z nim cyklu Krebsa. Powoduje to ograniczenie produkcji energii na poziomie komórkowym, co dodatkowo zaburza reakcje syntezy białek własnych pacjenta. Skutkuje to opóźnieniem rozwoju chorego.

Jak widzimy, stosowane na dzień dzisiejszy procedury są daleko niedoskonałe. Optymalnym rozwiązaniem dla pacjentów z kwasicami organicznymi jest odblokowanie cyklu mocznikowego poprzez jego aktywację, co zabezpieczy pacjenta przed hiperamonemią, a także umożliwienie prawidłowej podaży białka naturalnego celem zabezpieczenia normalnego rozwoju dziecka. Preparatem, który spełnia powyższe kryteria jest preparat leczniczy Carbaglu®. Włączenie preparatu leczniczego Carbaglu® na listę leków refundowanych przyniosłoby największą korzyść pacjentom diagnozowanym w ramach badań przesiewowych noworodków – ci chorzy mogą uzyskać leczenie, które będzie ich zabezpieczało przed głębokimi zaburzeniami rozwoju i może ich ochronić przed skrajnym inwalidztwem. Byłoby to niezmiernie ważne i oczekiwane wydarzenie, które skutkowałoby zdecydowaną poprawą przeżycia, rokowań i jakości życia w tej szczególnej i niewielkiej populacji.

Przeprowadzona, w oparciu o dane z badania *Burina 2016*, analiza efektywności klinicznej dla kwasu kargluminowego, stosowanego w długotrwałym leczeniu pacjentów z kwasicą propionową wykazała, iż kwas kargluminowy w znaczący sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej. U pacjentów z kwasicą propionową w ciągu roku przed rozpoczęciem ciągłego leczenia kwasem kargluminowym odnotowano ogółem 23 epizody dekompensacji metabolicznej, z czego u 1 pacjenta 4 zaistniałe epizody wymagały hospitalizacji. Natomiast wprowadzenie długoterminowej terapii kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do zmniejszenia liczby epizodów dekompensacji metabolicznej, do 9 epizodów ogółem, oraz zmniejszenia nasilenia kwasicy ketonowej. Ponadto, żaden z epizodów dekompensacji metabolicznej nie wymagał hospitalizacji.

Po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym u 3 z 4 pacjentów z kwasicą propionową nastąpił znamieny statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia.

Należy podkreślić, iż zastosowanie długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień w populacji pacjentów z kwasicą propionową przyczyniło się do wzrostu spożycia naturalnego białka o 20-50%. Dzięki temu u pacjentów odnotowano również przyrost masy ciała średnio o 1,5-6,5 kg względem wartości wyjściowych.

Długoterminowe stosowanie kwasu kargluminowego wpływa również na właściwą kontrolę poziomu amoniaku, a tym samym przyczynia się do poprawy apetytu oraz wzrostu spożycia naturalnego białka. U pacjentów zaobserwowano także poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

Przeprowadzona, na podstawie badania *Burlina 2016*, analiza efektywności klinicznej dla kwasu kargluminowego stosowanego w długoterminowym leczeniu pacjentów z kwasicą metylomalonową również wykazała, iż długotrwałe przyjmowanie kwasu kargluminowego wpływa na redukcję częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej w tej populacji pacjentów. U pacjentów z kwasicą metylomalonową w ciągu roku przed rozpoczęciem ciągłego leczenia kwasem kargluminowym odnotowano ogółem 16 epizodów dekompensacji metabolicznej. U wszystkich pacjentów epizody dekompensacji metabolicznej wymagały hospitalizacji. Ogółem odnotowano 11 epizodów dekompensacji wymagających hospitalizacji. Natomiast wprowadzenie długoterminowej terapii kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do całkowitej redukcji liczby epizodów dekompensacji metabolicznej oraz zmniejszenia nasilenia kwasicy ketonowej. Po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym u 2 z 4 pacjentów nastąpił znamiennej statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia.

Zastosowanie długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień w populacji pacjentów z kwasicą propionową przyczyniło się do wzrostu spożycia naturalnego białka o 20-50%. Dzięki temu u pacjentów odnotowano również przyrost masy ciała średnio o 1,5-6,5 kg względem wartości wyjściowych.

Autorzy badania *Burlina 2016* wskazują, iż właściwa kontrola poziomu amoniaku dzięki długoterminowemu stosowaniu kwasu kargluminowego, wpływa na poprawę apetytu u pacjentów z kwasicą propionową, a co za tym idzie przyczynia się do wzrostu spożycia naturalnego białka. U pacjentów zaobserwowano również poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

Ponadto wyniki analizy głównej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego stosowanego w połączeniu z BSC w porównaniu z BSC, na podstawie wyników badania *Alfadhel 2021* wykazała:

- Długotrwałe stosowanie kwasu kargluminowego w połączeniu z BSC istotnie statystycznie zmniejsza liczbę wizyt na ostrym dyżurze (ER) z powodu hiperamonemii w porównaniu z BSC u pacjentów z PA i MMA. Obliczona przez autorów przeglądu różnica średnich końcowych wynosi -6,45 (95% CI: -12,22; -0,68), co oznacza, iż liczba wizyt na ostrym dyżurze była 6,45 razy niższa w grupie leczonej NCG+BSC w porównaniu do grupy chorych leczonych BSC ( $p=0,029$ ). Na podstawie analizy regresji Poissona przeprowadzonej przez autorów badania *Alfadhel 2021* wykazano, iż zastosowanie NCG+BSC pozwoliło na osiągnięcie 51% (RR=0,494 [95% CI: 0,290; 0,842]) redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze (ER) podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC ( $p=0,0095$ );
- Liczba dni hospitalizacji była dużo niższa w grupie otrzymującej ocenianą interwencję (32,8 dni) w porównaniu do grupy kontrolnej (51,29 dni), nie uzyskano jednak znamiennej statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami;
- Istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w przypadku poziomu glicyny ( $p=0,047$ ) oraz wolnej kamityny ( $p=0,0376$ );

W oparciu o powyższe dane oraz wyniki analizy klinicznej [22] przyjętą miarą efektywności klinicznej w modelu są lata życia skorygowane o jakość (QALY; ang. Quality Adjusted Life-Years). Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY).

### 1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;

- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [23] oraz wyniki analizy klinicznej [22], z wykorzystaniem stworzonego de-novo modelu ekonomicznego *HE\_Carbaglu\_2022.xdsm*. W modelu zaimplementowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych bazując na wynikach analizy efektywności klinicznej [22], przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

#### 1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [36] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- Z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- Z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna płatników nie została uwzględniona (co jest zgodne z Wytycznymi HTA [1]).

#### 1.1.5. Horyzont czasowy

Ze względu na charakter schorzenia, jakim są kwasice organiczne (konsekwencje zdrowotne związane z gromadzeniem się amoniaku mogą objawić się w trakcie całego dalszego życia chorego), został skonstruowany model dla dożywotniego horyzontu czasowego przy założeniu górnej granicy wieku pacjentów na poziomie 100 lat.

Równocześnie zgodnie z uwagami Agencji (znak pisma: OT.4331.58.2019.JW.2) w ramach niniejszej aktualizacji zdecydowano się na ograniczenie niepewności w modelu ekonomicznym i tym samym uwzględniono dwuletni horyzont czasowy w ramach analizy podstawowej zgodnie z jedynym zidentyfikowanym badaniem RCT Alfadhel 2021 [2].

Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie horyzontu czasowego analizy zgodne z wytycznymi AOTMiT [1].

#### 1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1,36]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi HTA.

### 1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [36] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu choroby wykorzystując skonstruowany model ekonomiczny w którym porównano opłacalność stosowania produktu leczniczego Carbaglu<sup>®</sup> z leczeniem objawowym (*BSC = Best supportive care*) w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności (patrz rozdział 1.4).

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu Carbaglu<sup>®</sup> versus przyjęty komparator (*BSC*; patrz rozdział 1.1.2) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania produktu Carbaglu<sup>®</sup> zamiast komparatora (*BSC*).

W ramach analizy progowej zastosowano zapisy §5 ust. 4 *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [36], tj. wyznaczono taką cenę zbytu netto produktu leczniczego Carbaglu, przy której różnica w kosztach stosowania interwencji i komparatora jest równa zero.

W związku z brakiem na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, ani też leków o tym samym mechanizmie działania przyjęto zgodnie z wcześniejszą opinią analityków Agencji dla Carbaglu<sup>®</sup> (AWA Nr: AOTMiT-OT-4350-2B/2015), iż nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono prostą analizę wrażliwości z uwzględnieniem wartości alternatywnych bądź skrajnych.

## 1.2. Model decyzyjny

### 1.2.1. Opis modelu

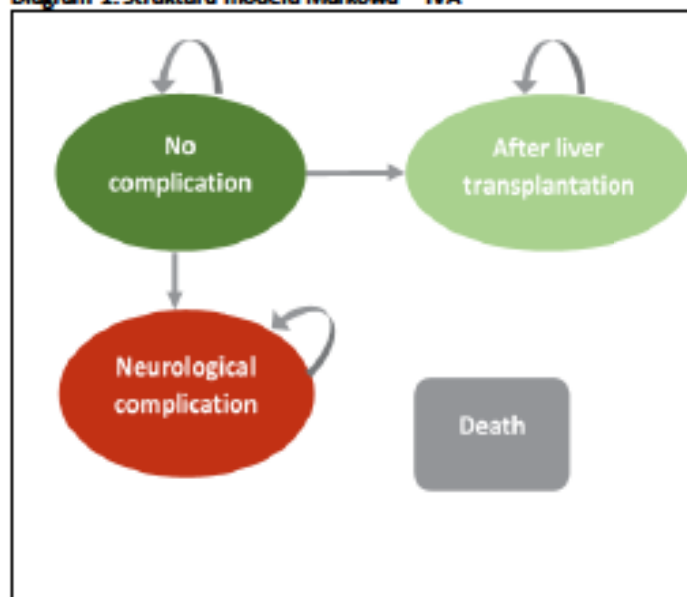
W celu ekstrapolacji wyników badań obserwacyjnych uwzględnionych w raporcie klinicznym [22] poza horyzont czasowy posłużono się modelem decyzyjnym *HE\_Carbaglu\_2022.xlsm*, wykonanym w programie Microsoft Office Excel. Opierając się na analizach Thiboonboon 2015 [44] oraz Li 2015 [26] skonstruowano prosty model

Markowa uwzględni najistotniejsze z punktu widzenia rozważanego problemu stany, w jakich może znaleźć się pacjent z populacji docelowej:

W przypadku acydurii izowalerianowej (IVA)[44]:

- **No complication** – pacjent kontynuuje terapię (Carbaglu® albo BSC) bez wystąpienia specyficznych dla danej jednostki komplikacji
- **Neurological complication** – komplikacje neurologiczne prowadzące do upośledzenia umysłowego (charakterystyczne dla każdej z rozpatrywanych acydurii)
- **Death** – stan terminalny (zgon) – możliwe przejście z dowolnego z pozostałych stanów.

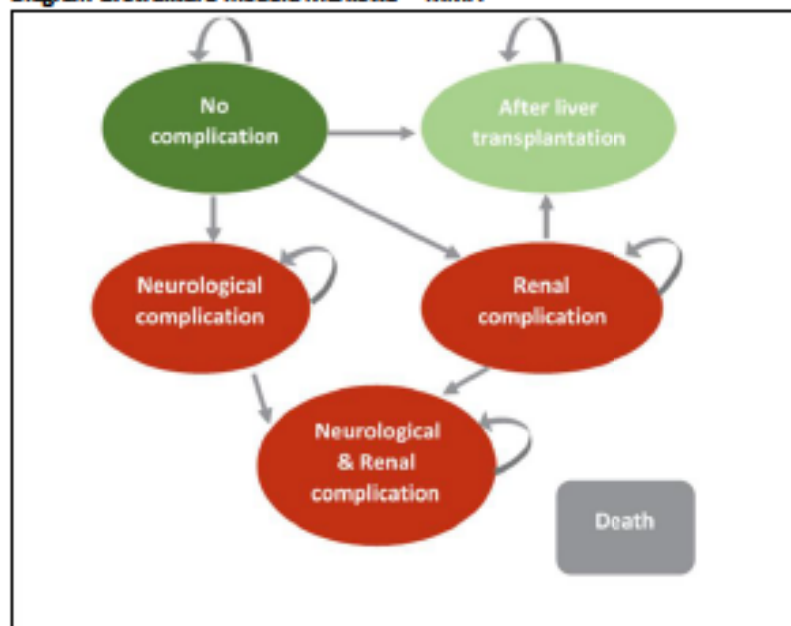
Diagram 1. Struktura modelu Markowa – IVA



W przypadku acydurii metylomalonowej (MMA) [44]:

- **No complication** – pacjent kontynuuje terapię (Carbaglu® albo BSC) bez wystąpienia specyficznych dla danej jednostki komplikacji
- **After liver transplantation** – stan dodatkowy w przypadku pacjentów z bardzo częstymi dekompensacjami i równocześnie bez wystąpienia znaczących objawów neurologicznych dodatkową opcją terapeutyczną może być wykonanie przeszczepu wątroby (możliwość przejścia tylko i wyłącznie ze stanu bez komplikacji neurologicznych: **No complication** oraz **Renal complication**)
- **Neurological complication** – komplikacje neurologiczne prowadzące do upośledzenia umysłowego (charakterystyczne dla każdej z rozpatrywanych acydurii: IVA, MMA i PA)
- **Renal complication** – komplikacje związane z nerkami (przewlekła choroba nerek) – charakterystyczne głównie dla MMA
- **Neurological + renal complication** – komplikacje neurologiczne plus związane z nerkami (przewlekła choroba nerek) – charakterystyczne głównie dla MMA
- **Death** – stan terminalny (zgon) – możliwe przejście z dowolnego z pozostałych stanów.

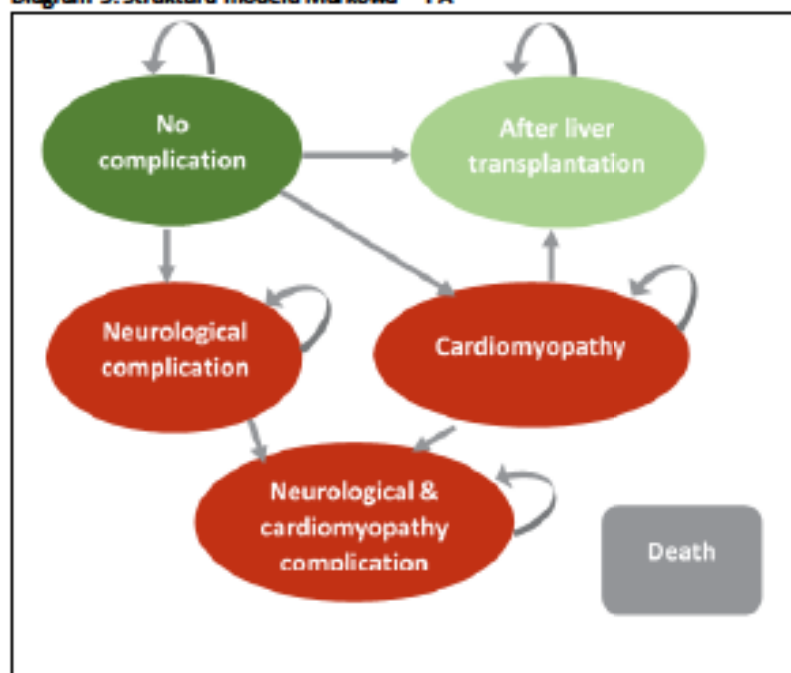
Diagram 2. Struktura modelu Markowa – MMA



W przypadku acydurii priopionowej (PA) [44]:

- **No complication** – pacjent kontynuuje terapię (Carbaglu® albo BSC) bez wystąpienia specyficznych dla danej jednostki komplikacji
- **After liver transplantation** – stan dodatkowy w przypadku pacjentów z bardzo częstymi dekompensacjami i równocześnie bez wystąpienia znaczących objawów neurologicznych dodatkową opcją terapeutyczną może być wykonanie przeszczepu wątroby (możliwość przejścia tylko i wyłącznie ze stanu bez komplikacji neurologicznych: *No complication* oraz *Cardiomyopathy complication*)
- **Neurological complication** – komplikacje neurologiczne prowadzące do upośledzenia umysłowego (charakterystyczne dla każdej z rozpatrywanych acydurii: IVA, MMA i PA)
- **Cardiomyopathy complication** – komplikacje mięśnia sercowego – charakterystyczne głównie dla PA
- **Neurological + cardiomyopathy complication** – komplikacje neurologiczne plus mięśnia sercowego – charakterystyczne głównie dla PA
- **Death** – stan terminalny (zgon) – możliwe przejście z dowolnego z pozostałych stanów.

Diagram 3. Struktura modelu Markowa – PA



Z uwagi na opracowanie wspólnego kalkulatora dla każdej z powyższych populacji (tj. plik MS Excel *HE\_Carbaglu\_2022.xlsm*) w obliczeniach wykorzystano zbiorczo wszystkie potencjalne stany w jakich może znaleźć się pacjent (tj. np. stan „*Cardiomyopathy complication*” dla IVA, lecz z zerowym prawdopodobieństwem wystąpienia).

W modelu przyjęto dwuletni horyzont czasowy, porównując dwa postępowania terapeutyczne (patrz rozdział 1.1.2):

- Leczenie produktem Carbaglu® (kwas kargluminowy) podawanym w ramach programu lekowego (interwencja),
- Stosowanie tzw. najlepszej terapii podtrzymującej (BSC, ang. *best supportive care*), czyli zaleceń postępowania dla pacjentów, których celem jest zredukowanie objawów choroby oraz zminimalizowanie czynników przyspieszających jej progresję (komparator, zgodnie z obecną polską praktyką kliniczną wyznaczono bazując na wytycznych oraz opiniach ekspertów).

Wpływ zastosowanego leczenia (Carbaglu® albo BSC) na wyniki kliniczne oraz wydatki z rozpatrywanej perspektywy dotyczył następujących parametrów:

- Zyskane lata życia (ang. *life years gained* - LYG)
- Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY)
- Zużycie zasobów (m.in. ograniczenie liczby hospitalizacji związanych z leczeniem dekomensacji)
- Koszty leczenia.

### 1.2.2. Główne założenia modelu

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie dłużej niż rok na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy.



- W celu ograniczenia niepewności w modelu ograniczono się do dwuletniego horyzontu czasowego analizy w ramach analizy podstawowej zgodnie z jedynym zidentyfikowanym badaniem RCT Alfadhel 2021 [2].
- Zgodnie z zapisami programu lekowego [32] Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych dokonuje kwalifikacji do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia, co 6 miesięcy w oparciu o ocenę stanu klinicznego świadczeniobiorcy oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii, stąd w modelu przyjęto długość cyklu na poziomie 6 miesięcy (tj. pół roku, gdzie rok ma 365,25 dni).
- Dawkowanie leku Carbaglu<sup>®</sup> ustalono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [9] i zapisy programu lekowego [32] oraz zgodnie z wynikami badań klinicznych/obserwacyjnych uwzględnionych w analizie klinicznej [22] na poziomie początkowo 50 mg/kg m.c. w fazie przewlekłej. W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio 10 mg/kg m.c. oraz 100 mg / kg m.c. W przypadku ostrego epizodu dekompensacji wymagającego hospitalizacji przyjęto dawkowanie zgodne z pracą Valayannopoulos 2016 [49] w populacji pacjentów z kwasicą propionową: 209,3 mg/kg/dzień, w populacji pacjentów z kwasicą metylomalonową: 160,6 mg/kg/dzień oraz 216 mg/kg/dzień u pacjentów z kwasicą izowalerianową.
- Zgodnie z danymi z badań klinicznych [22] w przypadku zastosowania leczenia kwasem kargluminowym (produktem Carbaglu<sup>®</sup>), stwierdzono istotne ograniczenie ryzyka wystąpienia ostrych epizodów dekompensacji (tj. brak epizodów) i w konsekwencji całkowite ograniczenie ryzyka zgonu spowodowanego hiperamonemią (w trakcie długotrwałego leczenia kwasem kargluminowym u żadnego z pacjentów nie doszło do zgonu). W oparciu o powyższe dane oraz z uwagi na przyjęty dwuletni horyzont czasowy analizy ryzyko zgonu w grupie osób z IVA, MMA i PA założono jak w populacji ogólnej na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2017 roku [19] (dane GUS – patrz rozdział 1.3.5)
- W modelu zaimplementowano możliwość uwzględnienia przeszczepu wątroby. Ryzyko zgonu związane z wykonaniem przeszczepu w grupie chorych z PA i MMA zaczerpnięto z pracy Williams 2018 [51].
- Model zakłada możliwość przerwania leczenia w przypadku wystąpienia poważnych komplikacji neurologicznych (tj. przejścia do stanu *Neurological complication ± Renal/Cardiomyopathy complication*). Parametr podlega możliwości edytowania w modelu.
- Początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z dostępnej literatury.
- W modelu uwzględniono koszt produktu Carbaglu, koszty monitorowania i diagnostyki w program lekowym oraz koszty leczenia ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej. Z uwagi na brak różnic w zakresie przejścia do pozostałych stanów w modelu pomiędzy BSC, a Carbaglu (tj. *± Renal/Cardiomyopathy complication*) nie zakładano dodatkowych kosztów dla tych stanów (jako koszty nieróżniące).
- Ze względu na długość cyklu przeprowadzono korektę połowy cyklu.
- W niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.
- Na podstawie wyników zamieszczonych w raporcie klinicznym można stwierdzić, że ogólny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji jest dobry [22], stąd w ramach niniejszej analizy nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem ewentualnych zdarzeń niepożądanych.
- W oparciu o wyniki analizy klinicznej w przypadku prawidłowo prowadzonej terapii produktem Carbaglu<sup>®</sup> (*compliance*; patrz rozdział 1.3.7) w grupie osób leczonych z PA lub MMA nie stwierdzono występowania ostrych epizodów dekompensacji wymagających hospitalizacji, stąd ryzyko wystąpienia komplikacji neurologicznych jest znikome. Na podstawie analizy regresji Poissona przeprowadzonej przez autorów badania Alfadhel 2021 wykazano, iż zastosowanie NCG+BSC pozwoliło na osiągnięcie 51% (RR=0,4945 [95% CI: 0,2904; 0,8422]) redukcji liczby wizyt na ostrym dżurze (ER) podczas 2-

letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC ( $p=0,0095$ ). W modelu CUA przyjęto tym samym korektę w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia komplikacji neurologicznych w przypadku leczenia produktem Carbaglu® zgodnie z badaniem RCT na poziomie 0,4945.

### 1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu prze prowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

## 1.3. Parametry modelu

Zakres danych wejściowych modelu obejmuje następujące parametry:

- charakterystyka wejściowa modelowanej populacji (wiek, waga, płeć),
- prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami dla porównywanych interwencji na podstawie badań klinicznych,
- ryzyko wystąpienia ostrych epizodów dekomensacji,
- koszty związane ze stosowaniem zdefiniowanych interwencji i schematów leczenia (koszty leków, koszty monitorowania leczenia) oraz koszty leczenia komplikacji neurologicznych

### 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono charakterystykę wyjściową pacjentów w oparciu o dostępne dane z badań włączonych do analizy klinicznej [22] oraz bazując na danych literaturowych (np. w zakresie przeszczepu wątroby – patrz rozdział 2.4).

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów

| Parametr                                 | Wartość parametru | Komentarz   |
|--|-------------------|---|
| Wiek                                     | 0 lat (niemowlę)  | Bazując na istniejącym w Polsce programie badań przesiewowych u noworodków w zakresie chorób ultrazadkich (w szczególności rozpatrywanych acydurii) wydaje się wysoce prawdopodobne, iż w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej leczenie będzie mogło zostać rozpoczęte natychmiast po postawieniu prawidłowej diagnozy, stąd w oparciu o zapisy programu lekowego oraz charakterystykę produktu leczniczego Carbaglu® przyjęto wiek wyjściowy pacjenta na poziomie 0 lat (jest to zgodne z sugestią ekspertów wskazujących, iż praktycznie u większości chorych zarówno pierwsze objawy jak i postawiona diagnoza dokonuje się w pierwszym miesiącu życia). |
| Objawy neurologiczne                     | 0%                | Z uwagi na istniejący program badań przesiewowych w Polsce diagnoza zostanie postawiona albo przed albo w trakcie pierwszego epizodu dekomensacji u dziecka, stąd założono brak wystąpienia w tak krótkim czasie jakichkolwiek objawów neurologicznych, kardiologicznych lub nerkowych.   |
| Przewlekła choroba nerek                 | 0%                |   |
| Kardiomiopatia                           | 0%                |   |
| Odsetek kobiet w populacji docelowej [%] | 50%               | W oparciu o rozpatrywane badania w analizie klinicznej przyjęto brak różnic w zakresie udziału kobiet w grupie osób leczonych   |

### 1.3.2. Dane dotyczące skuteczności klinicznej [ 22]

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych prezentujących wyniki długotrwałego leczenia pacjentów kwasem kargluminowym w przebiegu kwasicy organicznych (metylomalonowej, propionowej, izowalerianowej).

Zidentyfikowano natomiast jedno badanie stanowiące retrospektywną serię przypadków: *Burlina 2016* [4], w którym zastosowano interwencję wnioskowaną - Carbaglu® (kwas kargluminowy) w długotrwałej terapii w przebiegu kwasicy metylomalonowej i propionowej. Badanie *Burlina 2016* obejmowało 8 pacjentów z kwasicami organicznymi: 4 pacjentów z kwasicą propionową oraz 4 pacjentów z kwasicą metylomalonową. Wiek pacjentów w przypadku diagnozy PA wynosił od 3-20 lat, natomiast w przypadku diagnozy MMA wynosił 6-12 lat. Chorzy byli leczeni z powodu częstych dekompensacji metabolicznych w przebiegu kwasicy organicznych, z patologicznym poziomem amoniaku. Wszyscy (z wyjątkiem dwóch pacjentów – jeden zdiagnozowany przy urodzeniu, jeden w wieku 11 miesięcy) byli diagnozowani w ciągu pierwszych kilku tygodni życia.

#### 1.3.2.1. Epizody dekompensacji metabolicznej

W pracy klinicznej *Burlina 2016* jako punkt końcowy analizowano częstość występowania epizodów dekompensacji metabolicznej, które wystąpiły u pacjentów w czasie 12 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia kwasem kargluminowym oraz po zakończeniu terapii.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Epizody dekompensacji metabolicznych: populacja PA i MMA (*Burlina 2016*)

| Punkt końcowy                             | ID pacjenta | Liczba epizodów przed rozpoczęciem leczenia NCG | Liczba epizodów wymagających hospitalizacji przed rozpoczęciem leczenia NCG | Liczba epizodów po leczeniu NCG |
|---|-------------|---|---|---------------------------------|
| Epizody dekompensacji metabolicznej – PA  | 1           | 4   | 0   | 1                               |
|   | 2           | 3   | 0   | 1                               |
|   | 3           | 11  | 0   | 5                               |
|   | 4           | 5   | 4*  | 2                               |
| Epizody dekompensacji metabolicznej – MMA | 5           | 5   | 1*  | 0                               |
|   | 6           | 4   | 3*  | 0                               |
|   | 7           | 3   | 3*  | 0                               |
|   | 8           | 4   | 4*  | 0                               |

\*Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli można stwierdzić, iż kwas kargluminowy w znaczący sposób przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania epizodów dekompensacji metabolicznej w populacji pacjentów z kwasicą propionową i metylomalonową.

U pacjentów z kwasicą propionową w ciągu roku przed rozpoczęciem ciągłego leczenia kwasem kargluminowym odnotowano ogółem 23 epizody dekompensacji metabolicznej, z czego u 1 pacjenta 4 zaistniałe epizody wymagały hospitalizacji. Natomiast wprowadzenie długoterminowej terapii kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do zmniejszenia liczby epizodów dekompensacji metabolicznej, do 9 epizodów ogółem, oraz zmniejszenia nasilenia kwasicy ketonowej. Należy podkreślić, iż z żaden epizodów dekompensacji metabolicznej odnotowany w trakcie leczenia kwasem kargluminowym nie wymagał hospitalizacji z powodu wystąpienia dekompensacji metabolicznej.

U pacjentów z kwasicą metylomalonową w ciągu roku przed rozpoczęciem ciągłego leczenia kwasem kargluminowym odnotowano ogółem 16 epizodów dekompensacji metabolicznej. U wszystkich pacjentów epizody dekompensacji metabolicznej wymagały hospitalizacji. Ogółem odnotowano 11 epizodów dekompensacji wymagających hospitalizacji. Natomiast wprowadzenie długoterminowej terapii kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do całkowitej redukcji liczby epizodów dekompensacji metabolicznej oraz zmniejszenia nasilenia kwasicy ketonowej.

### 1.3.2.2. Spożycie białka oraz masa ciała

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące spożycia białka oraz masy ciała pacjentów po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym.

Tabela 4. Zmiana spożycia białka i masy ciała pacjenta po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja PA i MMA (Burlina 2016)

| Badanie      | ID pacjenta | Czas trwania terapii kwasem kargluminowym (miesiące) | Dzienne spożycie białka przed leczeniem NCG (g/kg) | Wzrost spożycia naturalnego białka (%) | Przyrost wagi w porównaniu do wartości wyjściowej (kg) |
|--------------|-------------|--|--|--|--|
| Burlina 2016 | 1           | 9  | 1,0 (0,5)  | 50                                     | 1,5  |
|              | 2           | 10   | 1,5 (0,4)  | 20                                     | bz   |
|              | 3           | 10   | 1,2 (0,4)  | 50                                     | 2,8  |
|              | 4           | 12   | 1,5 (0,5)  | 50                                     | 6,5  |
|              | 5           | 5  | 1,0  | 20                                     | 0,6  |
|              | 6           | 5  | 1,3  | -                                      | bz   |
|              | 7           | 4  | 1,0  | 20                                     | 0,6  |
|              | 8           | 3  | 1,1  | -                                      | bz   |

bz – brak zmiany

Zastosowanie długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień w populacji pacjentów z kwasicą propionową przyczyniło się do wzrostu spożycia naturalnego białka o 20-50%. Dzięki temu u pacjentów odnotowano również przyrost masy ciała średnio o 1,5-6,5 kg względem wartości wyjściowych.

U 2 pacjentów z kwasicą metylomalonową zastosowanie długoterminowego leczenia kwasem kargluminowym w dawce 50 mg/kg/dzień przyczyniło się do wzrostu spożycia naturalnego białka o 20%. U tych pacjentów odnotowano przyrost masy ciała o 0,6 kg względem wartości wyjściowych.

Autorzy badania *Burlina 2016* wskazują, iż właściwa kontrola poziomu amoniaku dzięki długoterminowemu stosowaniu kwasu kargluminowego, wpływa na poprawę apetytu u pacjentów z kwasicą propionową, a co za tym idzie przyczynia się do wzrostu spożycia naturalnego białka. U pacjentów zaobserwowano również poprawę w zakresie koncentracji uwagi, tolerancji wysiłku fizycznego oraz siły.

### 1.3.2.3. Profil biochemiczny

W badaniu *Burlina 2016* analizowano poziom amoniaku, aminokwasów, kwasu mlekowego i kwasu moczowego w osoczu przed i po wdrożeniu terapii kwasem kargluminowym.

Jednakże wyłącznie w przypadku oceny poziomu amoniaku w osoczu wyniki zostały przedstawione w podziale na pacjentów z kwasicą propionową oraz kwasicą metylomalonową. Pozostałe parametry przedstawiono bez rozróżnienia na poszczególne rodzaje kwasów organicznych

Wyniki dotyczące stężenia amoniaku w osoczu po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja PA i MMA (*Burlina 2016*)

| Punkt końcowy                    | ID pacjenta | Stężenie amoniaku przed leczeniem NCG <sup>a</sup> (μmol/L) | Stężenie amoniaku po leczeniu NCG <sup>a</sup> (μmol/L) | Wartość p |
|----------------------------------|-------------|---|---|-----------|
| Stężenie amoniaku w osoczu – PA  | 1           | 192,8   | 29,2  | <0,001    |
|                                  | 2           | 72  | 76,4  | NS        |
|                                  | 3           | 115   | 62  | <0,05     |
|                                  | 4           | 117   | 58,5  | <0,05     |
| Stężenie amoniaku w osoczu – MMA | 5           | 115   | 17,5  | <0,001    |
|                                  | 6           | 115   | 55  | <0,05     |
|                                  | 7           | 91,2  | 76,4  | NS        |
|                                  | 8           | 64,6  | 41,9  | NS        |

<sup>a</sup>Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

Autorzy badania *Burlina 2016* podali, iż po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym u 3 pacjentów z kwasicą propionową nastąpił znamienny statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia (pacjent 1:  $p < 0,001$ ; pacjent 3 i 4:  $p < 0,05$ ). Żaden z tych pacjentów nie wykazywał epizodów dekompensacji metabolicznej w okresie obserwacji. Natomiast w przypadku pacjenta 1, u którego dawka NCG została zmniejszona, nastąpił niewielki wzrost poziomu amoniaku w osoczu. Po ponownym wprowadzeniu dawki 50 mg/kg/dzień stężenie amoniaku w osoczu uległo normalizacji.

Równocześnie po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym u 2 pacjentów z kwasicą metylomalonową nastąpił istotny statystycznie spadek stężenia amoniaku w osoczu względem wartości sprzed leczenia (pacjent 5:  $p < 0,001$ ; pacjent 6  $p < 0,05$ ). Żaden z tych pacjentów nie wykazywał epizodów dekompensacji metabolicznej w okresie obserwacji. W przypadku pozostałych dwóch pacjentów również odnotowano wystąpienie spadku poziomu amoniaku w osoczu, jednakże uzyskane wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

### 1.3.3. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami modelu

Macierze przejścia pomiędzy poszczególnymi stanami w modelu zostały wyznaczone bazując na danych z rejestru pacjentów zaprezentowanych w analizie *Thiboonboon 2015* [44] dotyczących rocznego prawdopodobieństwa wystąpienia komplikacji neurologicznych, nerkowych lub kardiologicznych w rozpatrywanych grupach pacjentów z IVA, MMA lub PA.

Tabela 6 Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji – *Thiboonboon 2015* [44], Średnia (SD)

| Rodzaj choroby | IVA | MMA | PA |
|----------------|-----|-----|----|
|----------------|-----|-----|----|

| Komplikacje    |               |               |               |
|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Neurologiczne  | 0,0509 (0,03) | 0,0897 (0,07) | 0,6839 (0,21) |
| Nerek          | 0             | 0,0339 (0,05) | 0             |
| Kardiomiopatia | 0             | 0             | 0,0468 (0,11) |

W oparciu o wyniki analizy klinicznej w przypadku prawidłowo prowadzonej terapii produktem Carbaglu® (*compliance*; patrz rozdział 1.3.7) w grupie osób leczonych z PA lub MMA nie stwierdzono występowania ostrych epizodów dekomensacji wymagających hospitalizacji, stąd ryzyko wystąpienia komplikacji neurologicznych jest znikome. Na podstawie analizy regresji Poissona przeprowadzonej przez autorów badania *Alfadhel 2021* wykazano, iż zastosowanie NCG+BSC pozwoliło na osiągnięcie 51% (RR=0,4945 [95% CI: 0,2904; 0,8422]) redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze (ER) podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC (p=0,0095).

W modelu CUA przyjęto tym samym korektę w zakresie prawdopodobieństwa wystąpienia komplikacji neurologicznych w przypadku leczenia produktem Carbaglu® zgodnie z badaniem RCT na poziomie 0,4945.

W przypadku pozostałych komplikacji zgodnie z sugestią analityków Agencji założono brak ograniczenia ryzyka.

**Tabela 7** Ograniczenie ryzyka wystąpienia poszczególnych komplikacji w przypadku zastosowanego leczenia produktem Carbaglu®

| Komplikacje    | Rodzaj choroby | IVA    | MMA    | PA     |
|----------------|----------------|--------|--------|--------|
| Neurologiczne  |                | 0,4945 | 0,4945 | 0,4945 |
| Nerek          |                | 1,00   | 1,00   | 1,00   |
| Kardiomiopatia |                | 1,00   | 1,00   | 1,00   |

Dodatkowo bazując na analizie Li 2015 [26] oraz opiniach ekspertów w modelu ekonomicznym uwzględniono możliwość wykonania przeszczepu wątroby (ang. liver transplantation, LTx) u pacjentów z bardzo częstymi dekomensacjami (pomimo przestrzegania zalecanego drastycznego ograniczenia podaży białka naturalnego) i równocześnie bez znaczących objawów neurologicznych. W modelu zdecydowano się na przyjęcie zgodnie z pracą Quintero 2015 [33] oraz Sakamoto 2016 [37] założenia o wykonaniu przeszczepu wątroby w okresie pierwszych dwóch lat życia dziecka, przyjmując równomierne włączanie pacjentów bez objawów neurologicznych do przeszczepu. Zgodnie z opiniami ekspertów wskazujących na niewielką grupę chorych całkowicie nieodpowiadających na zastosowane leczenie w fazie przewlekłej i tym samym wymagających wykonania przeszczepu wątroby, uwzględnienia w niniejszym raporcie 0% prawdopodobieństwo wykonania LTx u młodych pacjentów. W modelu istnieje możliwość zmiany dowolnego parametru, w szczególności prawdopodobieństwa wykonania przeszczepu wątroby. Szczegółowe macierze przejścia dla interwencji oraz komparatora zamieszczono kalkulatorze *HE\_Carbaglu\_2022.xlsm* (arkusz *Appendix*) stanowiącym integralną część niniejszej analizy.

#### 1.3.4. Ograniczenie liczby ostrych epizodów dekomensacji wymagających hospitalizacji

W oparciu o badania Burlina 2016 oraz Tummolo 2018 wyznaczono średnią liczbę epizodów dekomensacji wymagających hospitalizacji przypadających na pacjenta. Równocześnie w przypadku zastosowania leczenia produktem Carbaglu® nie stwierdzono wystąpienia żadnego epizodu wymagającego leczenia szpitalnego. W przypadku zastosowania interwencji w oparciu o wyniki badania *Alfadhel 2021* wykazano, iż zastosowanie NCG+BSC pozwoliło na osiągnięcie 51% (RR=0,4945 [95% CI: 0,2904; 0,8422]) redukcji liczby wizyt na ostrym dyżurze (ER) podczas 2-letniego okresu leczenia w porównaniu z BSC (p=0,0095), stąd w modelu założono wyżej wykazaną redukcję w zakresie epizodów dekomensacji.

**Tabela 8. Redukcja liczby ostrych epizodów dekomensacji w trakcie terapii produktem Carbaglu\***

| Populacja | Średnia liczba ostrych epizodów na pacjenta / rok | Ograniczenie liczby epizodów w przypadku terapii produktem Carbaglu* |
|-----------|---|--|
| IVA       | 4,21  | -2.13  |
| MMA       | 2,75  | -1.39  |
| PA        | 5,67  | -2.86  |

### 1.3.5. Prawdopodobieństwo zgonu

Zgodnie z danymi z badań klinicznych [22] w przypadku zastosowania leczenia kwasem kargluminowym (produktem Carbaglu®), stwierdzono istotne ograniczenie ryzyka wystąpienia ostrych epizodów dekomensacji (tj. brak epizodów) i w konsekwencji całkowite ograniczenie ryzyka zgonu spowodowanego hiperamonemią (w trakcie długotrwałego leczenia kwasem kargluminowym u żadnego z pacjentów nie doszło do zgonu). W oparciu o powyższe dane oraz uwagi na przyjęty dwuletni horyzont czasowy analizy ryzyko zgonu w grupie osób z IVA, MMA i PA założono jak w populacji ogólnej.

Równocześnie pozostawiono możliwość dowolnej modyfikacji ryzyka zgonu w grupie osób leczonych BSC lub rozważaną interwencją.

Ryzyko zgonu oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2017 roku [19]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 1.3.1): 50% kobiet oraz 50% mężczyzn. Zakładając wykładniczy rozkład ryzyka zgonu w czasie, roczne prawdopodobieństwa zgonu przeliczone zostały na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu modelu (= 6 miesięcy) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$P_{zgon\_cykl} = 1 - (1 - P_{zgon\_rok})^{\frac{1}{2}}$$

**Tabela 9. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego**

| Wiek pacjenta | Roczne prawdopodobieństwo zgonu [19] |                            | Średnie półroczne prawdopodobieństwo zgonu* |
|---------------|--------------------------------------|----------------------------|---|
|               | Mężczyźni (populacja ogólna)         | Kobiety (populacja ogólna) |   |
| 0             | 0,4460%                              | 0,3610%                    | 0,2022%                                     |
| 1             | 0,0280%                              | 0,0230%                    | 0,0128%                                     |

\* Obliczono, jako suma iloczynów: (roczne prawdopodobieństwa zgonu u mężczyzn x odsetek mężczyzn w populacji docelowej) + (roczne prawdopodobieństwa zgonu u kobiet x odsetek kobiet w populacji docelowej) i następnie zastosowano (wyżej wymienioną) standardową formułę:  $P_{zgon\_cykl} = [1 - (1 - P_{zgon\_rok})]^{\frac{1}{2}}$  w celu uzyskania prawdopodobieństwa na cykl w modelu CUA w ramieniu interwencji

\*\* W niniejszym dokumencie przedstawiono zakres 0-2let, natomiast dokładne oszacowania z pełnym zakresem 0-100 lat znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy (HE\_Cargbaglu\_2022.xbm)

### 1.3.6. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W modelu ekonomicznym uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty wnioskowanej technologii medycznej;
- Koszty leków stosowanych w ramach BSC;
- Koszty leczenia ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej;
- Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,

Z uwagi na założenie braku różnic w zakresie komplikacji kardiologicznych i nefrologicznych koszty związane z leczeniem tych zdarzeń nie uwzględniono w modelu, uwzględniając je jako koszty nieróżniące.

Zasoby szacowano metodą kosztów ogólnych. Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Ministerstwa Zdrowia (*Obwieszczenie Ministra Zdrowia*) oraz dane/wyceny Narodowego Funduszu Zdrowia zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono oszacowania kosztów wykorzystanych do przeprowadzenia analizy ekonomicznej, których uwzględnienie (w bieżącym opracowaniu) umożliwiło przeprowadzenie wiarygodnego oszacowania analizy ekonomicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 10. Koszt produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) – scenariusz nowy**

| Element informacji o produkcie leczniczym / składowa wyznaczenia kosztu    | Wartość / opis składowej   |
|--|--|
| Nazwa handlowa <sup>1</sup>  | Carbaglu®  |
| Nazwa międzynarodowa <sup>1</sup>  | Acidum carglumicum/kwas kargluminowy   |
| Postać i dawka produktu leczniczego <sup>1</sup>                           | tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 200mg   |
| Zawartość opakowania jednostkowego <sup>1</sup>                            | 60 tabl.   |
| GTIN (EAN)   | 05909990213894   |
| Liczba DDD / opakowanie jednostkowe <sup>2</sup>                           | 200 mg (WHO)<br>25 mg w fazie przewlekłej (dawka początkowa 50 mg z miareczkowaniem i próba zejścia do najmniejszej możliwej dawki)  |
| [REDACTED]   | [REDACTED]   |
| [REDACTED]   | [REDACTED]   |
| [REDACTED]   | [REDACTED]   |
| Założenie dotyczące grupy limitowej  | Utworzenie nowej grupy limitowej (brak alternatywnych opcji terapeutycznych). Podstawa limitu zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (Carbaglu 200 mg, 60 tabl., 05909990213894) <sup>3</sup> |
| Cena detaliczna (cena hurtowa powiększona o marżę detaliczną) <sup>1</sup> | Nie dotyczy. Wnioskowana jest refundacja produktu leczniczego Carbaglu® w ramach programu lekowego.  |
| [REDACTED]   | [REDACTED]   |
| [REDACTED]   | [REDACTED]   |
| [REDACTED]   | [REDACTED]   |
| Instrument dzielenia ryzyka <sup>1</sup> [PLN]                             | Brak   |

<sup>1</sup> Informacja uzyskana od Wnioskodawcy.

<sup>2</sup> Baza WHO (stan na dzień 20.03.2019) [30].

<sup>3</sup> Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Carbaglu® przedstawiono w dalszej części rozdziału.



<sup>4</sup> Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [47] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie.

<sup>5</sup> Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 13 ust. 11) podstawą limitu w rozważanej grupie limitowej będzie produkt Carbaglu 200 mg (60 tabl. 05909990213894) [47].

W oparciu o wyniki badania RCT uwzględnionego w analizie klinicznej w ramach niniejszego raportu uwzględniono średnie dawkowanie w fazie przewlekłej na poziomie 50 mg/kg masy ciała pacjenta. W ramach analizy wrażliwości rozważono odpowiednio 10 mg oraz 100 mg/kg m.c.

Średnią masę ciała pacjentów w zależności od wieku przyjęto zgodnie z najnowszym badaniem Kułaga 2015 [24]. Dla osób dorosłych z OA przyjęto utrzymanie średniej masy z badania (tj. jak dla pacjenta w wieku 18 lat – patrz poniższa tabela)

Tabela 11 Średnia masa ciała pacjentów – Kułaga 2015

| Wiek (lata) | Chłopcy   | Dziewczyny | Ogólna populacja |
|-------------|---|------------|------------------|
| 0           | 3,37  | 3,28       | 3,3              |
| 1           | 9,63  | 8,89       | 9,3              |
| 2           | 12,16   | 11,43      | 11,8             |
| 3           | 13,3  | 14,9       | 15,2             |
| 4           | 17,3  | 17,0       | 17,3             |
| 5           | 19,7  | 19,1       | 19,4             |
| 6           | 22,4  | 21,7       | 22,1             |
| 7           | 25,3  | 24,3       | 25,0             |
| 8           | 28,8  | 27,7       | 28,3             |
| 9           | 32,4  | 31,3       | 31,9             |
| 10          | 36,0  | 34,8       | 35,4             |
| 11          | 39,7  | 39,6       | 39,7             |
| 12          | 44,6  | 44,0       | 44,3             |
| 13          | 50,6  | 49,4       | 50,0             |
| 14          | 55,1  | 52,8       | 54,0             |
| 15          | 61,4  | 55,1       | 58,3             |
| 16          | 64,2  | 55,9       | 60,1             |
| 17          | 68,9  | 57,2       | 63,1             |
| 18          | 71,2  | 57,7       | 64,5             |
| 19+         | Założono takie same wyniki jak dla pacjentów w wieku 18 lat |            | 64,5             |

### 1.3.6.2. Koszt diagnostyki i monitorowania

Koszt monitorowania i diagnostyki wyznaczono w oparciu o zapis proponowanego programu lekowego *Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionowa, metylomalonowa i izowalerianowa (ICD-10 E71.1)* [32]. W omawianym projekcie wymieniono następujące grupy badań diagnostycznych:

- **Badania przy kwalifikacji**
  - Oznaczenie parametrów biochemicznych: poziom amoniaku;
  - Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy;
  - Oznaczenie poziomu ketonów w moczu;
  - Morfologia z rozmazem;
  - Gazometria krwi;

- Profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS;
  - Profil acetylokarnityny w suchej kropli krwi;
  - Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI);
  - Aktywność enzymów wątrobowych: ALAT;
  - Ciśnienie tętnicze krwi, tętno;
  - Badanie przedmiotowe;
  - EKG;
  - Konsultacja neurologiczna;
  - Konsultacja dietetyczna;
  - Konsultacja psychologiczna.
- **Monitorowanie leczenia**
- Poziom amoniaku w osoczu;
  - Gazometria krwi;
  - Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy;
  - Morfologia z rozmazem;
  - Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI);
  - Badanie przedmiotowe;
  - Aktywność enzymów wątrobowych – ALAT;
  - Oznaczenie wolnej karnityny w osoczu;
  - EKG;
  - Konsultacja psychologiczna;
  - Konsultacja dietetyczna;
  - Konsultacja neurologiczna;
  - Badanie EEG, MRI OUN (w uzasadnionych przypadkach).

W oparciu o powyższe informacje (badania wykonywane, co najmniej raz na 180 dni) oraz zarządzeniem nr 182/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zmianami), w niniejszej analizie przyjęto, iż ryczałt roczny w programie lekowym będzie tożsamy z wyceną dwóch wizyt w ramach grupy *W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu* (tj. 328 PLN = 2 x 164 PLN).

Tabela 12. Koszty kwalifikacji do programu

| Badanie / parametr  | Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych | Wycena punktowa | Całkowity koszt [PLN]* |
|---|--|-----------------|------------------------|
| Poziom amoniaku   | W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu              | 164             | 164                    |
| Ilościowe oznaczenie poziomu aminokwasów (glutamina, izoleucyna, leucyna, walina, glicyna, metionina, treonina) w osoczu/surowicy |  |                 |                        |
| Oznaczenie poziomu ketonów w moczu  |  |                 |                        |
| Morfologia z rozmazem   |  |                 |                        |
| Gazometria krwi   |  |                 |                        |
| Profil kwasów organicznych w moczu metodą GC/MS   |  |                 |                        |
| Profil acetylokarnityny w suchej kropli krwi  |  |                 |                        |
| Wzrost (masa, długość/wysokość, BMI)  |  |                 |                        |
| Aktywność enzymów wątrobowych: ALAT   |  |                 |                        |
| Ciśnienie tętnicze krwi, tętno  |  |                 |                        |
| Badanie przedmiotowe  |  |                 |                        |

|                            |  |
|----------------------------|--|
| EKG                        |  |
| Konsultacja neurologiczna  |  |
| Konsultacja dietetyczna    |  |
| Konsultacja psychologiczna |  |

\* przyjęto koszt 1 PLN za jednostkę rozliczeniową

### 1.3.6.3. Koszt leczenia wspomagającego BSC

W oparciu o opinie ekspertów, w ramach leczenia wspomagającego BSC:

- W fazie ostrej (*acute episode*) stosuje się: hiperalimentację w oparciu o glukozę i lipidy, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotynę, wymiatacze amoniaku: benzoesan sodu i/lub fenylomaślan sodu, L-argininę, hemofiltrację, hemodializę oraz ograniczenie podaży białka.
- Natomiast w postępowaniu długoterminowym (*chronic management*) uwzględniono: dietę ograniczającą podaż białka naturalnego z podażą środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, L-karnitynę, antybiotyki (metronidazol), benzoesan sodu oraz hydroksykobalaminę.

W związku z powyższym w celu wyznaczenia kosztu BSC dokonano przeglądu danych MZ oraz NFZ. W wyniku weryfikacji nie zidentyfikowano danych kosztowych nt. wszystkich omawianych środków spożywczych, stąd wykorzystano informacje zamieszczone w bazie ikar.pro.pl oraz zasoby internetu (tzw. google search). Posłużono się także danymi pochodzącymi z opublikowanych w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Carbaglu [20], Raportu AOTMiT [34], Rekomendacji [35] oraz Stanowiska Rady Przejrzystości [42]. Dawkowanie produktów stosowanych w ramach BSC wyznaczono w oparciu o dane z etykiet środków spożywczych, charakterystyk produktów leczniczych oraz opinii ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach leczenia BSC. Zgodnie z opinią ekspertów, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego nieposiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce, a niezbędne do ratowania zdrowia omawianej grupy pacjentów są refundowane w ramach importu docelowego.

Tabela 13. Charakterystyka środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach leczenia BSC

| Nazwa produktu       | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Cena zbytu netto [PLN] | Dawkowanie   | Udział białka na 100g produktu | Obszar | Źródło                                |
|----------------------|----------------------|------------------|------------------------|--|--------------------------------|--------|---------------------------------------|
| MMA/PA ANAMIX INFANT | 400g                 | 1109,76 CZK      | 185,55                 | Określone przez lekarza lub dietetyka w zależności od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta | 13,1 g                         | Czechy | State Institute for Drug Control [43] |
| IVA ANAMIX INFANT    | 400g                 | 1109,76 CZK      | 185,55                 |  | 13,1 g                         |        |                                       |
| MILUPA OS 2 SECUNDA  | 300g                 | 6922,02 CZK      | 1157,36                |  | 70 g                           |        |                                       |
| MILUPA OS 3 ADVANTA  | 300g                 | 3394,7 CZK       | 935,43                 |  | 70g                            |        |                                       |
| MILUPA OS 2 PRIMA    | 300g                 | 3406,08 CZK      | 903,90                 |  | 60g                            |        |                                       |
| MILUPA OS 3 ADVANTA  | 300g                 | 6922,02 CZK      | 1157,36                |  | 70g                            |        |                                       |
| MILUPA OS 2 SECUNDA  | 300g                 | 3399,03 CZK      | 936,16                 |  | 70g                            |        |                                       |
| MILUPA OS 2 PRIMA    | 300g                 | 3393,3 CZK       | 992,05                 |  | 60g                            |        |                                       |
| MILUPA LEU 2 PRIMA   | 300g                 | 3320,29 CZK      | 922,99                 |  | 60g                            |        |                                       |
| MILUPA OS 1          | 300g                 | 246,07 €*        | 1054,83*               |  | 30 g                           |        |                                       |
| MILUPA LEU 1         | 300g                 | 246,07 €*        | 1054,83*               | 31 g   | Sorgente [39]                  |        |                                       |
| QA 1                 | 454g                 | 42,95 \$*        | 162,12*                | Zgodnie z zaleceniami lekarza  | 15,7g                          | USA    | Enfamil [14]                          |
| QA 2                 | 454g                 | 67,95 \$*        | 256,49*                |  | 21g                            | USA    | Enfamil [15]                          |

| Nazwa produktu | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Cena zbytu netto [PLN] | Dawkowanie | Udział białka na 100g produktu | Obszar | Źródło       |
|----------------|----------------------|------------------|------------------------|------------|--------------------------------|--------|--------------|
| PFD Toddler    | 454g                 | 22,95 \$*        | 86,63*                 |            | 0g                             | USA    | Enfamil [13] |
| PFD 2          | 454g                 | 11,93 \$*        | 43,11*                 |            | 0g                             | USA    | Enfamil [16] |

\*cena detaliczna

Dysponując wartością ekwiwalentu białka w 100g produktu, zawartością opakowania oraz ceną zbytu netto, wyznaczono średni koszt za 1 gram białka w poszczególnych opakowaniach środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Do poniższych oszacowań wzięto pod uwagę dane kosztowe z Czech z uwagi na zasięg terytorialny oraz zbliżony charakter populacji do wnioskowanej. W poniższej tabeli zaprezentowano uzyskane wartości.

Tabela 14. Oszacowanie kosztu białka w środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

| Nazwa produktu                    | Koszt na 1g białka/opak. [PLN] | Wskazanie        |                  |                  |
|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|                                   |                                | MMA              | PA               | IVA              |
| MMA/PA ANAMIX INFANT              | 4,85                           | tak              | tak              |                  |
| IVA ANAMIX INFANT                 | 4,85                           |                  |                  | tak              |
| MILUPA OS 2 SECUNDA               | 4,32                           | tak              | tak              |                  |
| MILUPA OS 3 ADVANTA               | 3,56                           | tak              | tak              |                  |
| MILUPA OS 2 PRIMA                 | 3,85                           | tak              | tak              |                  |
| MILUPA OS 3 ADVANTA               | 4,32                           | tak              | tak              |                  |
| MILUPA OS 2 SECUNDA               | 3,56                           | tak              | tak              |                  |
| MILUPA OS 2 PRIMA                 | 4,19                           | tak              | tak              |                  |
| MILUPA LEU 2 PRIMA                | 3,92                           |                  |                  | tak              |
| Średni koszt 1 g białka (min-max) | 4,16 (3,56-4,85)               | 4,09 (3,56-4,85) | 4,09 (3,56-4,85) | 4,39 (3,92-4,85) |

\*cena detaliczna

W oparciu o badania kliniczne w przypadku leczenia produktem Carbaglu® następuje znaczący wzrost spożycia białka naturalnego (patrz rozdział 1.3.2.2), stąd w ramach niniejszej analizy przyjęto średnio 42% obniżenie spożycia powyższych mieszanek (w przypadku ramienia BSC w analizie założono stosowanie średnio 1 g/kg m.c. ekwiwalentu białka z powyższych mieszanek). Szczegółowe oszacowania zamieszczono w kalkulatorze *HE\_Carbaglu\_2022.xlsm* stanowiącym integralną część niniejszego raportu.

W ramach leczenia BSC stosowane są także inne produkty medyczne, których charakterystykę zaprezentowano poniżej.

Tabela 15. Charakterystyka produktów medycznych stosowanych w ramach leczenia BSC

| Nazwa produktu | Zawartość opakowania | Cena zbytu netto | Cena zbytu netto [PLN] | Dawkowanie  | Koszt terapii za dawkę [PLN] | Źródło                              |
|----------------|----------------------|------------------|------------------------|---|------------------------------|-------------------------------------|
| L- karnityna   | proszek<br>ś 1 g     | -                | 9,07 (100 mg/kg m.c.)  | 100 mg/kg jako bolus, następnie utrzymywanie 100 mg/kg/dzień  | 9,07/100mg                   | Stanowisko Rady Przejrzystości [42] |
|                |                      | -                | 90,72/1g               |   |                              | Rekomendacja [35]                   |
|                | 50 fiolek            |                  | 3023,06*               |   | 10,04/100mg                  | Raport AOTMiT [34]                  |
| Metronidazol   | 250 mg; 20 tabl.     | -                | 22,9*                  | Dorośli i dzieci powyżej 12 lat: początkowo 1 g (4 tabletki 250 mg) w dawce jednorazowej, następnie po 1 tabletkę 250 mg 3 razy na dobę w czasie lub po posiłkach. Dzieci od 3 do 12 lat: 125 mg co 8 godzin przez 2 doby. Niemowlęta i | 22,9/6 mies.                 | Medycyna praktyczna [27]            |

| Nazwa produktu   | Zawartość opakowania                  | Cena zbytu netto | Cena zbytu netto [PLN] | Dawkowanie  | Koszt terapii za dawkę [PLN] | Źródło   |
|--|---------------------------------------|------------------|------------------------|---|------------------------------|--|
|  |                                       |                  |                        | dzieci do 5 lat: 5 mg/kg masy ciała co 8 godzin przez 2 doby.   |                              |  |
|  | 500 mg; 28 tabl.                      | -                | 55,28*                 | Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 1 g w dawce jednorazowej, następnie 500 mg co 8 godzin w okresie 24 godzin przed zabiegiem; Dzieci w wieku poniżej 12 lat: 20-30 mg/kg mc. w postaci pojedynczej dawki podanej 1-2 godziny przed zabiegiem.<br>Wcześniaki urodzone przed 40. tygodniem ciąży: 10 mg/kg mc. w dawce pojedynczej przed operacją. | 55,28/rok                    |  |
| Hydroksykobalamina   | 1 fiolka + 1 zestaw                   | -                | 5000*                  | do 1 mg/dzień   | 1,0/1mg                      | Lek Info [23]  |
|  | 1000 µg – 250 ml                      | -                | 95*                    | do 1 mg/dzień   | 1,9/1mg                      | Bio zakupy [21]  |
| Produkty wykorzystywane w leczeniu epizodu dekomensacji (faza ostra) |                                       |                  |                        |   |                              |  |
| Fenylomasian sodu  | 500 mg; 250 tabl.                     | 1521,28 €*       | 6551,85*               | 250 mg/kg jako bolus w 90-120 min, następnie utrzymywanie dawki 250 mg/kg/dzień   | 13,04/250mg                  | Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Carbaglu [20] |
| Benzoesan sodu   | 80 mg                                 | -                | 8,4*                   | 250 mg/kg jako bolus w 90-120 min, następnie utrzymywanie dawki 250 mg/kg/dzień   | 26,25/250mg                  | Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Carbaglu [20] |
| Glukoza  | 10 pojemników 1000 ml, roztw. do inf. | -                | 3,07*                  | Zależnie od wieku [0-12 msc.: 8-10 mg/kg/min, 1-3 lata: 7-8 mg/kg/min, 4-6 lat: 6-7 mg/kg/min, 7-12 lat: 5-6 mg/kg/min, młodzież: 4-5 mg/kg/min, dorośli: 3-4 mg/kg/min]  | Koszt znikomy                | Dla pacjentów [12]   |
| Biotyna  | 30 tabl x 250 mg                      | -                | 6,99*                  | 10-40 mg/dzień  | 0,02/25mg                    | Cefarm 24 [8]  |

\*cena detaliczna

Z uwagi na fakt, iż zarówno koszt metronidazolu, jak i hydroksykobalaminy jest niewielki oraz brak przesłanek o ograniczeniu dawkowania tych produktów w grupie osób leczonych rozważaną interwencją względem ramienia BSC zdecydowano się na pominięcie tych danych kosztowych w modelu CUA (jako koszty nie różniące nie wpływają na wynik analizy). Analogicznie postąpiono w przypadku pozostałych produktów stosowanych w leczeniu szpitalnym ostrych epizodów dekomensacji.

#### 1.3.6.4. Koszty leczenia ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej

Koszty leczenia ostrej dekomensacji metabolicznej wyznaczono na podstawie danych zawartych w Załączniku 1a do zarządzenie NR 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe zestawienie dotyczące kosztów leczenia pierwszego epizodu dekomensacji w przypadku noworodków, przyjmując równocześnie średnią cenę punktu na poziomie 1,00 PLN.

Tabela 16. Koszty związane z leczeniem ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej – pierwszy epizod

| Kod grupy | Kod produktu    | Nazwa grupy                              | Wartość punktowa - hospitalizacja | Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja | Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja / hospitalizacja planowana | Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja |
|-----------|-----------------|--|-----------------------------------|--|---|---|
| N21       | 5.51.01.0013021 | Ciężka patologia noworodka > 30 dni      | 55 702                            | 30   | -   | 1 002   |
| N22       | 5.51.01.0013022 | Noworodek wymagający intensywnej terapii | 25 066                            | 20   | 12 533  | 334   |
| N23       | 5.51.01.0013023 | Noworodek wymagający intensywnej opieki  | 6 183                             | 12   | 3 091   | 278   |
| N24       | 5.51.01.0013024 | Noworodek wymagający szczególnej opieki  | 5 013                             | 10   | -   | 222   |
| N25       | 5.51.01.0013025 | Noworodek wymagający wzmożonego nadzoru  | 3 063                             | 8  | 1 532   | 167   |

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, leczenie pierwszego epizodu u noworodków może trwać dłużej niż 30 dni, stąd zasadnym wydaje się być rozliczenie leczenia w ramach grupy *N21 Ciężka patologia noworodka > 30 dni* (55 702 PLN). Równocześnie w trakcie tej hospitalizacji następuje dokończenie procesu diagnostycznego i możliwość włączenia do programu lekowego rozpoczęcia prawidłowego leczenia (pierwszy cykl w modelu następuje po prawidłowej diagnozie, stąd powyższy koszt nie został zaimplementowany w modelu).

Koszty związane z leczeniem kolejnych epizodów dekompensacji lub pierwszego epizodu w przypadku pacjentów o późnym początku przedstawia poniższa tabela.

Tabela 17. Koszty związane z leczeniem ostrych epizodów dekompensacji metabolicznej – kolejne epizody

| Kod grupy | Kod produktu    | Nazwa grupy                          | Wartość punktowa – hospitalizacja | Wartość punktowa - hospitalizacja planowa | Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja | Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa | Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja |
|-----------|-----------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---|--|--|---|
| K28F      | 5.51.01.0010066 | Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż. | 5 078                             | 4 671                                     | 12   | 2 539  | 236   |

Według ekspertów leczenie kolejnych epizodów dekompensacji lub pierwszego epizodu w przypadku pacjentów o późnym początku powinno być rozliczane w ramach grupy *K28F Wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż.* (5 078,00 PLN).

### 1.3.7. Compliance

Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby oraz potencjalne zagrażające życiu ostre epizody dekompensacji w niniejszej analizie przyjęto współczynnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) równy 100%.

### 1.3.8. Użyteczność

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 - zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z cystynozą przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach informacji medycznej:

- Medline (przez PubMed),
- The Cochrane Library,
- CRD,
- CEA Registry.

Wyszukiwanie zakończono dnia 08.03.2019 roku. Strategie wyszukiwania oraz jego wyniki (w postaci diagramu) szczegółowo przedstawiono w rozdziale 2.3. W ramach wyszukiwania zidentyfikowano dwie publikacje bezpośrednio odnoszącej się do rozpatrywanej populacji chorych:

- W pracy Thiboonboon 2015 [44] przedstawiono wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modelu, natomiast w pracy Li 2015 [26] zaprezentowano wartości użyteczności w przypadku przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

Tabela 18 Wartości użyteczności uwzględnione w modelu CUA w oparciu o pracę Thiboonboon 2015 [44]

| Stan/komplikacje               | IVA  | MMA  | PA   |
|--------------------------------|------|------|------|
| Brak komplikacji               | 0,71 | 0,62 | 0,49 |
| Neurologiczne                  | 0,00 | 0,16 | 0,05 |
| Nerek                          |      | 0,43 |      |
| Neurologiczne i nerek          |      | 0,14 |      |
| Komplikacje kardiologiczne     |      |      | 0,41 |
| Neurologiczne i kardiologiczne |      |      | 0,00 |

### 1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [48] podstawą szacowania progów kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości

rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 55 586 PLN, stąd wysokość prognozy kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 PLN (3 x 55 586 PLN).

## 1.5. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania kwasu kargluminowego w rozpatrywanych subpopulacjach.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową cysteaminy w postaci roztworu kropli do oczu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- CRD.

Wyszukiwanie zakończono dnia 26.11.2018 r.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przeszukano również strony internetowe ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research), PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne) oraz SMDM (Society for Medical Decision Making). Po wykluczeniu duplikatów, w trakcie dodatkowej selekcji nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej zdefiniowane kryteria włączenia.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy MeSH wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie udało się zidentyfikować publikacji oceniających opłacalność stosowania kwasu kargluminowego, stąd zdecydowano się na dodatkowe szersze wyszukiwanie analiz ekonomicznych dla dowolnej interwencji w rozważanych subpopulacjach chorych z IVA, MMA lub PA (patrz rozdział 2.2).

## 1.6. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano



odwołanie do konkretnego miejsca w dokumentacji).

**Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu**

| Parametr modelu   | Wartość w analizie podstawowej                | Wartość w analizie wrażliwości                     | Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości   |
|---|---|--|---|
| <b>Parametry kosztowe</b>   |   |  |   |
| Dawkowanie kwasu kargluminowego w fazie przewlekłej   | 50 mg / kg m.c.                               | Minimum: 10 mg/kg m.c.<br>Maksimum: 100 mg/kg m.c. | Uwzględniono odpowiednio minimalną oraz maksymalną wartość dla dawkowanie produktu w fazie przewlekłej                                    |
| Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym oraz leczenia objawowego BSC                  | Patrz rozdział: 1.3.6.2                       | Nie dotyczy  | Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ, projektem programu lekowego  |
| Koszty leczenia BSC   | Patrz rozdział 0                              | Nie dotyczy  | Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego  |
| Koszty leczenia ostrych epizodów dekompensacji  | Patrz rozdział 1.3.6.4                        | Nie dotyczy  | Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych [31]               |
| Koszty leczenia komplikacji neurologicznych   | Patrz rozdział 1.3.6.4                        | Nie dotyczy  | Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego oraz w oparciu o opinie ekspertów klinicznych [31]               |
| <b>Użyteczności stanów zdrowia</b>  |   |  |   |
| Użyteczność / spadek użyteczności   | Patrz rozdział 1.3.8                          | Nie dotyczy  | Brak alternatywnych wartości użyteczności – patrz rozdział 1.3.8  |
| <b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów – patrz rozdział 1.3.1</b>   |   |  |   |
| <b>Parametry kliniczne</b>  |   |  |   |
| Zmiana w zakresie liczby ostrych epizodów dekompensacji wymagających hospitalizacji                           | Zgodnie z badaniem RCT – patrz rozdział 1.3.4 | Nie dotyczy  | Brak alternatywnych wartości z uwagi na charakter schorzenia (choroba ultraradka) i tym samym niewielką grupę osób badanych               |
| Ograniczenie ryzyka wystąpienia komplikacji neurologicznych/ kardiologicznych lub nerkowych                   | Patrz rozdział 1.3.3                          | Nie dotyczy  | Brak alternatywnych wartości z uwagi na charakter schorzenia (choroba ultraradka) i tym samym niewielką grupę osób badanych               |
| <b>Pozostałe parametry</b>  |   |  |   |
| Naturalny przebieg choroby w zakresie wystąpienia komplikacji neurologicznych/ kardiologicznych lub nerkowych | Patrz rozdział 1.3.3                          | Nie dotyczy  | Brak alternatywnych wartości dla Polski z uwagi na charakter schorzenia (choroba ultraradka) i tym samym niewielką grupę osób badanych    |
| Stopy dyskontowa  | Koszty 5% / efekty 3,5%                       | Koszty 0%, efekty 0%                               | Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [36] oraz z Wytycznymi AOTMiT |
| Horyzont czasowy  | Dwuletni zgodnie z badaniem RCT               | Nie dotyczy  | W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji górnej granicy wieku i tym samym długości horyzontu czasowego analizy                    |
| Próg opłacalności   | 166 785 PLN/QALY                              | Nie dotyczy  | Wartość ustalona urzędowo.  |

## 1.7. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynnika ICUR. Konsekwencje zdrowotne dla porównania Carbaglu<sup>®</sup> vs BSC przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta w dwuletnim horyzoncie czasowym. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu CUA.



## 1.8. Wyniki analizy użyteczności kosztów

### 1.8.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dwuletniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Carbaglu® vs BSC

| Populacja | Carbaglu®    |              | BSC          |              | Inkrementalny koszt [PLN] | Inkrementalny efekt [PLN] | ICUR [PLN/QALY] |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
|           | Koszty [PLN] | Efekt [QALY] | Koszty [PLN] | Efekt [QALY] |                           |                           |                 |
| IVA       | 316 260      | 1,35         | 101 194      | 1,31         | 415 066                   | 0,03                      | 12 073 877      |
| MMA       | 496 367      | 1,16         | 83 642       | 1,12         | 410 923                   | 0,04                      | 9 311 640       |
| PA        | 337 690      | 0,65         | 114 123      | 0,44         | 243 367                   | 0,21                      | 1 169 963       |

W przypadku perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania Carbaglu® vs leczenie objawowe BSC (obejmujące wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe) wskazują, że stosowanie kwasu kargluminowego pozwala na uzyskanie 1,35 w IVA, 1,16 w MMA oraz 0,65 w PA lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie objawowe wiąże się z uzyskaniem 1,31 w IVA, 1,16 w MMA oraz 0,44 w PA lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zastąpienie BSC przez Carbaglu® pozwala na uzyskanie w okresie dwuletnim dodatkowo, aż do 0,21 lat życia skorygowanych o jakość w PA (odpowiednio do 0,04 QALYs w MMA i do 0,03 QALYs w IVA).

### 1.8.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

#### 1.8.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów. Oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa
- II. Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty)
- III. Minimalna dawka kwasu kargluminowego na poziomie 10 mg/kg m.c.
- IV. Maksymalna dawka kwasu kargluminowego na poziomie 100 mg/kg m.c.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego. Należy zauważyć, iż wyniki analizy wskazują na względną stabilność przeprowadzonych oszacowań w modelu CUA (uzależnienie głównie od dawkowania kwasu kargluminowego). W każdym z wariantów leczenie z wykorzystaniem produktu Carbaglu® jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje znacznie lepszy efekt zdrowotny.

Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ)

| Wariant | Carbaglu®    |              | BSC          |              | ICUR [PLN/QALY] | Cena progowa [PLN] |
|---------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|--------------------|
|         | Koszty [PLN] | Efekt [QALY] | Koszty [PLN] | Efekt [QALY] |                 |                    |
| IVA     |              |              |              |              |                 |                    |
| I       | 316 260      | 1,35         | 101 194      | 1,31         | 12 073 877      |                    |
| II      | 341 037      | 1,38         | 103 633      | 1,34         | 12 215 765      |                    |
| III     | 172 783      | 1,33         | 101 194      | 1,31         | 2 082 330       |                    |

| Wariant    | Carbaglu®    |              | BSC          |              | ICUR<br>[PLN/QALY] | Cena progowa [PLN] |
|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|--------------------|
|            | Koszty [PLN] | Efekt [QALY] | Koszty [PLN] | Efekt [QALY] |                    |                    |
| IV         | 945 604      | 1,35         | 101 194      | 1,31         | 24 563 061         | ■                  |
| <b>MMA</b> |              |              |              |              |                    |                    |
| I          | 496 567      | 1,16         | 85 642       | 1,12         | 9 311 640          | ■                  |
| II         | 520 366      | 1,19         | 89 493       | 1,15         | 9 419 543          | ■                  |
| III        | 161 416      | 1,16         | 85 642       | 1,12         | 1 717 043          | ■                  |
| IV         | 915 507      | 1,16         | 85 642       | 1,12         | 18 804 886         | ■                  |
| <b>PA</b>  |              |              |              |              |                    |                    |
| I          | 357 690      | 0,65         | 114 123      | 0,44         | 1 169 965          | ■                  |
| II         | 372 945      | 0,66         | 119 023      | 0,45         | 1 182 650          | ■                  |
| III        | 154 515      | 0,65         | 114 123      | 0,44         | 194 024            | ■                  |
| IV         | 611 638      | 0,65         | 114 123      | 0,44         | 2 389 891          | ■                  |

### 1.8.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Z uwagi na charakter problemu zdrowotnego (choroba ultra-rzadka) i tym samym brak adekwatnych badań dla interwencji i komparatora nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Wpływ zmiany parametrów na wyniki analizy testowano w ramach prostej, deterministycznej analizy wrażliwości, która potwierdziła stabilność wyników (uzależnionych głównie od dawkowania kwasu kargluminowego).

## 1.9. Ograniczenia i dyskusja

### 1.9.1. Ograniczenia analizy

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach zidentyfikowanych badań w ramach analizy klinicznej [22]. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby i wpływu optymalnej terapii na efekty leczenia. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników.

Podstawowym założeniem przyjętym w modelu jest przyjęcie utrzymywania się efektu terapeutycznego w czasie w zakresie ograniczenia komplikacji neurologicznych w przypadku prawidłowo prowadzonego leczenia kwasem kargluminowym. Niemniej jednak w oparciu o dostępne badania RCT można wyraźnie stwierdzić bardzo pozytywny efekt terapeutyczny dwuletniego leczenia.

Kolejnym ograniczeniem jest brak danych rejestrowych specyficznych dla Polski, w szczególności brak danych o jakości życia pacjentów w rozważanych jednostkach chorobowych.

### 1.9.2. Dyskusja i wnioski

#### Odniesienie do progu opłacalności

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt

Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 55 586 PLN, stąd wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 PLN (3 x 55 586 PLN).

Leczenie przyczynowe pacjentów z acydurii organiczną IVA, MMA lub PA kwasem kargluminowym w porównaniu do terapii obejmującej wyłącznie postępowanie zachowawcze i objawowe (BSC) jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny.

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu leczniczego Carbaglu®.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe                 | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--------------------------------|---------------------|
| 1.  | ((carglumic acid) OR carbaglu) | 55                  |

Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 1.  | Carbaglu       | 5                   |
| 2.  | carglumic acid | 7                   |
| 3.  | #1 OR #2       | 8                   |

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe                 | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--------------------------------|---------------------|
| 1.  | (Carbaglu) OR (carglumic acid) | 0                   |

Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 1.  | Carbaglu       | 1                   |
| 2.  | carglumic acid | 0                   |

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 1.  | Carbaglu       | 0                   |
| 2.  | carglumic acid | 0                   |

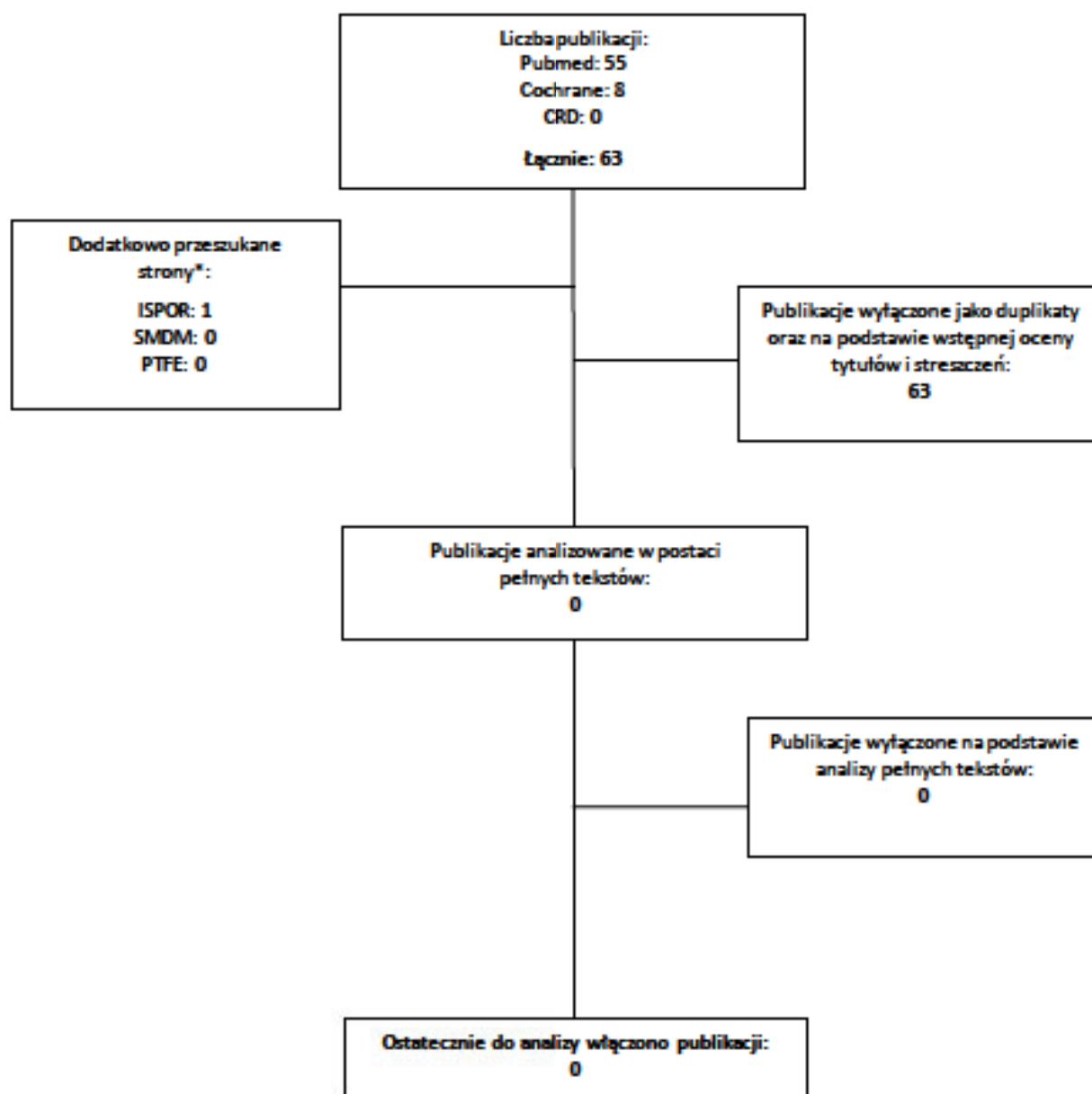
Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 1.  | Carbaglu       | 0                   |
| 2.  | carglumic acid | 0                   |

#### 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



\*Ze względu na niewielką liczbę odnalezionych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania Carbaglu, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przeszukano również strony ISPOR, SMDM i PTFE.

## 2.2. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w rozważanych populacjach IVA, MMA i PA

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania dodatkowych opcji terapeutycznych w rozważanych populacjach (IVA, MMA lub PA).

Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1.  | (Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicaacidemia) OR (Propionicaacidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionic) OR (Acidemia Propionics) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionicaaciduria) OR (Propionicaacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias) OR (Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia) OR (methylmalonic acidemia ) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria) OR (organic acidemia) OR (organic acidemia) OR (organic aciduria) OR (organic acidurias) | 3 679               |
| 2.  | (economic) OR (economics) OR (economic) OR (pharmacoeconomic) OR (pharmacoeconomic*) OR (cost effectiveness) OR (cost utility) OR (cost minimization) OR (cost consequences) OR (cost benefit) OR (cost analysis) OR (costs analysis) OR (decision tree) OR (Markov model) OR (microsimulation) OR (Monte Carlo simulation) OR (discrete event simulation)   | 1 357 736           |
| 3.  | #1 AND #2  | 42                  |

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

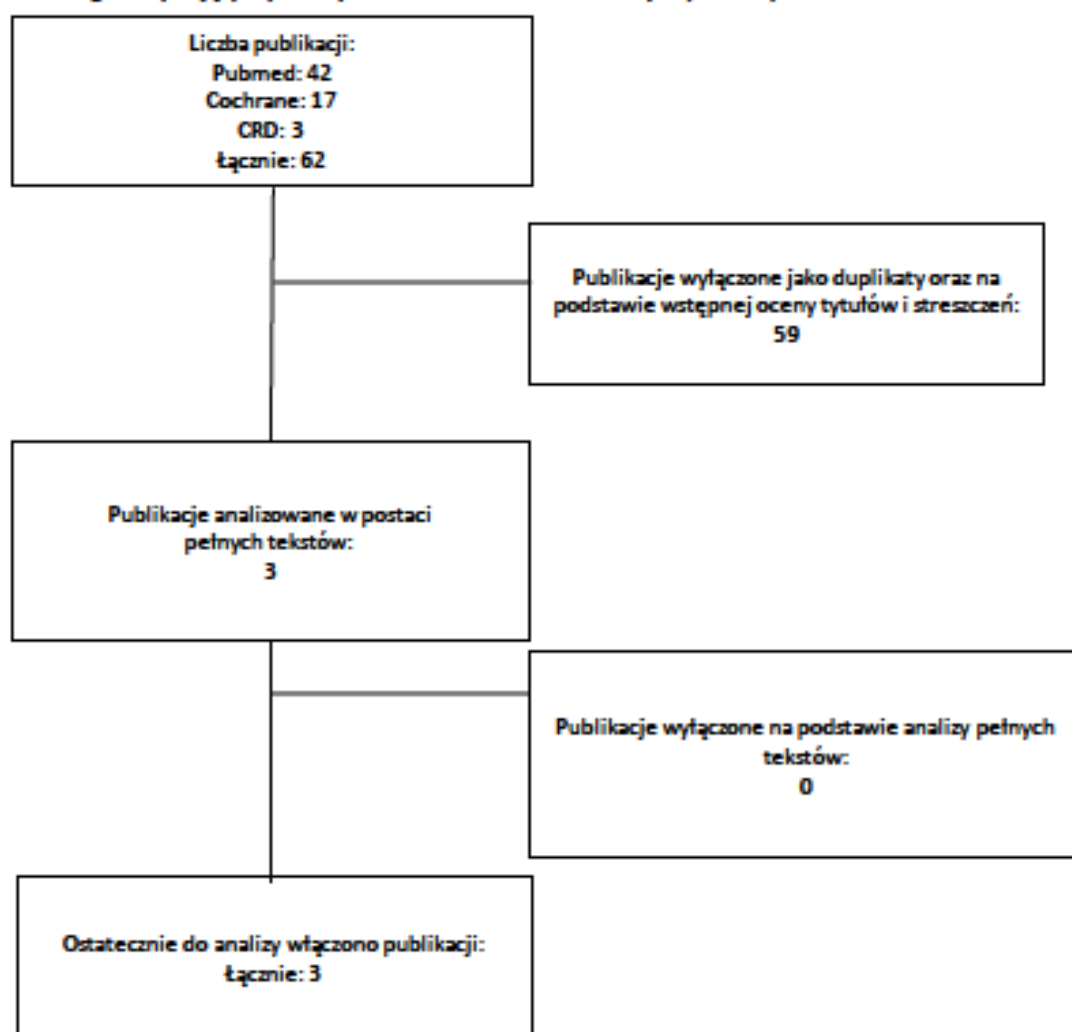
| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1.  | (Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicaacidemia) OR (Propionicaacidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionic) OR (Acidemia Propionics) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionicaaciduria) OR (Propionicaacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias) OR (Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia) OR (methylmalonic acidemia ) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria) OR (organic acidemia) OR (organic acidemia) OR (organic aciduria) OR (organic acidurias) | 81                  |
| 2.  | (economic) OR (economics) OR (economic) OR (pharmacoeconomic) OR (pharmacoeconomic*) OR (cost effectiveness) OR (cost utility) OR (cost minimization) OR (cost consequences) OR (cost benefit) OR (cost analysis) OR (costs analysis) OR (decision tree) OR (Markov model) OR (microsimulation) OR (Monte Carlo simulation) OR (discrete event simulation)   | 70 733              |
| 3.  | #1 AND #2  | 17                  |



Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1.  | (Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR<br>(Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR<br>(Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And<br>Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies,<br>PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicaemia) OR<br>(Propionicaemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR<br>(Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency,<br>Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency,<br>Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR<br>(Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionic) OR<br>(Acidemia Propionics) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR<br>(Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR<br>(Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR<br>(Propionicaiduria) OR (Propionicaidurias) OR (Propionic Aciduria) OR<br>(Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias) OR<br>(Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR<br>(Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA<br>Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase<br>deficiency) OR (Isovaleric acidemia) OR (methylmalonic acidemia) OR<br>(Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR<br>(Methylmalonic Aciduria) OR (organic acidemia) OR (organic acidemia) OR<br>(organic acidurias) OR (organic acidurias) | 4                   |
| 2.  | (economic) OR (economics) OR (economic) OR (pharmacoeconomic) OR<br>(pharmacoeconomic*) OR (cost effectiveness) OR (cost utility) OR (cost<br>minimization) OR (cost consequences) OR (cost benefit) OR (cost analysis) OR<br>(costs analysis) OR (decision tree) OR (Markov model) OR (microsimulation)<br>OR (Monte Carlo simulation) OR (discrete event simulation)  | 23 713              |
| 3.  | #1 AND #2   | 3                   |

Diagram 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych (PRISMA)



### 2.2.1. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 32. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

| Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych |                      |            |
|--|----------------------|------------|
| Publikacja Li 2013 [26]                                |                      |            |
| Interwencje  | Interwencje          |            |
| Populacja  | Populacja            |            |
| Technika analityczna                                   | Technika analityczna |            |
| Horyzont   | Horyzont             |            |
| Dyskontowanie  | Dyskontowanie        |            |
| Kraj   | Kraj                 |            |
| Waluta   | Waluta               |            |
| Perspektywa  | Perspektywa          |            |
| Składowe kosztów                                       | Składowe kosztów     |            |
| Wyniki i wnioski                                       |                      |            |
| Wyniki i wnioski                                       | LT                   | 71,509\$   |
|  | Wsparcie żywieniowe  | 205,903\$  |
|  | Różnica              | 134,394 \$ |
| QALYs pacjenta:  |                      |            |

| Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych |  |                                  |                  |           |
|--|--|----------------------------------|------------------|-----------|
|  | LT   | 60,7 lat                         |                  |           |
|  | Wsparcie żywieniowe  | 52,8 lat                         |                  |           |
|  | Różnica  | 8,1 lat                          |                  |           |
| Publikacja Thiboonboon 2015 [44]                       |  |                                  |                  |           |
| Interwencje  | Analiza opłacalności wstępnie rozbudowanego (Pre-expanded) i rozszerzonego (Expanded) programu badań przesiewowych noworodków w kierunku m.in. PA (kwasica propionowa), MMA (kwasica metylomalonowa) i IVA (kwasica izowalerianowa): |                                  |                  |           |
| Populacja  | Noworodki  |                                  |                  |           |
| Technika analityczna                                   | Analiza efektywności kosztów (CEA)   |                                  |                  |           |
| Horyzont   | 10-letni horyzont czasowy  |                                  |                  |           |
| Dyskontowanie  | 3%   |                                  |                  |           |
| Kraj   | Tajlandia  |                                  |                  |           |
| Waluta   | THB  |                                  |                  |           |
| Perspektywa  | Społeczna  |                                  |                  |           |
| Składowe kosztów                                       | Koszty badań przesiewowych i koszty leczenia   |                                  |                  |           |
| Wyniki i wnioski                                       |  | Jednostka chorobowa              | Wczesna diagnoza |           |
|  |  |                                  | Późna diagnoza   |           |
|  |  | Koszty całkowite pacjenta (THB)  |                  |           |
|  |  | IVA                              | 3,728,014        | 3,409,629 |
|  |  | MMA                              | 7,683,602        | 3,901,776 |
|  |  | PA                               | 3,838,684        | 2,596,739 |
|  |  | QALYs (lata)                     |                  |           |
|  |  | IVA                              | 11,31            | 7,82      |
|  | MMA  | 8,64                             | 5,84             |           |
|  | PA   | 1,23                             | 0,74             |           |
| Publikacja Zhao 2021 [53]                              |  |                                  |                  |           |
| Interwencje  | Ocena badań przesiewowych noworodków (NBS)   |                                  |                  |           |
| Populacja  | Noworodki urodzone w Zhejiang prowincji  |                                  |                  |           |
| Technika analityczna                                   | Model decyzyjny  |                                  |                  |           |
| Horyzont   | Dożywotni  |                                  |                  |           |
| Dyskontowanie  | 3%   |                                  |                  |           |
| Kraj   | Chiny  |                                  |                  |           |
| Waluta   | CNY¥   |                                  |                  |           |
| Perspektywa  | Społeczna  |                                  |                  |           |
| Składowe kosztów                                       | Bezpośrednie koszty medyczne (np. badania przesiewowe, badania potwierdzające), bezpośrednie koszty niemedyczne (np. specjalistyczna opieka, transport) oraz koszty pośrednie (np. utrata wynagrodzenia przez członków rodziny)      |                                  |                  |           |
| Wyniki i wnioski                                       |  | Jednostka chorobowa              | Wczesna diagnoza |           |
|  |  |                                  | Późna diagnoza   |           |
|  |  | Koszty całkowite pacjenta (CNY¥) |                  |           |
|  |  | MMA                              | 63,739.9         | 67,712.74 |
|  |  | PA                               | 46,037.03        | 31,563.24 |
|  |  | IVA                              | 62,060.10        | 63,380.79 |
|  |  | QALYs (lata)                     |                  |           |
|  | All patients   | 16.57                            | 3.81             |           |

### 2.3. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| #1  | (Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicaacidemia) OR (Propionicaacidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) | 3 571               |

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
|     | OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionica) OR (Acidemia Propionica) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionaciduria) OR (Propionacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias) OR (Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia) OR (methylmalonic acidemia ) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria) OR (organic acidemia) OR (organic acidemias) OR (organic aciduria) OR (organic acidurias) |                     |
| #2  | (EQ 3D[Title/Abstract] OR EuroQol[Title/Abstract] OR Euro-Qol[Title/Abstract] OR short form 36[Title/Abstract] OR SF36[Title/Abstract] OR SF 36[Title/Abstract] OR HUI[Title/Abstract] OR health utility index[Title/Abstract] OR standard gamble[Title/Abstract] OR SG[Title/Abstract] OR time trade off[Title/Abstract] OR TTO[Title/Abstract] AND (QoL[Title/Abstract] OR Quality of Life[Title/Abstract] OR QALY[Title/Abstract] OR Quality Adjusted Life Years[Title/Abstract] OR HRQOL[Title/Abstract] OR health related quality of life[Title/Abstract] OR Utility[Title/Abstract] OR utilities[Title/Abstract] OR Utilit*[Title/Abstract] OR disutility[Title/Abstract] OR disutilities[Title/Abstract] OR cost utility[Title/Abstract])   | 31 733              |
| #3  | #1 AND #2  | 0                   |

**Tabela 34. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| #1  | (Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicaemia) OR (Propionicaidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionica) OR (Acidemia Propionica) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionaciduria) OR (Propionacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias) OR (Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia) OR (methylmalonic acidemia ) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria) OR (organic acidemia) OR (organic acidemias) OR (organic aciduria) OR (organic acidurias) | 81                  |
| #2  | (EQ 3D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)  | 26 610              |
| #3  | #1 AND #2  | 11                  |

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.)**

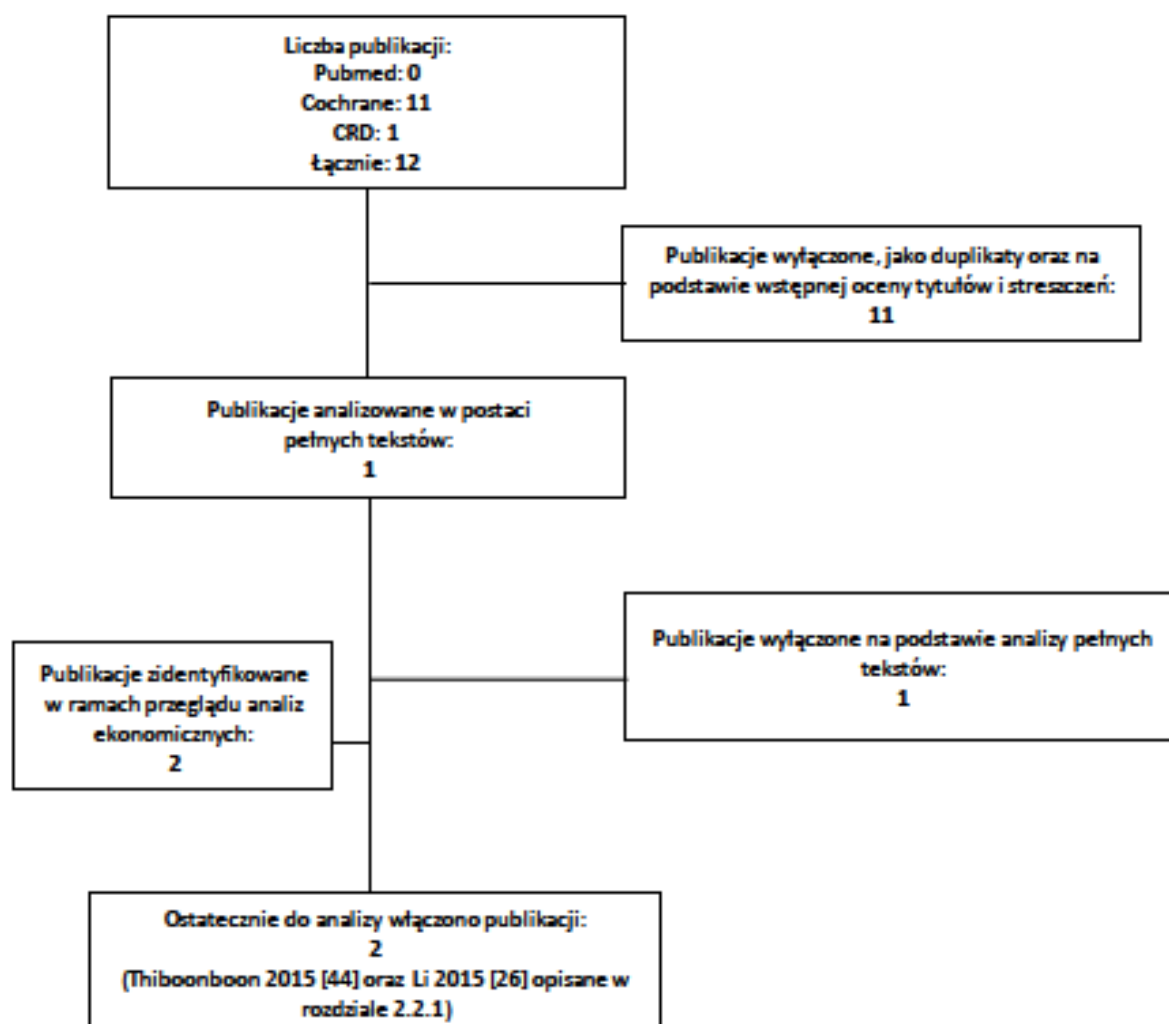
| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| #1  | (Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicaemia) OR (Propionicaidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionica) OR (Acidemia Propionica) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionaciduria) OR (Propionacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias) OR (Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia) | 4                   |

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
|     | OR (methylmalonic acidemia) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria) OR (organic acidemia) OR (organic acidemia) OR (organic aciduria) OR (organic acidurias)  |                     |
| #2  | (EQ 3D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility) | 1596                |
| #3  | #1 AND #2   | 1                   |

### 2.3.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



### 2.4. Strategia wyszukiwania badań dodatkowych dotyczących przeszczepów wątroby w OA: IVA, MMA i PA

W celu odnalezienia badań przedstawiających wyniki związane z zastosowaniem przeszczepienia wątroby u pacjentów chorych na hiperamonemię spowodowaną kwasimą propionową, kwasimą metylomalonową lub

kwasicą izowalerianową wykonano systematyczne wyszukiwanie literatury w bazach *Cochrane*, *Medline* przez *PubMed* i *Centre for Reviews and Dissemination - University of York* (CRD).

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania dodatkowych informacji do analizy ekonomicznej.

**Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 07.03.2019 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| #1  | (Liver Transplantation) OR (Transplantation, Liver) OR (Liver Transplantations) OR (Transplantations, Liver) OR (Transplantation, Hepatic) OR (Hepatic Transplantation) OR (Hepatic Transplantations) OR (Transplantations, Hepatic) OR (Grafting, Liver) OR (Liver Grafting)   | 4 894               |
| #2  | (organic acidemia) OR (organic acidemia) OR (organicaaciduria) OR (organic acidurias) OR (Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA DehydrogenaseDeficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia) OR (methylmalonic acidemia) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria) OR (propionic acidemia) OR (acidemia, propionic) OR (acidemias, propionic) OR (propionic acidemia) OR (glycinemia, ketotic) OR (glycinemia, ketotic) OR (ketotic glycinemia) OR (hyperglycinemia with ketoacidosis and leukopenia) OR (ketotic glycinemia) OR (pcc deficiency) OR (deficiencies, pcc) OR (deficiency, pcc) OR (pcc deficiencies) OR (propionic acidemia) OR (propionicaacidemia) OR (propionyl-coa carboxylase deficiency) OR (carboxylase deficiencies, propionyl-coa) OR (carboxylase deficiency, propionyl-coa) OR (deficiencies, propionyl-coa carboxylase) OR (deficiency, propionyl-coa carboxylase) OR (propionyl coa carboxylase deficiency) OR (propionyl-coa carboxylase deficiencies) OR (acidemia propionic) OR (acidemia propionic) OR (propionic, acidemia) OR (propionic, acidemia) OR (ketotic hyperglycinemia) OR (hyperglycinemia, ketotic) OR (hyperglycinemia, ketotic) OR (ketotic hyperglycinemia) OR (propionicaaciduria) OR (propionic aciduria) OR (propionic aciduria) OR (aciduria, propionic) OR (acidurias, propionic) OR (propionic acidurias) | 47                  |
| #3  | #2 and #3   | 3                   |

**Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 07.03.2019 r.)**

| Lp. | Słowa kluczowe   | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| #1  | (organic acidemia) OR (organic acidemia) OR (organicaaciduria) OR (organic acidurias) OR (Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia) OR (methylmalonic acidemia) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria) OR (propionic acidemia) OR (acidemia, propionic) OR (acidemias, propionic) OR (propionic acidemia) OR (glycinemia, ketotic) OR (glycinemia, ketotic) OR (ketotic glycinemia) OR (hyperglycinemia with ketoacidosis and leukopenia) OR (ketotic glycinemia) OR (pcc deficiency) OR (deficiencies, pcc) OR (deficiency, pcc) OR (pcc deficiencies) OR (propionic acidemia) OR (propionic acidemia) OR (propionyl-coa carboxylase deficiency) OR (carboxylase deficiencies, propionyl-coa) OR (carboxylase deficiency, propionyl-coa) OR (deficiencies, propionyl-coa carboxylase) OR (deficiency, propionyl-coa carboxylase) OR (propionyl coa carboxylase deficiency) OR (propionyl-coa carboxylase deficiencies) OR (acidemia propionic) OR (acidemia propionic) OR (propionic, acidemia) OR (propionic, acidemia) OR (ketotic hyperglycinemia) OR (hyperglycinemia, ketotic) OR (hyperglycinemia, ketotic) OR (ketotic hyperglycinemia) OR (propionic aciduria) OR (propionic aciduria) OR (propionic aciduria) OR (aciduria, propionic) OR (acidurias, propionic) OR (propionic acidurias) AND | 3 565               |
| #2  | (Liver Transplantation) OR (Transplantation, Liver) OR (Liver Transplantations) OR (Transplantations, Liver) OR (Transplantation, Hepatic) OR (Hepatic Transplantation) OR (Hepatic Transplantations) OR (Transplantations, Hepatic) OR (Grafting, Liver) OR (Liver Grafting)  | 103 966             |
| #3  | #1 AND #2  | 102                 |

**Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 07.03.2019 r.)**

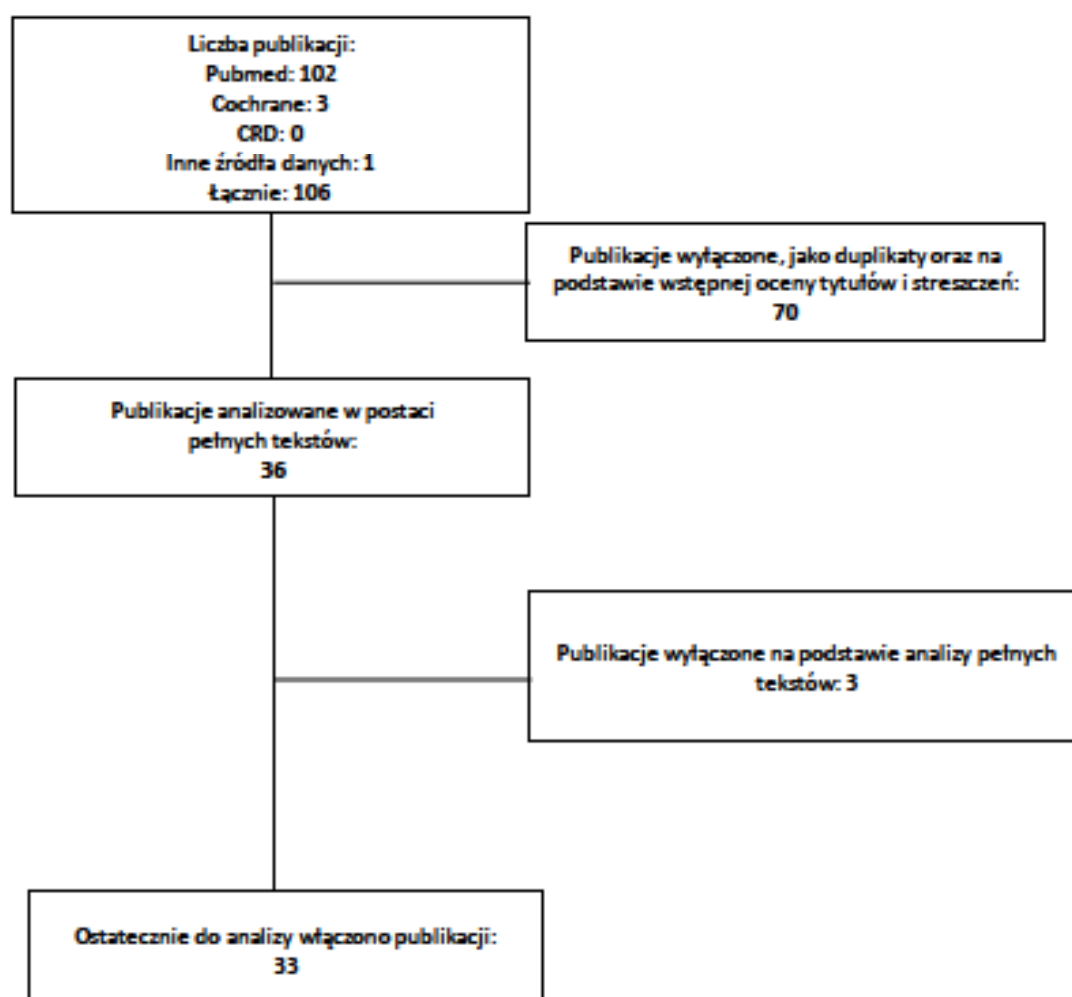
| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| #1  | ((organic acidemia) OR (organic acidemia) OR (organicaaciduria) OR (organic acidurias) OR (Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA DehydrogenaseDeficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia) OR (methylmalonic acidemia) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria) OR (propionic acidemia) OR (acidemia, propionic) OR (acidemias, propionic) OR (propionic acidemia) OR (glycinemia, ketotic) OR (glycinemia, ketotic) OR | 4                   |

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
|     | (ketotic glycinemia) OR (hyperglycinemia with ketoadidosis and leukopenia) OR (ketotic glycinemia) OR (pcc deficiency) OR (deficiencies, pcc) OR (deficiency, pcc) OR (pcc deficiencies) OR (propionic acidemia) OR (propionic acidemia) OR (propionyl-coa carboxylase deficiency) OR (carboxylase deficiencies, propionyl-coa) OR (carboxylase deficiency, propionyl-coa) OR (deficiencies, propionyl-coa carboxylase) OR (deficiency, propionyl-coa carboxylase) OR (propionyl coa carboxylase deficiency) OR (propionyl-coa carboxylase deficiencies) OR (acidemia propionic) OR (acidemia propionic) OR (propionic, acidemia) OR (propionic, acidemia) OR (ketotic hyperglycinemia) OR (hyperglycinemia, ketotic) OR (hyperglycinemia, ketotic) OR (ketotic hyperglycinemia) OR (propionic aciduria) OR (propionic aciduria) OR (propionic aciduria) OR (aciduria, propionic) OR (acidurias, propionic) OR (propionic acidurias)) |                     |
| #2  | ((Liver Transplantation) OR (Transplantation, Liver) OR (Liver Transplantations) OR (Transplantations, Liver) OR (Transplantation, Hepatic) OR (Hepatic Transplantation) OR (Hepatic Transplantations) OR (Transplantations, Hepatic) OR (Grafting, Liver) OR (Liver Grafting))   | 0                   |
| #3  | #1 AND #2   | 0                   |

#### 2.4.1. Diagram wyszukiwania badań dotyczących przeszczepu wątroby w rozważanej populacji chorych IVA, MMA lub PA

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania dodatkowych informacji do analizy ekonomicznej dotyczących przeszczepu wątroby u chorych z IVA, MMA lub PA.

Diagram 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



## 2.4.2. Opis wybranych wyników wyszukiwania dodatkowych informacji do analizy ekonomicznej dotyczących przeszczepu wątroby w rozważnych populacjach chorych z IVA, MMA i PA

Tabela 39. Publikacje prezentujące dodatkowe informacje do analizy ekonomicznej włączone do przeglądu.

| Źródło                    | Cel badania   | Najważniejsze wyniki  |
|---------------------------|---|---|
| Spänter 2016 [41]         | Ocena HRQoL u dzieci chorych na MMA oraz ich rodziców<br>Porównanie HRQoL u chorych, którym wykonano i nie wykonano LT (LT+ vs LT-) | LT+ (N=16) vs LT-(N=19)<br>Wiek w momencie wykonania oceny HRQoL [lata] 8,4 vs 7,7 (4,9)<br>Wiek w momencie wykonania LT: 3,3 (4,0)<br>Brak istotnych statystycznie różnic w ocenie HRQoL skalą PedsQL™   |
| Charbit-Henrion 2015 [10] | Ocena powikłań po wykonaniu LT u chorych na PA  | U 12 pacjentów (6 dziewczynek i 6 chłopców) w wieku od 2,2 do 8,3 lat wykonano 17 LT<br>Najczęstszym wskazaniem do LT było występowanie dekompensacji (mediana: 6 epizodów rocznie (IQR: 4,3-7)<br>Po wykonaniu LT:<br>U 4 pacjentów wymagana retransplantacja (u 2 z powodu marskości żółciowej wątroby, u 1 pierwotny brak funkcji wątroby, u 1 dysfunkcjonalność wątroby)<br>3-letnie przeżycie: 60%<br>Śmiertelność związana z LT: 38%<br>Powikłania po LT: u wszystkich zaburzenia funkcjonowania wątroby, mediana GFR: 65 ml/min/1,73 m <sup>2</sup><br>U jednego chorego wykonano przeszczepienie nerek 17 lat po wykonaniu LT<br>Poprawa jakości życia u pacjentów, którzy przeżyli<br>Brak epizodów dekompensacji metabol. mimo zwiększenia spożycia białka<br>Opóźnienie rozwojowe utrzymało się na niezmiennym poziomie<br>U jednego pacjenta po osiągnięciu pełnoletniości zdiagnozowano zaburzenie dwubiegunowe<br>Znaczne obniżenie stężenia metabolitów propionowych<br>Spośród trzech zdiagnozowanych kardiomiopatii wszystkie uległy rozwiązaniu po wykonaniu LT<br>U 3 pacjentów, u których wcześniej nie zdiagnozowano kardiopatii wystąpiła u nich po wykonaniu LT (ci pacjenci zmarli do 1 mies. po LT)<br>U jednego pacjenta rozwinęło się chroniczne zapalenie wątroby |
| Bacchetta 2015 [3]        | Przegląd badań dotyczących przeszczepienia wątroby i/lub nerek u dzieci   | N = 18<br>Stężenie MMA w osoczu zmniejszyło się do 13,8% (SD: 9,2%, zakres: 1,25-26,1)%; (na podstawie danych dla 8 pacjentów)<br>Spożycie białka zwiększono od (przed LT) 1,02 (SD: 0,35, zakres: 0,3-1,7) g/kg/dzień do (po LT) 2,04 (SD: 0,56, zakres: 1,3-2,8) g/kg/dzień<br>U 3 z 18 chorych po wykonaniu LT nastąpił zgon. Powody były następujące: ciężka kwasica w okresie pooperacyjnym; sepsa i niewydolność nerek  |
| Li M 2015 [26]            | Ocena skuteczności kosztowej LT u chorych na PA lub MMA   | Zwiększenie przeżycia u chorych po LT o 1,5 lat w stosunku do chorych bez LT (67,6 vs 66,1 lat)<br>7,9 więcej QALYs (60,7 vs 52,8 lat) u chorych po LT w stosunku do chorych bez LT<br>Względna śmiertelność (chorzy po LT vs populacja ogólna): 1,3 (1-2)<br>Śmiertelność u chorych do 1 roku życia: Śr. 0,07 (zakres: 0,0066-0,09)<br>Roczna śmiertelność (u dzieci w wieku 1-10lat): Śr. 0,005 (zakres: 0,0002-0,01)<br>% pacjentów z opóźnieniem rozwojowym w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego: 30% (25-75)%   |
| Sakamoto 2016 [37]        | Ocena poprawy rokowania i rozwoju pacjentów chorych na MMA po LT w Japonii  | N = 13<br>Dzieci w wieku od 4 do 17 lat<br>Po LT kontynuowanie przez większość pacjentów diety ograniczającej spożycie białka<br>Istotne zmniejszenie liczby epizodów kwasicy, p = 0,0008 (niewystąpienie ich ponownie u 10 z 13 pacjentów)<br>Istotne zmniejszenie stężenia propionyl-L-karnityny<br>Brak pogorszenia stanu neurorozwojowego   |
| Nieml 2015 [28]           | Ocena wyników zastosowania przeszczepienia wątroby (n=6) lub wątroby i nerek (n=8) u chorych na MMA                                 | N = 14<br>Średnia wieku chorych: 8,2 lat<br>Przeżycie po upływie średni 3,25 (SD: 4,2) lat: 100%<br>Po przeszczepieniu brak kolejny epizodów dekompensacji metabolicznych, hiperamonemii i kwasicy<br>Stężenie kwasu metylomalonowego zmniejszone o, średnio, 87% po upływie 3 dni od transplantacji oraz o 83% po upływie 4 miesięcy<br>Utrzymanie przez wszystkich pacjentów poziomu neurorozwojowego lub poprawa w zakresie umiejętności motorycznych, uczenia się i funkcjonowania społecznego  |



| Źródło  | Cel badania  | Najważniejsze wyniki   |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
|---|--|--|--------|-----|----|----|-----|-----|----|----|---|---------|----|---|-------------------------|----------|-----------|-----------------|-----|-----|---|------------------|-----------------|
|   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>N = 116 (MMA) vs N = 128 (PA)</li> </ul>  |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
|   |  | Praca przedstawia rezultaty przeszczepień (LT lub KT lub razem LT i KT) w dwóch grupach chorych na: MMA vs PA:   |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
|   |  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba</th> <th>MMA</th> <th>PA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LT</td> <td>116</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>KT</td> <td>33</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>LT i KT</td> <td>78</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ponowne przeszczepienia</td> <td>6 (2,6%)</td> <td>10 (7,7%)</td> </tr> <tr> <td>Odszetek kobiet</td> <td>46%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>Wiek w momencie przeszczepienia (lat), mediana (zakres)</td> <td>3,0 (0,58; 42,0)</td> <td>3,0 (0,6; 42,0)</td> </tr> </tbody> </table>  | Liczba | MMA | PA | LT | 116 | 128 | KT | 33 | 2 | LT i KT | 78 | 0 | Ponowne przeszczepienia | 6 (2,6%) | 10 (7,7%) | Odszetek kobiet | 46% | 50% | Wiek w momencie przeszczepienia (lat), mediana (zakres) | 3,0 (0,58; 42,0) | 3,0 (0,6; 42,0) |
| Liczba  | MMA  | PA   |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
| LT  | 116  | 128  |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
| KT  | 33   | 2  |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
| LT i KT   | 78   | 0  |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
| Ponowne przeszczepienia                                 | 6 (2,6%)   | 10 (7,7%)  |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
| Odszetek kobiet   | 46%  | 50%  |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
| Wiek w momencie przeszczepienia (lat), mediana (zakres) | 3,0 (0,58; 42,0)   | 3,0 (0,6; 42,0)  |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |
| Williams [51]   | 2018 Przeszczepienie wątroby i/lub nerek u chorych z zaburzeniem cyklu mocznika lub PA | <ul style="list-style-type: none"> <li>Łączna liczba wykonanych przeszczepień: 235 vs 140               <ul style="list-style-type: none"> <li>Śmiertelność: 11% vs 24%</li> </ul> </li> <li>Powikłania po przeszczepieniach: 80% vs 24%               <ul style="list-style-type: none"> <li>Powikłania zakrzepowo-zatorowe: 12% vs 18%                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Infekcje: 12% vs 13%</li> </ul> </li> <li>Odrzucenie przeszczepienia: 12% vs 11%</li> <li>Powikłania związane z nerkami u chorych na MMA: 12% oraz powikłania neurologiczne: 13%                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Powikłania kardiologiczne u chorych z PA: 11% oraz związane z wątrobą: 8%</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>-u 6 chorych na PA po przeszczepieniu ustąpiła kardiomiopatia; u 8 nastąpił zawał serca (3 zgony z tego powodu)</p> <p>-u chorych na MMA po KT często występowała poprawa czynności nerek; jednocześnie odnotowano wyższą śmiertelność w porównaniu do chorych po LT lub łącznie LT i KT</p> <p>-u chorych na MMA po LT często występowało pogorszenie czynności nerek</p> |        |     |    |    |     |     |    |    |   |         |    |   |                         |          |           |                 |     |     |   |                  |                 |

PedsQL - Pediatric Quality of Life Inventory; LT – przeszczepienie wątroby; GFR (glomerular filtration rate) – współczynnik przesączania kłębuszkowego;

Pozostałe badania, wypunktowane poniżej, przedstawiają wyniki odnoszące się do mniejszej liczby przypadków/powtarzające wyniki z innych publikacji lub stanowią wytyczne postępowania w omawianej jednostce chorobowej.

- Barshes N.R., Vanatta J.M., Patel A.J., Carter B.A., O'Mahony C.A., Karpen S.J., Goss J.A.; ; Evaluation and management of patients with propionic acidemia undergoing liver transplantation: a comprehensive review; ; *Pediatr. Transplant.*; 10; 7; 773-781; 2006
- Chapman K.A., Summar M.L., Enns G.M.; ; Propionic acidemia: to liver transplant or not to liver transplant?; ; *Pediatr. Transplant.*; 16; 3; 209-210; 2012
- Chen P.W., Hwu W.L., Ho M.C., Lee N.C., Chien Y.H., Ni Y.H., Lee P.H.; ; Stabilization of blood methylmalonic acid level in methylmalonic acidemia after liver transplantation; ; *Pediatr. Transplant.*; 14; 3; 337-341; 2010
- de Baulny H.O., Benoist J.F., Rigal O., Touati G., Rabier D., Saudubray J.M.; ; Methylmalonic and propionic acidemias: management and outcome; ; *J. Inher. Metab. Dis.*; 28; 3; 415-423; 2005
- Huang H.P., Chien Y.H., Huang L.M., Ni Y.H., Chang M.H., Ho M.C., Lee P.H., Hwu W.L.; ; Viral infections and prolonged fever after liver transplantation in young children with inborn errors of metabolism; ; *J. Formos. Med. Assoc.*; 104; 9; 623-629; 2005
- Hussein M.H., Hashimoto T., Suzuki T., Daoud G.A., Goto T., Nakajima Y., Kato T., Hibi M., Tomishige H., Hara F., Kato S., Kakita H., Kamei M., Ito T., Kato I., Sugioka A., Togari H.; ; Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor-beta1; ; *Ann. Transplant.*; 18; 63-68; 17-2-2013
- Kamei K., Ito S., Shigeta T., Sakamoto S., Fukuda A., Horikawa R., Saito O., Muguruma T., Nakagawa S., Iijima K., Kasahara M.; ; Preoperative dialysis for liver transplantation in methylmalonic acidemia; ; *Ther. Apher. Dial.*; 15; 5; 488-492; 2011
- Kasahara M., Horikawa R., Tagawa M., Uemoto S., Yokoyama S., Shibata Y., Kawano T., Kuroda T., Honna T., Tanaka K., Saeki M.; ; Current role of liver transplantation for methylmalonic acidemia: a review of the literature; ; *Pediatr. Transplant.*; 10; 8; 943-947; 2006
- Kasahara M., Sakamoto S., Kanazawa H., Karaki C., Kakiuchi T., Shigeta T., Fukuda A., Kosaki R., Nakazawa A., Ishige M., Nagao M., Shigematsu Y., Yorifuji T., Naiki Y., Horikawa R.; ; Living-donor liver transplantation for propionic acidemia; ; *Pediatr. Transplant.*; 16; 3; 230-234; 2012

- Kayler L.K., Merion R.M., Lee S., Sung R.S., Punch J.D., Rudich S.M., Turcotte J.G., Campbell D.A., Jr., Holmes R., Magee J.C.; ; Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders; ; *Pediatr.Transplant.*; 6; 4; 295-300; 2002
- Manzoni D., Spotti A., Carrara B., Gritti P., Sonzogni V.; ; Anaesthesia for liver transplantation in two infants with an organic acidemia; ; *Pediatr.Transplant.*; 10; 5; 623-628; 2006
- Mazzariegos G., Shneider B., Burton B., Fox I.J., Hadzic N., Kishnani P., Morton D.H., McIntire S., Sokol R.J., Summar M., White D., Chavanon V., Vockley J.; ; Liver transplantation for pediatric metabolic disease; ; *Mol.Genet.Metab.*; 111; 4; 418-427; 2014
- Morioka D., Kazahara M., Horikawa R., Yokoyama S., Fukuda A., Nakagawa A.; ; Efficacy of living donor liver transplantation for patients with methylmalonic acidemia; ; *Am.J.Transplant.*; 7; 12; 2782-2787; 2007
- Perito E.R., Rhee S., Roberts J.P., Rosenthal P.; ; Pediatric liver transplantation for urea cycle disorders and organic acidemias: United Network for Organ Sharing data for 2002-2012; ; *Liver Transpl.*; 20; 1; 89-99; 2014
- Quintero J., Molera C., Juamperez J., Redecillas S., Meavilla S., Nunez R., Garcia C., Del T.M., Garcia A., Ortega J., Segarra O., de Carpi J.M., Bilbao I., Charco R.; ; The Role of Liver Transplantation in Propionic Acidemia; ; *Liver Transpl.*; 24; 12; 1736-1745; 2018
- Rammohan A., Gunasekaran V., Reddy M.S., Rela M.; ; The Role of Liver Transplantation in Propionic Acidemia; ; *Liver Transpl.*; 25; 1; 176-177; 2019
- Saudubray J.M., Touati G., Delonlay P., Jouvett P., Schlenzig J., Nancy C., Laurent J., Rabier D., Kamoun P., Jan D., Revillon Y.; ; Liver transplantation in propionic acidemia; ; *Eur.J.Pediatr.*; 158 Suppl 2; S65-S69; 1999
- Schlenzig J.S., Poggi-Travert F., Laurent J., Rabier D., Jan D., Wendel U., Sewell A.C., Revillon Y., Kamoun P., Saudubray J.M.; ; Liver transplantation in two cases of propionic acidemia; ; *J.Inher.Metab Dis.*; 18; 4; 448-461; 1995
- Shanmugam N.P., Valampampil J.J., Reddy M.S., Al Said K.J., Al-Thihli K., Al-Hashmi N., Al-Jishi E., Isa H.M.A., Jalan A.B., Rela M.; ; Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation for Monogenic Metabolic Liver Diseases: Single-Centre Experience; ; *JIMD.Rep.*; 45; 29-36; 2019
- Silva H.M., Nassogne M.C., Smets F., Stephenne X., Scheers I., Veyckemans F., Pirotte T., Bourdeaux C., Magnee C., Reding R., Sokal E.; ; Liver Transplantation for Propionic Acidemia; ; *J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr.*; 64; 3; e73-e76; 2017
- Spada M., Calvo P.L., Brunati A., Peruzzi L., Dell'Olio D., Romagnoli R., Porta F.; ; Early Liver Transplantation for Neonatal-Onset Methylmalonic Acidemia; ; *Pediatrics*; 136; 1; e252-e256; 2015
- van der Meer S.B., Poggi F., Spada M., Bonnefont J.P., Ogier H., Hubert P., Depondt E., Rapoport D., Rabier D., Charpentier C., ; ; Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia; ; *J.Pediatr.*; 125; 6 Pt 1; 903-908; 1994
- Van G.L.; ; Organic acidemias: a methylmalonic and propionic focus; ; *J.Pediatr.Nurs.*; 23; 3; 225-233; 2008
- Vara R., Turner C., Mundy H., Heaton N.D., Rela M., Mieli-Vergani G., Champion M., Hadzic N.; ; Liver transplantation for propionic acidemia in children; ; *Liver Transpl.*; 17; 6; 661-667; 2011
- Yorifuji T., Kawai M., Mamada M., Kurokawa K., Egawa H., Shigematsu Y., Kohno Y., Tanaka K., Nakahata T.; ; Living-donor liver transplantation for propionic acidemia; ; *J.Inher.Metab Dis.*; 27; 2; 205-210; 2004

### 3. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Alfadhel M, Nashabat M, Saleh M, Elamin M, Alfares A, Othaim A, Umair M, Ahmed H, Ababneh F, Mutairi F, Eyaid W, Alswaid A, Alohalil L, Faqeih E, Almannai M, Aljeraisly M, Albdah B, Hussein MA, Rahbeeni Z, Alasmari A. Long-term effectiveness of carnitine in patients with propionic acidemia (PA) and methylmalonic acidemia (MMA): a randomized clinical trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Oct 11;16(1):422. doi: 10.1186/s13023-021-02032-8.
3. Bacchetta J., Mekahli D., Rivet C., Demede D., Leclerc A.L. ; Pediatric combined liver-kidney transplantation: a 2015 update; ; *Curr.Opin.Organ Transplant.*; 20; 5; 543-549; 2015
4. Burlina A, Cazorla C, Zanonato E, Viggiano E, Fasan I., Polo G. Clinical experience with N-carbamylglutamate in a single-centre cohort of patients with propionic and methylmalonic aciduria. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* (2016) 8 (34-40). Date of Publication: 1 Sep 2016.
5. Carbaglu (kwas kargluminowy) w leczeniu niedoboru syntazy N – acetyloglutaminy. Analiza wpływu na budżet. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/137/AW/137\\_AW\\_3\\_OT\\_4350\\_28\\_Carbaglu\\_hiperamoniemia\\_2015.12.04.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/137/AW/137_AW_3_OT_4350_28_Carbaglu_hiperamoniemia_2015.12.04.pdf)
6. Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria metylomalonowa (ICD-10: E71.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.
7. Carbaglu (kwas kargluminowy) we wskazaniu: acyduria propionowa (ICD-10: E71.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.
8. Cefarm24 <https://www.cefarm24.pl/biotyna-x-30-tabl.html>
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Carbaglu®. [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/carbaglu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/carbaglu-epar-product-information_en.pdf)
10. Charbit-Henrion F., Lacaille F., McKiernan P., Girard M., de L.P., Valayannopoulos V., Ottolenghi C., Chakrapani A., Preece M., Sharif K., Chardot C., Hubert P., Dupic L.; Early and late complications after liver transplantation for propionic acidemia in children: a two centers study; ; *Am.J.Transplant.*; 15; 3; 786-791; 2015
11. Critelli K., McKiernan P., Vockley J., Mazariegos G., Squires R.H., Soltys K., Squires J.E. ; Liver Transplantation for Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia: Perioperative Management and Clinical Outcomes; ; *Liver Transpl.*; 24; 9; 1260-1270; 2018
12. Dla pacjentów <http://dlaopacjentow.poradnikzdrowie.pl/leki/glukoza-5-braun-2388#cena>
13. Enfamil <https://www.enfamil.com/products/inf-toddler-and-2/inf-toddler-1-lb-powder-can>
14. Enfamil <https://www.enfamil.com/products/oa-1-and-2/oa-1-1-lb-powder-can>
15. Enfamil <https://www.enfamil.com/products/oa-1-and-2/oa-2-1-lb-powder-can>
16. Enfamil <https://www.enfamil.com/products/inf-toddler-and-2/inf-2-1-lb-powder-can>
17. Fenylomazian sodu <http://www.pharmaenergy.tk/?s=ammonaps>
18. [Redacted]
19. GUS. Trwanie życia 2017. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> [data dostępu 18-12-2018]
20. HealthQuest 2015 [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/137/AW/137\\_AW\\_2\\_OT\\_4350\\_28\\_Carbaglu\\_hiperamoniemia\\_2015.12.04.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/137/AW/137_AW_2_OT_4350_28_Carbaglu_hiperamoniemia_2015.12.04.pdf)
21. Hydroksykobalamina, [https://biozakup.com.pl/product-pol-222-Linosol-B12TM-Hydroksykobalamina-1000ug-250-ml.html?utm\\_source=iai\\_ads&utm\\_medium=google\\_shopping](https://biozakup.com.pl/product-pol-222-Linosol-B12TM-Hydroksykobalamina-1000ug-250-ml.html?utm_source=iai_ads&utm_medium=google_shopping)
22. [Redacted]
23. [Redacted]
24. Kufaga Z. et al., Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia; *Standardy Medyczne/Pediatrya* 2015 T. 12; 119-135
25. L – karnityna <https://www.le-binfo24.pl/opis-leku/l-hydroksykobalamina-do-pacjenta-na-mniid.895.html?hl=18002>

26. Li M. et al., Cost-Effectiveness of Liver Transplantation in Methylmalonic and Propionic Acidemias; *Liver Transplantation* 21:1208–1218, 2015
27. Metronidazol <https://www.mp.pl/opacient/leki/lek/91888-Metronidazol-Poloharma-tabletki>
28. Niemi A.K., Kim I.K., Krueger C.E., Cowan T.M., Baugh N., Farrell R., Bonham C.A., Concepcion W., Esquivel C.O., Enns G.M.; Treatment of methylmalonic acidemia by liver or combined liver-kidney transplantation; ; *J.Pediatr.*; 166; 6; 1455-1461; 2015
29. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2014-2016,281,5.html>; [data dostępu: 18-12-2018]
30. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 15 marca 2018 r. w sprawie taryf świadczeń gwarantowanych w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2018/Obwieszczenie\\_Prezesa\\_ZOL\\_ZPO.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/taryfikacja/taryfy/obwieszczenia/2018/Obwieszczenie_Prezesa_ZOL_ZPO.pdf)
32. Projekt program lekowego Leczenie kwasem kargluminowym acydurii organicznych: propionową, metylomalonową i izowalerianową (ICD-10 E71.1) – dostarczony przez wnioskodawcę
33. Quintero J., Molera C., Juamperez J., Redecillas S., Meavilla S., Nunez R., Garcia C., Del T.M., Garcia A., Ortega J., Segarra O., de Carpi J.M., Bilbao I., Charco R.; ; The Role of Liver Transplantation in Propionic Acidemia; ; *Liver Transpl.*; 24; 12; 1736-1745; 2018
34. Raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych Nr: OT.4311.18.2018. L– Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundacji [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/054/RPT/OT.4311.18.2018\\_L-Carnitine\\_Crystalline.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/054/RPT/OT.4311.18.2018_L-Carnitine_Crystalline.pdf)
35. Rekomendacja nr 11/2019 z dnia 8 marca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/187/REF/RP\\_11\\_2019\\_L-Carnitine\\_Crystalline.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/187/REF/RP_11_2019_L-Carnitine_Crystalline.pdf)
36. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
37. Sakamoto R., Nakamura K., Kido J., Matsumoto S., Mitsubuchi H., Inomata Y., Endo F.; ; Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant; ; *Pediatr.Transplant.*; 20; 8; 1081-1086; 2016
38. Sofosbuwir w skojarzeniu z ledipaswirem (Harvoni\*) w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C - Analiza ekonomiczna [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/065/AW/065\\_AW\\_OT\\_4351\\_19\\_Harvoni\\_%20WZW\\_C%20\\_AE\\_17.06.2015.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/065/AW/065_AW_OT_4351_19_Harvoni_%20WZW_C%20_AE_17.06.2015.pdf)
39. Sorgente <https://www.sorgente.nl/leu-1>
40. Sorgente <https://www.sorgente.nl/op-1>
41. Splinter K., Niemi A.K., Cox R., Platt J., Shah M., Enns G.M., Kasahara M., Bernstein J.A.; ; Impaired Health-Related Quality of Life in Children and Families Affected by Methylmalonic Acidemia; ; *J.Genet.Couns.*; 25; 5; 936-944; 2016
42. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/187/SRP/4\\_7\\_54\\_190218\\_s\\_14\\_l-carnitine\\_crystalline\\_import.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/187/SRP/4_7_54_190218_s_14_l-carnitine_crystalline_import.pdf)
43. State Institute for Drug Control <http://www.suki.eu/>
44. Thi boonboon K, Leelahavarong P, Wattanasirichaigoon D, Vatanavicharn N, Wasant P, Shotelersuk V, et al. (2015) An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. *PLoS ONE* 10(8): e0134782. doi:10.1371/journal.pone.0134782

45. Tummolo A, Melpignano L, Carella A, Di Mauro AM, Piccinno E, Vendemiale M, Ortolani F, Fedele S, Masciopinto M, Papadia F.; Long-term continuous N-carbamylglutamate treatment in frequently decompensated propionic acidemia: a case report; *J Med. Case Rep.*; 12; 1; 103; 22-4-2018.
46. Union Register of medicinal products for human use; Product information; <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h246.htm> [ data dostępu 01-04-2019]
47. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
48. Ustawa z dnia 25 maja 2017 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz niektórych innych ustaw; Dziennik Ustaw 2017; pozycja 1200
49. Valayannopoulos V., Baruteau J., Delgado M.B., Cano A., Couce M.L., Del Toro M., Donati M.A., Garcia-Cazorla A., Gil-Ortega D., Gomez-De Quero P., Guffon N., Hofstede F.C., Kalkan-Ucar S., Coker M., Lama-More R., Martinez-Pardo Casanova M., Molina A., Pichard S., Papadia F., Rosello P., Plisson C., Le Mouhaer J., Chakrapani A. Carglumic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: A retrospective observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:1 Article Number: 32. Date of Publication: 31 Mar 2016.
50. WHO. ATC/DDD Index 2019 <https://www.whocc.no/atc-ddd-index/> data dostępu 20.03.2019 r.
51. Williams, Vici, Molema; Organ transplantation in individuals with urea cycle disorders and classic organic acidurias; 8th Annual E-IMD Members Meeting
52. Zarządzenie nr 24/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-242019dsoz.6892.html>
53. Zhao Z, Chen C, Sun X, Zhou D, Huang X, Dong H. Newborn screening for inherited metabolic diseases using tandem mass spectrometry in China: Outcome and cost-utility analysis. *J Med Screen.* 2021 Jun 9;9691413211021621. doi: 10.1177/09691413211021621. Epub ahead of print. PMID: 34102920.

## 4. SPIS TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Carbaglu® vs BSC.....  | 6  |
| Tabela 2. Charakterystyka pacjentów.....  | 18 |
| Tabela 3. Epizody dekomensacji metabolicznych: populacja PA i MMA (Burlina 2016).....   | 19 |
| Tabela 4. Zmiana spożycia białka i masy ciała pacjenta po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja PA i MMA (Burlina 2016)..... | 20 |
| Tabela 5. Stężenie amoniaku po długotrwałym leczeniu kwasem kargluminowym w porównaniu z wartościami wyjściowymi: populacja PA i MMA (Burlina 2016).....                            | 21 |
| Tabela 6 Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji – Thiiboonboon 2015 [44], Średnia (SD).....  | 21 |
| Tabela 7 Ograniczenie ryzyka wystąpienia poszczególnych komplikacji w przypadku zastosowanego leczenia produktem Carbaglu®.....   | 22 |
| Tabela 8. Redukcja liczby ostrych epizodów dekomensacji w trakcie terapii produktem Carbaglu®.....  | 23 |
| Tabela 9. Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn naturalnych w zależności od wieku chorego.....  | 23 |
| Tabela 10. Koszt produktu leczniczego Carbaglu® (kwas kargluminowy) – scenariusz nowy.....  | 24 |
| Tabela 11 Średnia masa ciała pacjentów – Kufaga 2015.....   | 25 |
| Tabela 12. Koszty kwalifikacji do programu.....   | 26 |
| Tabela 13. Charakterystyka środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w ramach leczenia BSC.....  | 27 |
| Tabela 14. Oszacowanie kosztu białka w środkach spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego.....   | 28 |
| Tabela 15. Charakterystyka produktów medycznych stosowanych w ramach leczenia BSC.....  | 28 |
| Tabela 16. Koszty związane z leczeniem ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej – pierwszy epizod.....   | 30 |
| Tabela 17. Koszty związane z leczeniem ostrych epizodów dekomensacji metabolicznej – kolejne epizody.....   | 30 |
| Tabela 18 Wartości użyteczności uwzględnione w modelu CUA w oparciu o pracę Thiiboonboon 2015 [44].....   | 31 |
| Tabela 19. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu.....  | 33 |
| Tabela 20. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Carbaglu® vs BSC.....  | 34 |
| Tabela 21. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania Carbaglu® vs BSC.....   | 35 |
| Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ).....   | 35 |
| Tabela 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....  | 38 |
| Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....  | 38 |
| Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....   | 38 |
| Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....   | 38 |
| Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....  | 38 |
| Tabela 28. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....  | 38 |
| Tabela 29. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....  | 40 |
| Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....  | 40 |
| Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....   | 41 |
| Tabela 32. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu.....   | 42 |
| Tabela 33. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....  | 43 |
| Tabela 34. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....  | 44 |

|   |    |
|---|----|
| Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 11.01.2022 r.).....     | 44 |
| Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 07.03.2019 r.).....             | 46 |
| Tabela 37. Strategia wyszukiwania w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 07.03.2019 r.)..... | 46 |
| Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 07.03.2019 r.).....                  | 46 |
| Tabela 39. Publikacje prezentujące dodatkowe informacje do analizy ekonomicznej włączone do przeglądu.....  | 48 |

## 5. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW

|   |    |
|---|----|
| Diagram 1. Struktura modelu Markowa – IVA.....  | 14 |
| Diagram 2. Struktura modelu Markowa – MMA .....   | 15 |
| Diagram 3. Struktura modelu Markowa – PA.....   | 16 |
| Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne..... | 39 |
| Diagram 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych (PRISMA) .....            | 42 |
| Diagram 6. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności.....        | 45 |
| Diagram 7. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM).....                       | 47 |