



IGNORANTIA NOCET

# Kanuma<sup>®</sup> (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:  
Alexion Pharmaceuticals

Warszawa, 6.04.2020

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
cezary.pruszko@mahta.pl

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
michal.jachimowicz@mahta.pl

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie  
Rejonowym dla m.st. Warszawy,  
XIII Wydział Gospodarczy  
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

6 kwietnia 2021 r. *Analiza ekonomiczna* została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.7.2021.TG.9 z dnia 12 marca 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 29 lipca 2020 r.

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

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Alexion Pharmaceuticals, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>14</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>15</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>15</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>16</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	16
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Modelowanie w grupie niemowląt .....</b>	<b>19</b>
7.1. Struktura modelu.....	20
7.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	22
7.1.1. Prawdopodobieństwo zgonu w związku z LAL-D.....	22
7.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia w populacji generalnej .....	23
7.1.3. Jakość życia w modelu dla niemowląt .....	23
<b>8. Modelowanie w grupie dzieci i dorosłych.....</b>	<b>24</b>
8.1. Struktura modelu.....	27
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu .....	29
8.2.1. Zwłóknienie wątroby .....	29

---

---

8.2.2. Zaawansowane stany choroby wątroby.....	31
8.2.3. Modelowanie efektów zdrowotnych sebelipazy alfa.....	33
8.2.4. Macierze przejścia .....	34
8.3. Jakość życia w modelu dla dzieci i dorosłych .....	35
<b>9. Dyskontowanie .....</b>	<b>38</b>
<b>10. Analiza kosztów.....</b>	<b>38</b>
10.1. Sebelipaza alfa.....	40
10.2. Koszty podania sebelipazy alfa .....	41
10.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania leczenia w ramach programu.....	41
10.4. Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii.....	43
10.5. Koszty w ramieniu BSC w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D.....	45
10.6. Koszty zwłóknienia i marskości wątroby .....	47
10.7. Koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego.....	48
10.8. Koszty transplantacji wątroby .....	48
<b>11. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>50</b>
<b>12. Wyniki analizy.....</b>	<b>56</b>
12.1. Analiza ekonomiczna w grupie niemowląt z wczesną postacią LAL-D.....	56
12.1. Analiza ekonomiczna w grupie dzieci i dorosłych z późną postacią LAL-D.....	56
12.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	57
<b>13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....</b>	<b>59</b>
13.1. Analiza wartości skrajnych w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D .....	59

---

---

13.2. Analiza wartości skrajnych w grupie chorych z późną postacią LAL-D .....	63
<b>14. Probabilistyczna analiza wrażliwości.....</b>	<b>67</b>
<b>15. Walidacja modelu .....</b>	<b>70</b>
15.1. Walidacja wewnętrzna.....	70
15.2. Walidacja konwergencji.....	73
15.3. Walidacja zewnętrzna .....	73
<b>16. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>76</b>
<b>17. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>77</b>
<b>18. Dyskusja .....</b>	<b>78</b>
<b>19. Załączniki .....</b>	<b>81</b>
19.1. Analiza uzasadnienia ceny .....	81
19.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	81
19.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	81
19.2.2. Strategia wyszukiwania .....	82
19.2.3. Selekcja badań.....	83
19.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	85
19.3. Uzupełniający przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych z NAFLD / NASH .....	86
19.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	86
19.3.2. Strategia wyszukiwania .....	86
19.3.3. Selekcja badań.....	87

---

---

19.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	89
19.4. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	93
19.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	94
19.4.2. Strategia wyszukiwania .....	94
19.4.3. Selekcja badań.....	95
19.4.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	97
19.4.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	97
19.5. Analiza przeżycia dla chorych z wczesną postacią LAL-D.....	98
19.5.1. Kod programu R.....	101
19.6. Dane demograficzne .....	102
19.6.1. Rozkład płci w populacji docelowej.....	102
19.6.2. Masa ciała.....	102
19.7. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej .....	103
19.8. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej. 104	
19.9. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	105
<b>20. Spis tabel .....</b>	<b>108</b>
<b>21. Spis rysunków .....</b>	<b>112</b>
<b>22. Bibliografia.....</b>	<b>114</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
ALAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
b.d.	brak danych
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLN	polski złoty

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
LAL-D	ang. <i>lysosomal acid lipase deficiency</i> – niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy
WD	ang. <i>Wolman's disease</i> – choroba Wolmana
CESD	ang. <i>cholesteryl estrate storage disease</i> – choroba spichrzania estrów cholesterol
PKB	Produkt krajowy brutto
SEB	Sebelipaza alfa
NAFLD	ang. <i>non-alcoholic fatty liver disease</i> – niealkoholowe stłuszczenie wątroby
NASH	ang. <i>non-alcoholic steatohepatitis</i> – niealkoholowe zapalenie wątroby
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
USG	ultrasonografia
EKG	Echokardiografia
SVR	ang. <i>Sustained Viral Response</i> - trwała odpowiedź wirusologiczna



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce sebelipazy alfa (Kanuma®) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D<sup>1</sup>), który może mieć dwie postacie:
  - postać wczesna (dawniej nazywana chorobą Wolmana - WD<sup>2</sup>),
  - postać późna (zwana także chorobą spichrzania estrów cholesterolu - CESD<sup>3</sup>).

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Głównymi klinicznymi charakterystykami LAL-D jest wysoka śmiertelność oraz stłuszczenie wątroby. W przypadku postaci wczesnej LAL-D, którą rozpoznaje się u niemowląt (<6 miesięcy życia) mediana przeżycia w badaniach obserwacyjnych wynosi od 3 do 7 miesięcy a przeżycie jednego roku obserwuje się u kilku procent chorych. Postać późną LAL-D rozpoznaje się u dzieci lub dorosłych. Przeciętny wiek wystąpienia pierwszych objawów w badaniu ARISE wynosił 5-8 lat aczkolwiek w niektórych przypadkach LAL-D rozpoznaje się dopiero u nastolatków lub dorosłych (zakres wieku wystąpienia pierwszych objawów w badaniu ARISE od 0 do 42 lat). Postać późna LAL-D charakteryzuje się wolniejszą progresją choroby wątroby, w efekcie której zgon następuje w okolicach drugiej lub trzeciej dekady życia.

Na podstawie badania ankietowego stwierdzono, że w polskiej praktyce klinicznej brakuje skutecznych, finansowanych z budżetu publicznego opcji terapeutycznych i stosowane jest wyłącznie leczenie objawowe o nieudokumentowanej skuteczności. Stosowane obecnie leczenie nie może zostać uznane za satysfakcjonujące.

---

<sup>1</sup> ang. *lysosomal acid lipase deficiency*

<sup>2</sup> ang. *Wolman's disease*

<sup>3</sup> ang. *cholesteryl estrate storage disease*

---

Sebelipeza alfa jest pierwszą zarejestrowaną technologią medyczną celowaną w przyczynę choroby, czyli niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. W badaniach klinicznych zastosowanie sebelipazy alfa wiązało się ze znaczną poprawą osiąganych przez pacjentów wyników w ramach ocenianych punktów końcowych. Według najnowszych danych z badań LAL-CL03 oraz LAL-CL08 obejmujących pacjentów z wczesną postacią LAL-D niektórzy z obserwowanych pacjentów stosujących sebelipazę ukończyli już wiek 5 lat. Należy przy tym podkreślić, że w obu badaniach nie osiągnięto jeszcze mediany przeżycia co oznacza, że wyniki w zakresie długości życia tych chorych mają potencjał aby ulec poprawie. W badaniach obejmujących chorych z późną LAL-D wykazano, że leczenie sebelipazą alfa u znacznego odsetka chorych pozwala uzyskać redukcję i normalizację aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby. Zastosowanie terapii SEB umożliwia poprawę parametrów dotyczących oceny dyslipidemii tj. stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów. Znaczące zmniejszenie tych biomarkerów podczas leczenia wskazuje, że lek Kanuma® może mieć potencjalną wartość nie tylko w poprawie dyslipidemii u chorych z LAL-D, ale także może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych oraz ryzyko zwłóknienia wątroby i progresji do marskości wątroby u chorych z LAL-D.

Stosowanie sebelipazy alfa ma na celu wydłużenie czasu przeżycia całkowitego, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

## **METODYKA**

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie sebelipazę alfa porównano z komparatorem wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. leczeniem wspomagającym.

Ocenę opłacalności stosowania sebelipazy alfa względem powyższego komparatora przeprowadzono w dwóch grupach chorych obejmujących chorych z wczesną, szybko postępującą postacią LAL-D oraz późną, wolniej postępującą postacią LAL-D. Przyczyną rozdzielania analizy są znaczące różnice w przebiegu choroby, tempie progresji a także konstrukcji badań klinicznych stosowanych do oceny skuteczności leczenia w tych grupach pacjentów, która nakłada konieczność zastosowania różnych punktów końcowych. W obu analizach zastosowano technikę kosztów-użyteczności. Jej wynikiem jest inkrementalny

współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

Okoliczności art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, nie zachodzą ze względu na brak technologii medycznych refundowanych w analizowanym wskazaniu.

W celu przeprowadzenia analizy ekonomicznej wykorzystano dwa modele Markowa, z których jeden dotyczy leczenia chorych z wczesną, szybko postępującą postacią LAL-D a drugi późną, wolniej postępującą postacią LAL-D. Przyczynami rozdzielenia analiz są różnice w przebiegu obu postaci choroby, m.in.: w tempie progresji a także różnice w konstrukcji badań klinicznych stosowanych do oceny skuteczności leczenia w tych grupach pacjentów. Oba modele Markowa zostały dostarczone przez Wnioskodawcę i dostosowane do polskiej praktyki klinicznej. W modelach uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty hospitalizacji, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia i koszty innych zdarzeń związanych ze stanem zdrowia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) tożsamą z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w horyzoncie czasowym: 6-letnim w przypadku wczesnej postaci LAL-D oraz 100 letnim, w przypadku późnej postaci LAL-D.

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

## **WYNIKI**

### **Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D**



---

**Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D**

**PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

Sebelipaza alfa jest pierwszą terapią dedykowaną chorym na niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy. [REDACTED]

[REDACTED] Należy jednak zwrócić uwagę, że sebelipaza alfa jest lekiem sierocym stosowanym w rzadkiej chorobie. Stosowanie takiego samego progu opłacalności do chorób rzadkich jak do innych bardziej powszechnych schorzeń nie jest właściwe, ponieważ skutkowałoby to odmową prawa chorych w dostępie do leczenia.

Zastosowanie sebelipazy alfa związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. W leczeniu wczesnej postaci LAL-D zastosowanie sebelipazy alfa umożliwiło kilkunastokrotne wydłużenie mediany przeżycia chorych. W badaniu VITAL większość chorych dożyło wieku 59 miesięcy (przy czym wynik ten może ulec poprawie, gdyż pacjenci żyli na dzień odcięcia obserwacji) co stanowi wynik nieosiągalny przy zastosowaniu obecnie dostępnych technologii medycznych. W wariacie modelowania w horyzoncie dożywotnym chorzy z wczesną postacią LAL-D zyskują nawet 20 lat życia.

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

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce sebelipazy alfa (Kanuma®) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy.

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

Populacja:

- chorzy z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL-D<sup>4</sup>), który może mieć dwie postacie:
  - wczesna postać LAL-D (dawniej zwana chorobą Wolmana<sup>5</sup>)
  - późna postać LAL-D (zwana także, chorobą spichrzania estrów cholesterolu<sup>6</sup>)

Interwencja:

- sebelipaza alfa (SEB).

Komparator:

- leczenie wspomagające (BSC<sup>7</sup>).

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - lat życia (LY<sup>8</sup>),
  - lat życia skorygowanych o jakość (QALY<sup>9</sup>).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu LAL-D [*Analiza kliniczna*].

---

<sup>4</sup> ang. *lysosomal acid lipase deficiency*

<sup>5</sup> WD - ang. *Wolman's disease*

<sup>6</sup> CESD - ang. *cholesteryl estrate storage disease*

<sup>7</sup> ang. *best-supportive care*

<sup>8</sup> ang. *life years*

<sup>9</sup> Ang. *quality-adjusted life years*

---

---

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki badań, w których oceniano skuteczność stosowania sebelipazy alfa w leczeniu LAL-D. Ze względu na różnice w przebiegu wczesnej i późnej postaci choroby, wymagające także zmian w sposobie przeprowadzenia badań klinicznych i charakterze ocenianych w nich punktów końcowych w ramach analizy ekonomicznej wykonano dwie oceny opłacalności stosowania sebelipazy alfa: we leczeniu wczesnej postaci LAL-D oraz w leczeniu późnej postaci LAL-D.

W przypadku wczesnej postaci LAL-D ze względu na szybką śmiertelność (większość chorych umiera w ciągu pierwszego roku życia) możliwość przeprowadzenia badania randomizowanego porównującego analizowaną technologię z BSC jest ograniczona ze względów etycznych. W związku z tym skuteczność komparatora modelowano w oparciu o dane z badania naturalnego przebiegu choroby LAL-1-NH01<sup>10</sup>.

W przypadku późnej postaci LAL-D modelowanie przebiegu choroby oparto na modelach dotyczących niealkoholowego stłuszczenia wątroby ze względu na fakt, że postępująca choroba wątroby stanowi główną manifestację kliniczną obu schorzeń.

Za miarę korzyści zdrowotnych w obu analizach przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

---

<sup>10</sup> W badaniu tym pacjenci stosowali leczenie, które można zakwalifikować jako BSC.

---

---

### 3. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Należy zwrócić uwagę, że wszystkie koszty uwzględnione w modelu dla wczesnej postaci LAL-D ponoszone są w całości przez płatnika publicznego, natomiast w modelu dla późnej postaci LAL-D tylko w jednym stanie uwzględniono możliwość stosowania leków po przeszczepie wątroby, które są dostępne w ramach wykazu A1 z odpłatnością ryczałtową. Biorąc pod uwagę, że przeszczep wątroby stanowi ostatnią linię leczenia w tym modelu (patrz rozdział 8.1), wielkość kosztów leków stosowanych po przeszczepie wątroby będzie miała marginalny wpływ na analizę, a dodatkowo koszt ponoszony przez pacjenta stanowi tylko ułamek tych kosztów ze względu na objęcie leków odpłatnością ryczałtową. Na podstawie modelu oszacowano, że czas życia chorego spędzony po przeszczepie wątroby stanowi jedynie 1,1% horyzontu czasowego analizy, co potwierdza powyższe wnioski. W związku z powyższym przyjęto, że perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna są tożsame.

### 4. Horyzont czasowy

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

W modelu dla wczesnej postaci LAL-D uwzględniono horyzont 6 letni ze względu na fakt, dużej niepewności związanej z ekstrapolacją wyników poza horyzont badania. Horyzont 6-letni odpowiada długością najdłuższym okresem obserwacji z badań LAL-CL03 i LAL-CL08. Należy szczególnie podkreślić fakt, że niemowlęta z wczesną postacią LAL-D leczone za pomocą

---



dostępnych obecnie technologii najczęściej nie przeżywają jednego roku. Mediana wieku chorych w momencie śmierci w badaniu LAL-NH1-01 wyniosła 3,5 miesięcy. Horyzont 6-letni przekracza wielokrotnie dotychczasowe perspektywy długości życia. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont 100 letni.

W modelu dla późnej postaci LAL-D modelowanie przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym 100 lat, który przekracza wielokrotnie oczekiwaną długość życia chorych w analizowanym wskazaniu, gwarantując uwzględnienie wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów.

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

#### *LAL-D u dzieci i dorosłych*

Podwyższone poziomy transaminaz są markerami uszkodzenia komórek wątroby i są one często odnotowywane wśród chorych z LAL-D. Analiza skuteczności badanej interwencji wykazała, że w populacji dzieci i dorosłych z LAL-D leczenie sebelipazą alfa u znacznego odsetka chorych pozwala uzyskać **redukcję i normalizację aktywności parametrów oceny funkcjonowania wątroby** (m.in. AIAT, AspAT, GGT). W badaniu *ARISE* już w 20. tygodniu stosowania SEB normalizację aktywności AIAT odnotowano ogółem u około 31% chorych stosujących SEB (dla porównania w grupie kontrolnej jedynie u około 7% chorych, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej). Co więcej uzyskane wartości utrzymują się na stabilnym poziomie w miarę wydłużenia czasu trwania terapii SEB.

LAL-D wiąże się ze zwiększonym ryzykiem dyslipidemii, wynikającym z nagromadzenia biomarkerów lipidowych. **Zastosowanie terapii SEB umożliwia poprawę parametrów dotyczących oceny dyslipidemii** tj. istotnie statystycznie większą zmianę (obniżenie) stężenia cholesterolu LDL, cholesterolu nie-HDL i triglicerydów oraz większą zmianę (zwiększenie) stężenia cholesterolu HDL niż w przypadku zastosowania PLC+BSC. Wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii SEB obserwowano dalszą poprawę biomarkerów aterogenności. Lizosomalne estry cholesterolowe i triglicerydy wydają się być silnymi induktorami chorób sercowo-naczyniowych, dlatego też znaczące zmniejszenie tych biomarkerów podczas leczenia wskazuje, że lek Kanuma® może mieć potencjalną wartość nie



---

tylko w poprawie dyslipidemii u chorych z LAL-D, ale także **może zmniejszać ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.**

Lizosomalne estry cholesterolu i triglicerydy wydają się być także silnymi induktorami zwłóknienia wątroby, znaczące obniżenie poziomów aminotransferazy i innych markerów choroby wątroby wskazuje że **SEB może zmniejszać ryzyko zwłóknienia wątroby i progresji do marskości wątroby u chorych z LAL-D.** W badaniu *ARISE* u chorych kontynuujących stosowanie SEB, u których wykonano biopsję wątroby, w 52. tygodniu leczenia aż u 50% wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o  $\geq 2$  stopnie, a u 16,7% chorych wykazano zmniejszenie zaawansowania zwłóknienia wątroby o 1 stopień. W badaniu *LAL-CL06* na początku badania u 20 chorych stwierdzono zwłóknienie wątroby a u 8 marskość. Zwłóknienie wątroby w 24. miesiącu badania stwierdzono jedynie u 12 chorych, a marskość wątroby u 4 chorych. **Długotrwałe stosowanie SEB może więc umożliwić zatrzymanie lub odwrócenie procesu zwłóknienia wątroby.**

#### ***LAL-D u niemowląt z szybko postępującą chorobą***

Leczenie LAL-D w okresie niemowlęcym ma na celu poprawę przeżycia, gdyż szybko postępująca postać LAL-D u niemowląt jest chorobą zagrażającą życiu. Dane z obu badań włączonych do raportu wskazują na **bardzo dobre wyniki skuteczności sebelipazy alfa względem przeżycia niemowląt z szybko postępującą postacią LAL-D.** W badaniu *VITAL* około 56% chorych przeżyło aż do  $\geq 60$ . m.ż, **mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 5,2 (4,8; 5,6) lat**, natomiast w badaniu *LAL-CL08* odsetek chorych, którzy osiągnęli 36. miesiąc życia wynosił 75,0%, a mediana (zakres) wieku chorych którzy przeżyli wynosiła 3,2 (2,3; 3,4) lat. **Dla porównania w historycznej grupie kontrolnej z badania *LAL-1-NH01* żadne z 21 niemowląt nie dożyło do 8 m.ż.**

Niemowlęta z szybko postępującą prezentacją LAL-D często doświadczają poważnego **zaburzenia wchłaniania składników odżywczych i zaburzeń wzrostu, które są dwoma głównymi czynnikami przyczyniającymi się do przedwczesnej śmiertelności** w tej populacji. Wyniki przedstawione w raporcie wskazują iż terapia SEB wpływa na **znaczące zmniejszenie odsetka chorych spełniających kryteria niedożywienia** (tzn. zahamowania wzrostu, wyniszczenia lub niedowagi). Wykazano też korzystny wpływ SEB na parametry antropometryczne, w tym na WFA – kluczowy parametr oceny wzrostu u niemowląt. Podobnie jak w przypadku populacji dzieci i dorosłych, wykazano iż stosowanie SEB u niemowląt pozwala na obniżenie i normalizację parametrów oceny funkcjonowania wątroby (np. AIAT,

---

AspAT, bilirubiny i GGT) oraz poprawę parametrów oceny dyslipidemii (tj. stężenia triglicerydów i cholesterolu). Wykazano także korzystny wpływ sebelipazy alfa w odniesieniu do parametrów hematologicznych (osiągnięcie i utrzymanie TFNH, zwiększenie stężenia hemoglobiny czy normalizację liczby płytek krwi). Wyniki przedstawione w raporcie wskazują iż terapia SEB pozwala na zmniejszenie konieczności wykonywania transfuzji krwi (żaden z pięciu chorych w badaniu *VITAL* nie wymagał transfuzji krwi od momentu osiągnięcia wieku 1 roku i 11 miesięcy, natomiast w historycznej grupie kontrolnej z badania *LAL-1-NH01* transfuzje krwi wykonano u 62,9% chorych w badaniu). U niemowląt stosujących SEB odnotowano także obniżenie objętości wątroby i śledziony. Wykazano również korzystny wpływ SEB na zdolności adaptacyjne, ogólną motorykę, zdolności językowe i umiejętności osobiste i społeczne oceniane w teście przesiewowym Denver II.

**Należy podkreślić iż otrzymane wyniki były spójne we włączonych do raportu badaniach klinicznych, a w raporcie uwzględniono dane obejmujące wszystkie grupy wiekowe oraz podgrupy chorych będących na różnym etapie progresji choroby.**

## 5.2. Profil bezpieczeństwa

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania badanej interwencji i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że **profil bezpieczeństwa SEB jest akceptowalny**.

W analizowanych badaniach nie odnotowano przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych. Większość odnotowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych miała łagodne nasilenie. Odnotowane reakcje związane z wlewem najczęściej nie były ciężkie, miały łagodny stopień nasilenia i były możliwe do wyleczenia przez przerwanie infuzji, zmniejszenie szybkości infuzji, konwencjonalne leczenie przeciwgorączkowe i przeciwhistaminowe i/lub inne leczenie wspomagające. U dzieci i dorosłych częstość występowania ADA nie była duża – w czasie 20 tygodni leczenia w ramach fazy podwójnie zaślepionej badania *ARISE*  $\geq 1$  pozytywny wynik testu na obecność ADA odnotowano u 14,3% chorych stosujących SEB. Miana przeciwciał były na ogół niskie i nietrwałe, a obecność przeciwciała nie miało żadnego wpływu na zmienne wyników bezpieczeństwa czy skuteczności. W przypadku populacji niemowląt w badaniu *VITAL* przeciwciała przeciwko lekowi w teście ELISA odnotowano u 66,7% chorych (w tym u 2 chorych wykazano występowanie przeciwciał neutralizujących). W związku z obecnością neutralizujących przeciwciał u 1 chorego zwiększono dawkę SEB do 5 mg/kg (zgodnie z definicją z protokołu badania). U pozostałych 3 chorych z potwierdzoną

---

obecnością ADA nie wykazano jednak utraty odpowiedzi na leczenie w związku z powstaniem przeciwciał.

## 6. Technika analityczna

W analizie ekonomicznej wykorzystano technikę analityczną **kosztów-użyteczności** (CUA), z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Okoliczności art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, nie zachodzą ze względu na brak technologii medycznych objętych refundacją w analizowanym wskazaniu.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 51 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **155 514 PLN**.

## 7. Modelowanie w grupie niemowląt

W celu porównania opłacalności stosowania SEB vs BSC w leczeniu LAL-D występującego u niemowląt wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Opis modelowania przedstawiony poniżej bazuje na dokumencie technicznym

---

dostarczonym przez Wnioskodawcę. Zmiany w stosunku do oryginalnego opisu wynikają z dostosowania modelu do polskich warunków.

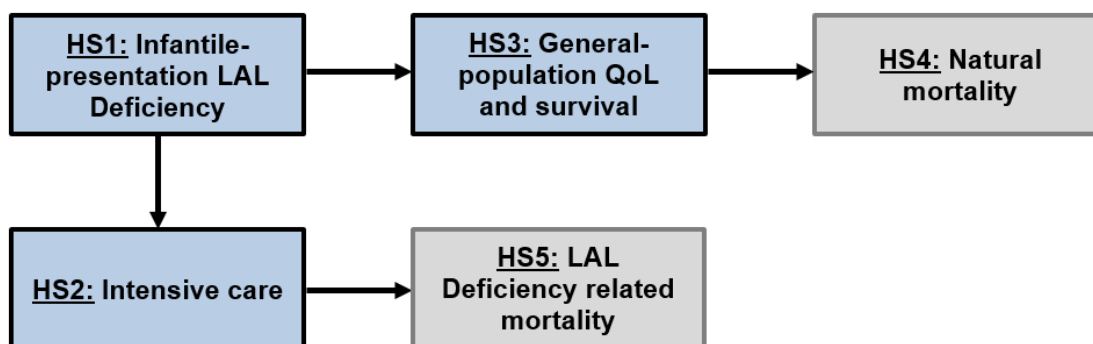
Naturalny przebieg choroby u osób z wczesną postacią LAL-D charakteryzuje się nieuniknionym ryzykiem zgonu w ciągu pierwszego roku życia. W badaniu LAL-1-NH01 (publikacja *Jones 2015*) mediana wieku w momencie zgonu wyniosła 3,7 miesiąca a oszacowane prawdopodobieństwo dożycia wieku 12 miesięcy wyniosło 11,4%. Należy zwrócić uwagę, że wyniki te obejmują chorych, którzy otrzymali takie leczenie jak przeszczep komórek hematopoetycznych i/lub przeszczep wątroby. W przypadku chorych, którzy leczeni byli wyłącznie za pomocą BSC mediana wieku w momencie zgonu wyniosła 3 miesiące a prawdopodobieństwo dożycia wieku 12 miesięcy wyniosło 3,8%. Wyniki te pokazują, że skuteczność nawet najbardziej zaawansowanych obecnie dostępnych opcji terapeutycznych jest znacznie ograniczona.

## 7.1. Struktura modelu

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Liczbę pacjentów w poszczególnych stanach określono za pomocą techniki pola pod krzywą.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku poniżej:

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu dla wczesnej postaci LAL-D**



Model ekonomiczny dla wczesnej postaci LAL-D składa się z dwóch alternatywnych ścieżek, które reprezentują przebieg choroby przy zastosowaniu obecnie dostępnych technologii medycznych oraz oczekiwany przebieg choroby, którego osiągnięcie może być możliwe dzięki zastosowaniu sebelipazy alfa. W związku z powyższym w modelu ekonomicznym uwzględniono 5 stanów zdrowia:

- HS1 – rozpoznanie wczesnej postaci LAL-D
- HS2 – hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki
- HS3 – przeżycie odpowiadające populacji generalnej
- HS4 – zgon niezwiązany z LAL-D
- HS5 – zgon związany z LAL-D

Stan HS1 reprezentuje początkowy stan, w którym rozpoznawani są pacjenci z LAL-D. Przeżycie całkowite w tym stanie jest modelowane w oparciu o dane z badań klinicznych i badań dotyczących naturalnego przebiegu LAL-D.

Stan HS2 reprezentuje progresję LAL-D i leczenie terminalnej postaci choroby. Przejście do stanu HS2 jest możliwe tylko ze stanu HS1. W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy z wczesną postacią LAL-D przechodzą do tego stanu na 1 miesiąc przed śmiercią. Długość pobytu w stanie HS2 wybrano arbitralnie. Jest to jednak prawdopodobna wartość biorąc pod uwagę medianę przeżycia chorych z wczesną postacią LAL-D (3,5 miesiący, patrz *Jones 2015*) oraz [REDACTED]

[REDACTED]<sup>11</sup>

Stan HS3 reprezentuje poprawę stanu zdrowia chorego w związku z długotrwałą skuteczną terapią. Chorzy przechodzą do tego stanu automatycznie po przeżyciu 24 miesięcy życia. W publikacji *Jones 2017* podano, że po 24 miesiącach pacjentów oceniono za pomocą skali Denver<sup>12</sup> i uzyskano prawidłowe wyniki w trzech spośród czterech kategorii. Podano także, że najstarsze z dzieci w wieku 3 lat zaczęło uczęszczać do przedszkola bez żadnych widocznych ograniczeń w stosunku do rówieśników.

Pozostałe stany (HS4 i HS5) reprezentują zgon pacjenta.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku wczesnej postaci LAL-D dla ramienia BSC nie istnieją żadne długookresowe dane, wykraczające istotnie poza pierwszy rok życia, ze względu na nieuniknioną śmiertelność niemowląt. Natomiast w badaniach VITAL i LAL-CL08 (patrz poster

<sup>11</sup> [REDACTED]

<sup>12</sup> powszechnie używany test przesiewowy wykorzystywany do wyszukiwania zaburzeń na tle rozwoju psychoruchowego u dzieci w wieku przedszkolnym.

Vijay 2019) liczących odpowiednio 9 chorych i 10 chorych, w których stosowano sebelipazę alfa mediana wieku żyjących pacjentów wyniosła 5,2 lat oraz 3,2 lata. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w obu badaniach w momencie odcięcia przy życiu pozostawała ponad połowa pacjentów, co oznacza, że wyniki te mogą jeszcze ulec poprawie. Należy podkreślić, że przeżycie ponad 5 lat przez dziecko z wczesną postacią LAL-D jest wynikiem niemożliwym do osiągnięcia przy zastosowaniu obecnie dostępnych technologii medycznych. Ten wynik dobitnie świadczy o wysokiej i niepodważalnej skuteczności sebelipazy alfa i potencjale jaki wnosi ona do ratowania życia niemowląt z LAL-D.

## **7.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu**

### **7.1.1. Prawdopodobieństwo zgonu w związku z LAL-D**

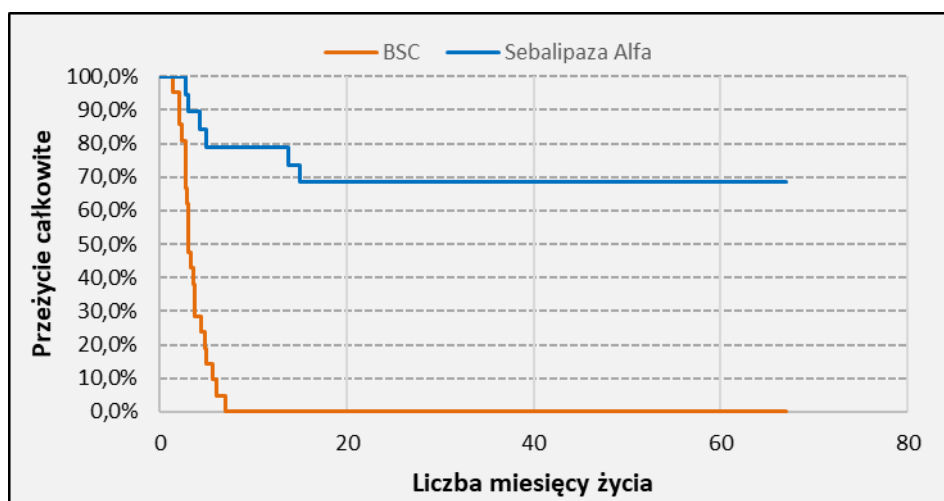
Chorzy znajdujący się w stanie HS1 narażeni są na zgon wynikający z LAL-D. Prawdopodobieństwo zgonu związane z LAL-D modelowano na podstawie danych jednostkowych z badania LAL-1-NH01<sup>13</sup>, które otrzymano wraz z modelem od Wnioskodawcy oraz danych z badań LAL-CL03 (VITAL) oraz LAL-CL08, które znajdują się w posterze Vijay 2019. Na podstawie danych jednostkowych wykonano analizę techniką Kaplana-Meiera oraz dopasowano funkcje parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa: wykładniczego, Weibulla, log-normalnego oraz Gompertza. W wyniku przeprowadzonej analizy stwierdzono, że hazard w grupie pacjentów leczonych sebelipazą alfa znacznie poprawia się w ciągu drugiego roku leczenia, w związku z czym parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa, z wyjątkiem rozkładu Gompertza dają wyniki znacznie odbiegające od obserwowanych. W związku z powyższym w wariancie podstawowym uwzględniono krzywe przeżycia całkowitego oszacowane techniką Kaplana-Meiera, natomiast parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Szczegółowo analizę opisano w rozdziale 19.5. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe przeżycia całkowitego oszacowane techniką Kaplana-Meiera.

---

<sup>13</sup> Zbiorcze wyniki dla wyselekcjonowanej podgrupy pacjentów pasujących pod kątem danych demograficznych do omawianej populacji znajdują się w publikacji Jones 2017

---

**Rysunek 2.**  
**Czas przeżycia całkowitego w chorych na LAL-D**



Jak wynika z rysunku powyżej, w ramieniu SEB nie zaobserwowano żadnego zgonu po 15 miesiącach w badaniu. W związku z powyższym w analizie przyjęto, że od 24 miesiąca życia chorzy przechodzą do stanu HS3 – przeżycie w populacji generalnej.

### 7.1.2. Prawdopodobieństwo przeżycia w populacji generalnej

Chorzy znajdujący się w stanie HS3 mają ryzyko zgonu odpowiadające ryzyku zgonu w populacji generalnej. Prawdopodobieństwa zgonu zaczerpnięto z danych Głównego Urzędu Statystycznego. Szczegółowe informacje dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej przedstawiono w rozdziale 19.7.

### 7.1.3. Jakość życia w modelu dla niemowląt

W przypadku niemowląt nie jest możliwe przeprowadzenie badań oceniających ich jakość życia. Niemniej jednak badania przeprowadzone na grupie niemowląt z wczesną postacią LAL-D zademonstrowały zdolność terapii z zastosowaniem sebelipazy alfa do wydłużenia oczekiwanej długości życia poza okres niemowlęctwa. W badaniu LAL-CL03 niektóre z dzieci stosujących sebelipazę alfa dożyły wieku 5 lat [Vijay 2019] i wyniki te mogą jeszcze ulec poprawie. W związku z powyższym do oceny krótkookresowej opłacalności stosowania leku właściwa jest technika kosztów-efektywności, w której za miarę efektów zdrowotnych przyjęto liczbę lat życia. Natomiast w celu urealnienia efektów zdrowotnych ujawniających się w długim okresie pomiar liczby lat życia skorygowano przy użyciu wag odpowiadających użyteczności osób w populacji generalnej Polski. Użyteczności oszacowane przy użyciu instrumentu EQ-



5D zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2017*. Podejście takie jest konserwatywne, w stosunku do analizy kosztów efektywności, gdyż oszacowana liczba lat życia skorygowana o jakość w tym przypadku będzie mniejsza niż liczba lat życia bez korekty. W tabeli poniżej przedstawiono dane z publikacji *Golicki 2017* wykorzystane w analizie:

**Tabela 1.**  
**Użyteczności EQ-5D w populacji generalnej**

Wiek	Średnia	25-ty percentyl	(SE)
0-17	0,982*	0,952**	b.d.
18-24	0,963	0,933	0,003
25-34	0,953	0,915	0,003
35-44	0,938	0,887	0,003
45-54	0,898	0,873	0,006
55-64	0,856	0,816	0,005
65-74	0,813	0,755	0,008
75+	0,723	0,598	0,011

\*oszacowano jako średnią arytmetyczną z wartości 1 (oznaczającej pełne zdrowie) oraz wartości odpowiadającej kohorcie 18-24 latków.

\*\*oszacowano dodając do 25-tego percentyla dla 18-24 latków różnicę pomiędzy wartością EQ-5D dla 0-17 latków a 18-24 latków z kolumny „Średnia”.

## 8. Modelowanie w grupie dzieci i dorosłych

W celu porównania opłacalności stosowania SEB vs BSC w leczeniu LAL-D występującego u dzieci i dorosłych wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Opis modelowania przedstawiony poniżej bazuje na dokumencie technicznym dostarczonej przez Wnioskodawcę. Zmiany w stosunku do oryginalnego opisu wynikają z dostosowania modelu do polskich warunków.

Niedobór LAL jest związany z dużą liczbą ciężkich powikłań żołądkowo-jelitowych, wątrobowych i sercowo-naczyniowych [UPRP]. Biorąc pod uwagę, jedną z pierwszych i dominujących manifestacji choroby jest wystąpienie zaburzeń funkcjonowania wątroby w modelu skupiono się na hepatologicznym aspekcie LAL-D. W przebiegu choroby uwzględniono progresję włóknienia wątroby do skompensowanej marskości wątroby, zdekompensowanej marskości wątroby oraz nowotworu wątroby a także potencjalnie możliwość wykonania przeszczepu wątroby.

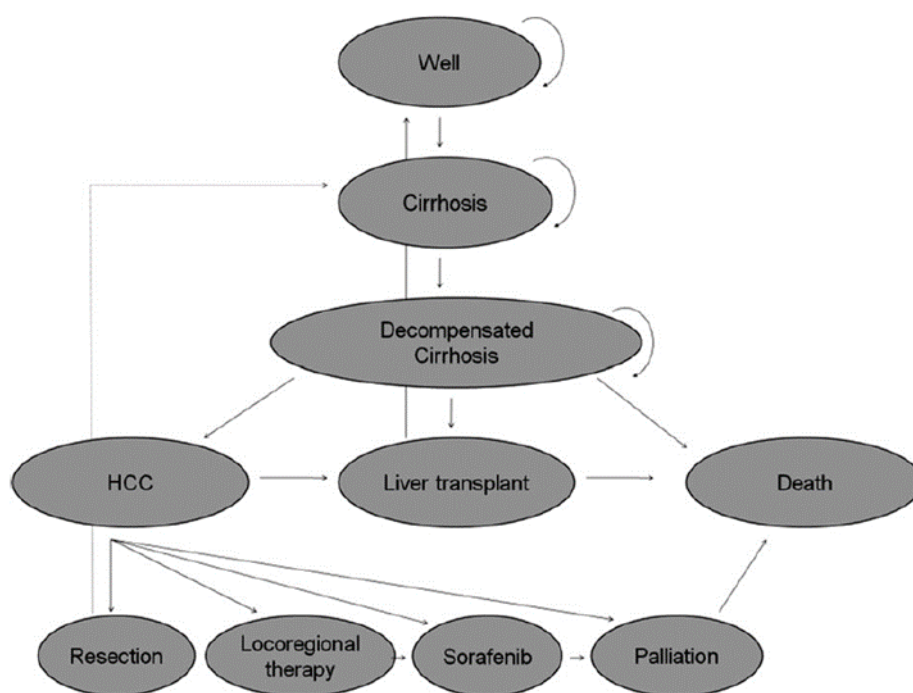
LAL-D jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, w związku z czym progresja choroby wątroby rozpoczyna się we wczesnym okresie życia chorego i jej kliniczne manifestacje obserwowane są już w dzieciństwie. To odróżnia przebieg LAL-D od innych, częściej występujących chorób



wątroby spowodowanych infekcją wirusową (np. wirusowego zapalenia wątroby A-E) lub czynników środowiskowych (np. spożycia alkoholu). Uznano zatem, że właściwym analogiem do modelowania przebiegu choroby będzie niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD)<sup>14</sup>, które obejmuje odkładanie się tłuszczu w tkankach wątroby z przyczyn innych niż nadużywanie alkoholu lub jego progresywna forma niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH)<sup>15</sup>.

Struktura modelu przebiegu NASH jest przedstawiona m.in. w trzech analizach ekonomicznych: *Mahady 2012*, *Zhang 2015* oraz *Younossi 2016*.

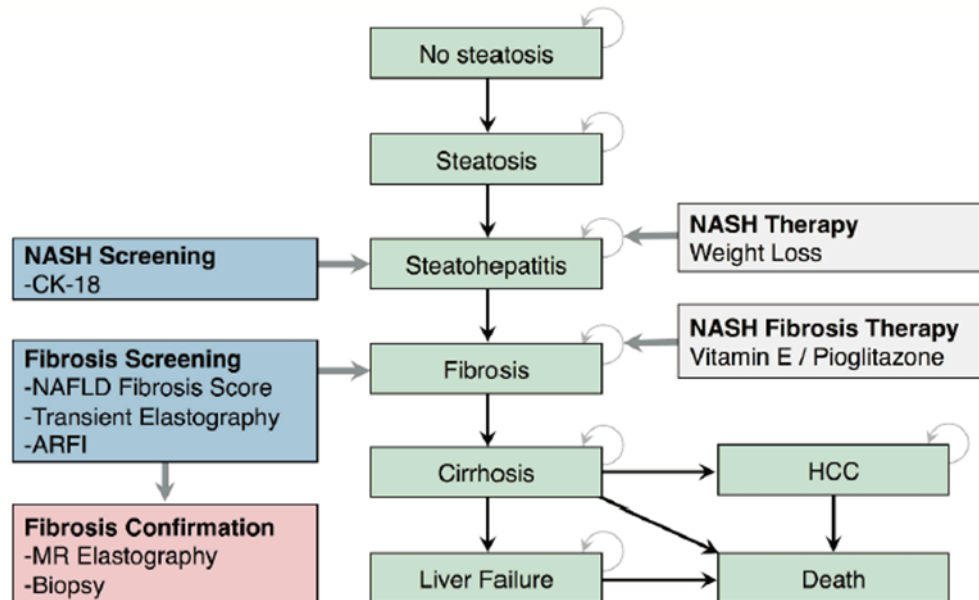
**Rysunek 3.**  
**Struktura modelu NASH w *Mahady 2012***



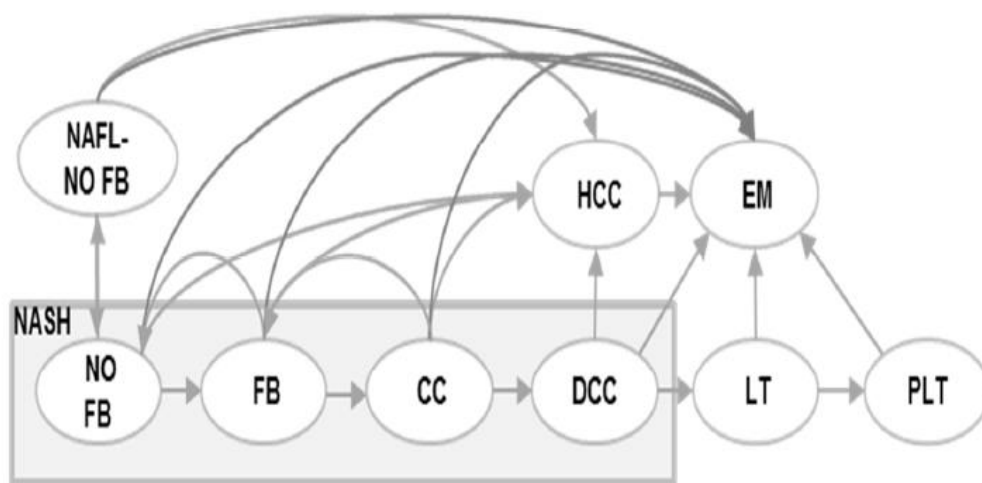
<sup>14</sup> ang. *non-alcoholic fatty liver disease*

<sup>15</sup> ang. *non-alcoholic steatohepatitis*

**Rysunek 4.**  
**Struktura modelu NASH w Zhang 2015**



**Rysunek 5.**  
**Struktura modelu NASH w Younossi 2016**



NAFL: non-alcoholic fatty liver; FB, fibrosis; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; CC, compensated cirrhosis; DCC, decompensated cirrhosis; HCC, hepatocellular carcinoma; EM, extra mortality; LT, liver transplant

W zaprezentowanych powyżej strukturach modeli zwłóknienie wątroby jest odzwierciedlone za pomocą odrębnego stanu zdrowia, niemniej jednak poszczególne stopnie zwłóknienia (np. w skali METAVIR: F0-F4) nie są rozróżniane. Stopnie zwłóknienia wątroby stanowią istotny predyktor progresji do bardziej poważnych stanów chorobowych. Zwłóknienie choroby stanowi

jedyną cechą histologiczną NAFLD/NASH związaną z długookresowymi wynikami [Angulo 2015, Calzadilla 2016]. W szczególności w publikacji Angulo 2015 bazując na wynikach długoterminowego badania 619 chorych z NAFLD w latach 1975-2005 w Stanach Zjednoczonych, Europie i Tajlandii (mediana obserwacji 12,6 lat) stwierdzono, że tylko stopień zwłóknienia i żadna inna cecha histologiczna stłuszczeniowego zapalenia wątroby był związany z długookresową śmiertelnością całkowitą, przeszczepami wątroby oraz wydarzeniami związanymi z wątrobą.

W związku z powyższym uwzględnienie poszczególnych stopni zwłóknienia wątroby jest szczególnie istotne w celu odzwierciedlenia efektu zdrowotnego SEB. W badaniu *ARISE* w grupie 12 chorych w ramieniu SEB, dla których dysponowano danymi z biopsji na początku okresu obserwacji oraz po 52 tygodniach u 8 chorych (67%) wystąpiła regresja zwłóknienia wątroby o co najmniej 1 punkt w skali ISHAK oraz u 6 (50%) wystąpiła regresja zwłóknienia o co najmniej 2 punkty.

## 8.1. Struktura modelu

Model wykonano w dożywotnym horyzoncie czasowym. Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

W modelu uwzględniono łącznie dziewięć stanów:

1. Zwłóknienie wątroby w skali METAVIR:
  - F0
  - F1
  - F2
  - F3
2. Zaawansowane stany choroby wątroby
  - Skomensowana marskość wątroby (F4 w skali METAVIR)
  - Zdekompensowana marskość wątroby (DCC<sup>16</sup>)
  - Rak wątrobokomórkowy (HCC)
  - Przeszczep wątroby (LT<sup>17</sup>)

---

<sup>16</sup> ang. *decompensated cirrhosis*

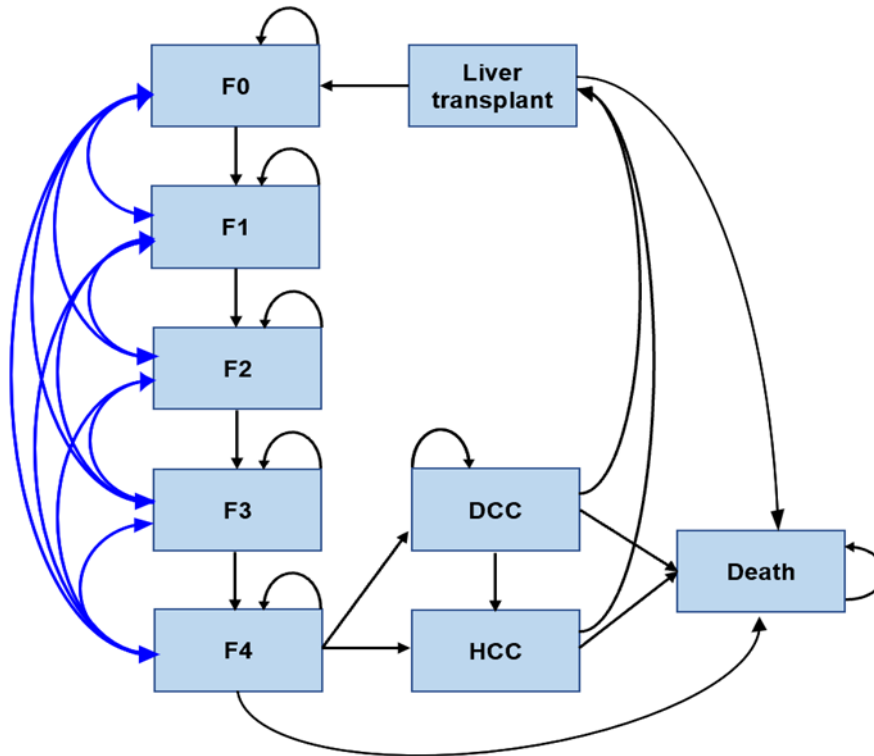
<sup>17</sup> ang. *liver transplant*

---

### 3. ZGON (ang. *Death*).

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 6.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w rocznych cyklach (roczną długość cyklu stosowano w modelach przebiegu NASH). Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Wiek początkowy oszacowano w oparciu o dane z badania *Bernstein 2013* (największego pod względem próby badania naturalnego przebiegu choroby), w którym podano że przeciętny wiek wystąpienia pierwszych objawów choroby jest równy 5 lat oraz danych z publikacji *Burton 2015*, na podstawie których oszacowano, że czas pomiędzy wiekiem wystąpienia objawów choroby a wiekiem diagnozy wynosi przeciętnie 6 lat (tj. 15,2 – 9 w ). Sumując te wartości

oszacowano, że wiek początkowy wynosi 11 lat. W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany wieku wystąpienia pierwszych objawów oraz wieku rozpoczęcia leczenia.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 11.

Przejście do stanu ZGON może nastąpić z przyczyn związanych z chorobą i jest wówczas modelowane za pomocą macierzy przejścia, której sposób wyznaczenia opisano w rozdziale 8.2. Prawdopodobieństwo zgonu związanego z chorobą jest uzależnione od stanu, w którym chory się znajduje. Ponadto w modelu uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych z chorobą, które odpowiada prawdopodobieństwu zgonu w populacji generalnej. Prawdopodobieństwo to jest zależne od wieku. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej opisano w rozdziale 19.6.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## 8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

### 8.2.1. Zwłóknienie wątroby

Zwłóknienie wątroby modelowano najpierw wyprowadzając wzór na macierz przejścia dla ramienia BSC. Założono, że prawdopodobieństwo progresji zwłóknienia o 1 stopień w skali METAVIR jest stałe. W tabeli poniżej przedstawiono ogólną postać macierzy przejścia.

**Tabela 2.**  
**Ogólna postać macierzy przejścia pomiędzy poszczególnymi stopniami zwłóknienia wątroby**

		Rok t+1				
		F0	F1	F2	F3	F4
Rok t	F0	(1-p)	p			
	F1		(1-p)	p		
	F2			(1-p)	p	
	F3				(1-p)	p
	F4					100,0%

Prawdopodobieństwo progresji zwłóknienia wątroby o 1 w skali METAVIR (p) wyznaczono na podstawie danych z badania ARISE (LAL-CL02) oraz *Bernstein 2013* i *Burton 2015*. W tym celu najpierw wyznaczono wskaźnik natężenia progresji zwłóknienia (FPR – ang. *fibrosis progression rate*), który informuje o ile przeciętnie stopni na rok wzrasta wynik METAVIR i jest wyznaczony przez iloraz przyrostu liczby stopni w skali METAVIR poprzez liczbę lat pomiędzy dwiema biopsjami.

Do oszacowania FPR wykorzystano dane z 3 źródeł:

- Badania ARISE (LAL-CL02), w którym dysponowano wynikami biopsji dla 32 pacjentów. Wyniki biopsji były mierzone przy pomocy skali Ishak, w związku z czym najpierw wymagały przetransponowania do skali METAVIR.
- Publikacji Bernstein 2013, w której przedstawiono wyniki biopsji 42 chorych z CESD (patrz Tabela 3 w publikacji Bernstein 2013, kolumna „Liver/Tissue pathology”).
- Badania Burton 2015, w której przedstawiono historię medyczną 31 chorych na LAL-D, w tym informacje na temat biopsji.

Aby oszacować FPR potrzebne są dwa punkty czasowe, aby wyznaczyć przyrost zwłóknienia w przedziale czasu pomiędzy biopsjami. W powyższych źródłach wiek i stan zwłóknienia wątroby (w oparciu o biopsję) jest dostępny tylko w jednym punkcie w czasie. W związku z tym założono, że chorzy rodzą się ze stanem zwłóknienia F0 i oszacowano FPR jako iloraz liczby stopni w skali METAVIR w momencie wykonania biopsji oraz wieku chorego w momencie wykonania biopsji. Podejście takie jest konserwatywne, gdyż czas do wykonania biopsji jest zmaksymalizowany, w związku z czym oszacowanie FPR w ramieniu komparatora jest najniższe. W tabeli poniżej przedstawiono FPR z poszczególnych źródeł.

**Tabela 3.**  
**FPR z poszczególnych źródeł**

Źródło	FPR (od F0 w chwili narodzin)	N	SD	SE
ARISE (LAL-CL02)	0,21	32	0,20	0,03
Bernstein 2013	0,12	42	0,24	0,04
Burton 2015	0,26	31	0,31	0,06
Ogółem	0,19	105	0,26	0,03

Prawdopodobieństwo progresji na rok oszacowano ze wzoru:

$$p = 1 - e^{-FPR}$$

---

Wynik obliczeń wprowadzono do macierzy przejścia dla stanów zwłóknienia wątroby (patrz Tabela 2)

### **8.2.2. Zaawansowane stany choroby wątroby**

Zaawansowane stany choroby wątroby obejmują skompensowaną marskość wątroby, zdekompensowaną marskość wątroby, nowotwór wątrobokomórkowy oraz przeszczep wątroby. Przejście ze stanu zwłóknienia do choroby zaawansowanej możliwe jest tylko ze stanu zwłóknienia F4 w skali METAVIR. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie prawdopodobieństw przejścia do stanów zaawansowanej choroby z publikacji: *Mahady 2012*, *Zhang 2015* oraz *Younossi 2016*.

**Tabela 4.**  
**Prawdopodobieństwa przejścia w ramach zaawansowanej choroby wątroby (cykl roczny)**

Przejścia pomiędzy stanami	Mahady et al. (2012)		Zhang et al. (2015)		Younossi et al. (2016)		Wybrane	
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI
<b>Ze stanu F3</b>								
do DCC	0.013	(0.01, 0.11)	b.d.		b.d.		Nie modelowano	
do HCC	0.004	NR	b.d.		b.d.			
do stanu ZGON	0.004	(0.00, 0.02)	b.d.		b.d.			
<b>Ze stanu F4</b>								
do DCC	0.063	(0.04, 0.17)	0.060	(0.04, 0.16)	0.039	(0.03, 0.05)	0.063	(0.04, 0.17)
do HCC	0.032	(0.01, 0.05)	0.029	(0.02, 0.08)	0.026	(0.01, 0.04)	0.032	(0.01, 0.05)
do stanu ZGON	0.042	(0.02, 0.04)	0.034	(0.02, 0.05)	n.d.		0.042	(0.02, 0.04)
<b>Ze stanu DCC</b>								
do HCC	0.030	(0.01, 0.05)	n.d.		b.d.		0.030	(0.01, 0.05)
do LT	0.050	(0.05, 0.25)	0.050	(0.05, 0.25)	0.031	(0.03, 0.23)	0.050	(0.05, 0.25)
do stanu ZGON	0.160	(0.15, 0.38)	0.160	(0.15, 0.38)	0.129	(0.10, 0.20)	0.160	(0.15, 0.38)
<b>Ze stanu HCC</b>								
do LT	0.200	(0.10, 0.30)	0.050	(0.05, 0.25)	0.031	(0.03, 0.23)	Dopełnienie do śmiertelności	
do stanu ZGON	b.d.		0.520	(0.47, 0.58)	0.620	(0.50, 0.70)	0.620	(0.50, 0.70)
<b>Ze stanu LT</b>								
Prawdopodobieństwo przeżycia	0.880	(0.78, 0.99)	b.d.		b.d.		0.880	(0.78, 0.99)

**Uwagi:**

n.d. – nie dotyczy – w strukturze modelu w danej publikacji nie uwzględniono możliwości przejścia pomiędzy określonymi stanami

b.d. – brak danych, w publikacji nie podano informacji



W kolumnie „wybrane” w tabeli powyżej, przedstawiono przyjęte na podstawie źródeł literaturowych założenia uwzględnione w analizie. Uzasadnienie wyboru przedstawiono poniżej:

- Przejście ze stanu zwłóknienia F3 do zaawansowanych stanów choroby wątroby (DCC, HCC i ZGON) modelowano tylko w jednym źródle [Mahady 2012]. Biorąc pod uwagę, że w badaniu *Angulo 2015* stwierdzono, że ryzyko względne przeszczepu wątroby u pacjentów z F3 jest statystycznie istotnie niższe niż u pacjentów z F4 ale nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy F3 a F1 ani F2 przyjęto, żeby nie modelować przejść ze F3 do stanów zaawansowanych. Podejście to jest spójne z dwoma pozostałymi źródłami [Zhang 2015, Younossi2016]
- W publikacji *Zhang 2015* nie modelowano możliwości przejścia z DCC do HCC pomimo, że uwzględniono możliwość przejścia z F4 do HCC. Przyczyny takiego rozwiązania nie są oczywiste, biorąc pod uwagę, że marskość wątroby jest ważnym czynnikiem ryzyka w wystąpieniu raka wątroby. W związku z tym wybrano prawdopodobieństwa przejścia z publikacji *Mahady 2012*.
- W publikacji *Zhang 2015* zastosowano zmienne prawdopodobieństwo zgonu w stanie HCC w pierwszym roku (0,52) oraz w kolejnych (0,068). Rozwiązanie takie nie pasuje do struktury niniejszego modelu. W związku z tym w modelu wykorzystano prawdopodobieństwo z publikacji *Younossi 2016*.
- Spośród trzech publikacji tylko *Mahady 2012* podaje prawdopodobieństwo przeżycia po przeszczepie wątroby. W związku z tym wykorzystano prawdopodobieństwo z tej publikacji.

### 8.2.3. Modelowanie efektów zdrowotnych sebelipazy alfa

W analizie przyjęto, że stosowanie sebelipazy alfa będzie mieć wpływ na prawdopodobieństwo przejścia w pierwszej części modelu: zwłóknieniu wątroby natomiast prawdopodobieństwo przejścia do oraz w ramach zaawansowanych stanów choroby wątroby nie ulegną zmianie.



**Tabela 5.**  
**Zestawienie wyników biopsji z rozpoczęcia leczenia oraz po jednym roku mierzone w skali METAVIR dla 39 chorych**

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

Prawdopodobieństwo przejścia oszacowano dzieląc liczbę przejść do danego stanu przez liczbę pacjentów w danym stanie na początku badania.

**Tabela 6.**  
**Oszacowanie macierzy przejścia dla stanów zwłóknienia wątroby w ramieniu SEB**

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

#### 8.2.4. Macierze przejścia

Łącząc macierz przejścia dla stanów zwłóknienia wątroby w ramieniu BSC z macierzą przejścia dla zaawansowanych stanów choroby wątroby uzyskano pełną macierz przejścia w ramieniu BSC. Macierz przejścia w ramieniu SEB oszacowano analogicznie. W tabelach poniżej przedstawiono macierze przejścia wykorzystane w analizie:

**Tabela 7.**  
**Macierz przejścia w ramieniu BSC**

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

**Tabela 8.**  
**Macierz przejścia w ramieniu SEB**

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

### 8.3. Jakość życia w modelu dla dzieci i dorosłych

W ramach przeglądu badań do oceny jakości życia nie odnaleziono żadnych badań, w których byłyby podane oszacowania jakichkolwiek miar jakości życia u chorych z LAL-D. Wynika to z faktu, że LAL-D jest chorobą rzadką manifestującą się głównie w niemowlęctwie i dzieciństwie. W efekcie nie jest możliwe zastosowanie w modelu użyteczności z żadnej wcześniejszej analizy ekonomicznej.

Użyteczność w stanach zdrowia oszacowano przy założeniu, że stanowi ona złożenie użyteczności zależnej od wieku oraz obniżki użyteczności wynikającej ze stanu zdrowia. W analizie rozpatrzono dwa sposoby złożenia obu parametrów: addytywny i multiplikatywny. Oszacowanie użyteczności przy zastosowaniu modelu addytywnego jest równe sumie użyteczności zależnej od wieku oraz obniżki, tj.:

$$u_{w,S} = u_w - \Delta u_S$$

Oszacowanie użyteczności przy zastosowaniu modelu multiplikatywnego jest równe iloczynowi użyteczności zależnej od wieku oraz dopełnieniu obniżki do jedności, tj.:

$$u_{w,S} = u_w(1 - \Delta u_S)$$

Użyteczność zależną od wieku w oryginalnej wersji modelu zaczerpnięto z populacji generalnej dla Wielkiej Brytanii. W ramach dostosowania analizy do warunków polskich użyteczność zależną od wieku zaczerpnięto z publikacji *Golicki 2015*. Ze względu na fakt, że w publikacji tej, najmłodszą grupą dla której podano oszacowania użyteczności są 18-24 latkowie to średnią użyteczność dla osób w wieku 0-17 lat wyznaczono jako średnią z pełnego zdrowia oraz wartości odpowiadającej 18-24 latkom. Przeciętne wartości użyteczności w populacji generalnej.

**Tabela 9.**  
**Użyteczności w populacji generalnej**

Wiek	0-17	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+
Użyteczność	0,982	0,963	0,953	0,939	0,898	0,856	0,813	0,723

Aby zachować spójność z modelowaniem przebiegu choroby w oparciu o przebieg NAFLD/NASH podjęto decyzję aby oszacowania obniżek użyteczności zaczerpnąć z badań przeprowadzonych w populacjach dotkniętych tymi chorobami. Należy jednak zwrócić uwagę, że w LAL-D jest chorobą genetyczną, której progresja zazwyczaj rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie, czym różni się od innych częściej występujących chorób wątroby spowodowanych infekcją wirusową lub czynnikami środowiskowymi, których początek następuje w późniejszym okresie życia i może być skorelowany z innymi niż wiek, czynnikami które istotnie odbiegają od profilu chorego na LAL-D. W związku z tym uwzględniając dane z badań dla innych wskazań w ocenie LAL-D należy rozważyć systematyczne różnice w charakterystykach populacji referencyjnej i ocenianej, które mogą mieć wpływ na oszacowania jakości życia związanej ze zdrowiem.

W celu zidentyfikowania użyteczności dla modelowanych stanów zdrowia posłużono się wynikami opublikowanego przeglądu systematycznego w publikacji *Crossan 2015*. Użyteczności dla wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) oraz NAFLD przedstawiono w tabeli poniżej (należy zwrócić uwagę, że w *Crossan 2015* użyteczności dla NAFLD podano w oparciu o publikację *Mahady 2012*):

**Tabela 10.**  
**Użyteczności w stanach zdrowia dla przebiegu choroby wątroby (Crossan 2015)**

Stan wątroby	WZW-C (Crossan 2015)		NAFLD (Mahady 2012)	
	średnia	SE	Średnia	SE
Łagodne zwłóknienie (F0-F1)	0.77	0.035	NR	NR
Umiarkowane zwłóknienie (F2-F3)	0.66	0.018	NR	NR
F3-F4	NR	NR	0.92	(0.65-0.95)
F4/CC	0.55	0.032	0.82	(0.65-0.89)
DCC	0.49	0.056	0.6	(0.46-0.81)
HCC	0.49	0.056	0.73	(0.50-0.80)
LT	0.51	0.053	0.69	(0.62-0.86)

W publikacji *Crossan 2015* zidentyfikowano trzy badania dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem w NAFLD. Publikacja *Mahady 2012* jest jedyną spośród tych trzech, w której przedstawiono użyteczności stanów zdrowia, które można wykorzystać w modelu ekonomicznym.

W celu oceny zasadności zastosowania użyteczności podanych w publikacjach *Crossan 2015* i *Mahady 2012* do populacji LAL-D wzięto pod uwagę, że:

- z informacji podanych w publikacji *David 2009* wynika, że wpływ marskości wątroby na jakość życia może być ograniczony do momentu osiągnięcia stopnia zwłóknienia F4 w skali METAVIR czyli skompensowanej marskości. Z zaprezentowanego w publikacji wykresu wynika, że jakość życia charakteryzuje się umiarkowanym spadkowym trendem na przedziale F0-F3 i większą redukcją związaną z F4.
- u niektórych pacjentów w wieku dziecięcym / dorosłych z wolniejszym postępowaniem choroby, przebieg LAL-D został opisany jako „niestały” (6). W związku z tym znacznie zmniejszona użyteczność zdrowotna na etapach niskiego zwłóknienia (np. F0-F1) nie wydaje się spójna z objawami objawów i powikłań.

Na podstawie powyższych spostrzeżeń uznano, że chorzy z manifestacją choroby w wieku pediatrycznym/dorosłości prawdopodobnie nie doświadczą poważnej redukcji jakości życia w stanie F0 i odpowiadająca temu stanowi użyteczność będzie odpowiadać normie w populacji generalnej dla danego wieku. Obniżki użyteczności dla pozostałych stanów zdrowia oszacowano jako różnicę użyteczności dla danego stanu i różnicę użyteczności w stanie F0-F1 (patrz Tabela 10). Oszacowania obniżek użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 11.**  
**Obniżki użyteczności w stanach zdrowia dla przebiegu choroby wątroby**

Stan w modelu	Crossan 2015	Mahady 2012
F0	N/A	N/A
F1	N/A	N/A
F2	-0,11	0,00
F3	-0,11	0,00
F4	-0,22	-0,10
DCC	-0,28	-0,32
HCC	-0,28	-0,19
LT	-0,26	-0,23

## 9. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne, jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

## 10. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- W modelu dla wczesnej postaci LAL-D:
  - Koszt sebelipazy alfa
  - Koszt podania sebelipazy alfa
  - Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego
  - Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
  - Koszt przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
  - Koszt leczenia przetoczeniami krwi
- W modelu dla późnej postaci LAL-D
  - Koszt sebelipazy alfa
  - Koszt podania sebelipazy alfa
  - Koszt kwalifikacji do leczenia i monitorowania w ramach programu lekowego
  - Koszt zwłóknienia i marskości wątroby (tzw. koszty stanów zdrowia)
  - Koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego
  - Koszty związane z transplantacją wątroby

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich (koszty zdarzeń niepożądanych) uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 12.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 12.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Sprawozdania z działalności NFZ, danych refundacyjnych NFZ oraz Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie 184/2019/DSOZ/ Zarządzenie 25/2020/DSOZ, Zarządzenie 50/2020/DGL].

## 10.1. Sebelipaza alfa

Obecnie sebelipaza alfa nie jest finansowana z budżetu płatnika publicznego. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 19.5. W związku z tym przyjęto, że lek Kanuma® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

[*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 13.**  
**Cena leku Kanuma®**

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



Zgodnie z *Chpl Kanuma*® dawkowanie sebelipazy afa zależy od manifestacji choroby. U pacjentów z wczesną postacią LAL-D zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc raz na tydzień, która może być zwiększona do 3 mg/kg mc raz na tydzień. W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy z wczesną postacią LAL-D stosują dawkę 3 mg/kg mc. U pacjentów z późną postacią LAL-D zalecane dawkowanie to 1 mg/kg mc raz na dwa tygodnie.

Na podstawie średniej masy ciała (patrz rozdział 19.6) wyznaczono zapotrzebowanie w cyklu na lek, zaokrąglając liczbę fiolek w górę, co jest podejściem konserwatywnym.

## 10.2. Koszty podania sebelipazy alfa

Zgodnie z *Chpl Kanuma*® każde podanie leku musi być wykonane przez wykwalifikowany personel medyczny. W związku z tym przyjęto, że lek będzie podawany w ramach wizyt ambulatoryjnych związanych z wykonaniem programu. Koszt podania przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 50/2020/DGL. Podawanie leku jest wykonywane zgodnie z częstotścią dawkowania, tj. raz w tygodniu w przypadku leczenia chorych z wczesną postacią LAL-D oraz raz na dwa tygodnie w przypadku leczenia chorych z późną postacią LAL-D. W tabeli poniżej przedstawiono koszt w cyklu modelu dla obu podgrup pacjentów.

**Tabela 14.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej**

Nazwa leku	Wczesna postać LAL-D	Późna postać LAL-D
Koszt wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu	108,16	108,16
Częstość podań	Raz na tydzień	Raz na dwa tygodnie
Długość cyklu	1 miesiąc	1 rok
Koszt w cyklu	470,30	2 821,82

## 10.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania leczenia w ramach programu

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 50/2020/DGL, przyjęto że koszt kwalifikacji do programu lekowego wynosi 338 PLN. Monitorowanie w programie lekowym będzie najprawdopodobniej rozliczane za pomocą ryczału rocznego. Wartość ryczału określona na podstawie kosztów świadczeń wykonywanych w ramach opieki ambulatoryjnej określonych w Zarządzeniu Prezesa NFZ 25/2020/DSOZ.

W projekcie programu lekowego określono zakres badań wykonywanych przy monitorowaniu o ocenie skuteczności leczenia sebelipazą alfa w ramach programu lekowego, w skład którego wchodzi badania biochemiczne (np. bilirubina całkowita, stężenie kreatyniny, triglicerydy, cholesterol całkowity itp.), badania obrazowe (ultrasonografia (USG) oraz echokardiografia (EKG) i elastografia wątroby. Schemat monitorowania różni się w zależności od postaci LAL-D dlatego też w analizie przyjęto, że w programie lekowym będą funkcjonować dwa ryczały za diagnostykę i monitorowanie: chorych z wczesną postacią LAL-D oraz chorych z późną postacią LAL-D.

EKG może być rozliczone w ramach świadczenia W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu. Wszystkie badania biochemiczne mogą być rozliczone w ramach jednego świadczenia W12- świadczenie specjalistyczne 2-typu. Badanie USG może być również rozliczone jako świadczenie W12 jednak rezonans magnetyczny jest wyceniony osobno jako świadczenie kosztowne. Elastografia wątroby nie jest uwzględniona w koszyku świadczeń gwarantowanych, należy jednak zwrócić uwagę, że takie badanie jest uwzględnione w ramach diagnostyki innych programów lekowych, np. programu leczenia WZW typu C lub WZW typu B. W związku z tym świadczenie to jest najprawdopodobniej uwzględnione w ramach ryczału za diagnostykę w tych programach. W analizie przyjęto, że koszt jednostkowy tego świadczeniodawca będzie rozliczał elastografię wątroby jako przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów oraz częstości wykonywania badań wchodzących w skład monitorowania chorych z wczesną postacią LAL-D zgodnie z projektem programu lekowego:

**Tabela 15.**

**Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem (wczesna postać LAL-D)**

Nazwa świadczenia	Nazwa produktu kontraktowanego	Koszt (PLN)	Częstość wykonywania badań w 1 roku	Częstość wykonywania badań w 2 roku
Badania biochemiczne	W12	75	6	4
USG	W12	75	15	12
Ocena stanu neurologicznego	W11	44	6	0

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie kosztów oraz częstości wykonywania badań wchodzących w skład monitorowania chorych z późną postacią LAL-D zgodnie z projektem programu lekowego.:

**Tabela 16.**  
**Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem (późna postać LAL-D)**

Nazwa świadczenia	Nazwa produktu kontraktowanego	Koszt (PLN)	Częstość wykonywania badań w 1 roku	Częstość wykonywania badań w 2 roku
Badania biochemiczne	W12	75	2	2
EKG	W17	104	1	1
USG	W12	75	1	1
Elastografia	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108	1	1

Na podstawie danych z powyższych tabel wyznaczono przeciętny roczny koszt monitorowania do analizy podstawowej oraz dwie alternatywne wartości ryczałtu do analizy wrażliwości. Ze względu na fakt, że ryczałt roczny za diagnostykę jest wartością stałą w analizie uwzględniono średnią z 1 i 2 roku. Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 17.**  
**Roczny koszt monitorowania pacjentów w programie lekowym**

Koszt	1 rok	2 rok	Średnia
Wczesna postać LAL-D	1 839,00	1 200,00	1 519,50
Późna postać LAL-D	437,16	437,16	437,16

## 10.4. Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

Koszt hospitalizacji na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) wyceniono zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ 184/2019/DSOZ. Leczenie w ramach intensywnej terapii jest finansowane za pomocą ryczałtu za osobodzień. Koszt osobodnia zależy od oceny pacjenta według skali TISS-28 i znajduje się w przedziale od 749 do 4 906 PLN

**Tabela 18.**  
**Procedury w ramach OAIIT, które można zastosować w opiece na pacjentem z LAL-D**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]		
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]	■	■
[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W niniejszej analizie przyjęto konserwatywnie, najniższy koszt osobodnia. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono drugi najniższy koszt osobodnia. W tabeli poniżej przedstawiono koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii w przeliczeniu na cykl w modelu (miesiąc).

**Tabela 19.**  
**Koszt leczenia w ramach OAiT**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	■	[REDACTED]

## 10.5. Koszty w ramieniu BSC w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D

### 10.5.1.1. Koszt transfuzji krwi

W badaniach klinicznych w ramach BSC stosowano transfuzje krwi (Jones 2015). [REDACTED]

[REDACTED]. Przyjęto, że transfuzja krwi w analizowanej populacji jest związana z wystąpieniem anemii [Sadhukhan 2014]. Dawkowanie i liczbę transfuzji przyjęto na podstawie badania Bell 2005: założono, że niemowlę otrzymuje przeciętnie 4,2 transfuzje, a dawka pojedynczej transfuzji wynosi 15 ml/kg masy ciała. Przy założeniu średniej masy ciała dziecka w pierwszym roku życia (patrz rozdział 19.6.2) oszacowano, że niemowlę będzie wymagało jednorazowego podania niecałej jednostki krwi pełnej lub koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). Liczbę zużytych jednostek krwi zaokrąglono w górę, ponieważ jest to najmniejsza jednostka rozliczeniowa. Koszt jednostki preparatu wyznaczono w oparciu o koszt KKCz na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 184/2019/DSOZ. W jednym z wariantów analizy wrażliwości uwzględniono natomiast koszt jednostki krwi pełnej. W tabeli poniżej przedstawiono obliczenie kosztu przetoczenia krwi:

**Tabela 20.**  
**Koszt przetoczenia krwi**

Parametr	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
Odsetek niemowląt wymagających transfuzji	75%	50%	100%	Ankieta
Liczba transfuzji KKCz	4,27	3,29	5,22	Bell 2005
Koszt jednostkowy	186	186	275	Zarządzenie 184/2019/DSOZ
Koszt całkowity (PLN)	595,67	305,57	1434,31	n.d.

Przetoczenie krwi jest rozliczane w ramach katalogu świadczeń do sumowania w związku z czym w ramach kosztu przetoczenia należy uwzględnić także koszt hospitalizacji. [REDACTED]

[Redacted content]

Koszty JGP przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 184/2019/DSOZ. Koszt poszczególnych JGP zważono średnimi odsetkami a następnie wyznaczono średni koszt wszystkich grup. W tabeli poniżej przedstawiono koszt hospitalizacji:

**Tabela 21.**  
**Koszt hospitalizacji do przetoczenia krwi**

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

### 10.5.1.2. Koszt przeszczepienia komórek hematopoetycznych

[Redacted]

[Redacted] W analizie przyjęto, że koszt HSCT będzie zaliczony do kosztu wyłącznie w ramieniu BSC. W ramieniu sebelipazy alfa pacjenci nie będą potrzebowali HSCT [Jones 2017]. W leczeniu LAL-D stosuje się przeszczepienie allogenicznych komórek (patrz Yanir 2013, Tolar 2008). W tabeli poniżej przedstawiono koszt wykonania HSCT. Koszt średni wyznaczono przy pomocy średniej arytmetycznej.

**Tabela 22.**  
**Koszt jednostkowy przeszczepienia komórek hematopoetycznych**

JGP	Nazwa świadczenia	Koszt (PLN)
-----	-------------------	-------------

<b>PZS02</b>	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA < 18 r.ż *	<b>131 068</b>
<b>PZS03</b>	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego < 18 r.ż *	<b>262 079</b>
<b>Średni koszt</b>		<b>196 574</b>

Uwzględniając koszt HSCT przedstawiony w tabeli powyżej oraz prawdopodobieństwo wykonania HSCT wyznaczono koszt HSCT w ramieniu BSC.

**Tabela 23.**

**Koszt jednostkowy przeszczepienia komórek hematopoetycznych**


## 10.6. Koszty zwłóknienia i marskości wątroby

Koszty ponoszone w związku ze zwłóknieniem i marskością wątroby (zwane kosztami stanów zdrowia) obejmują różne kategorie kosztów takich jak wizyty kontrolne w poradni hepatologicznej, badania diagnostyczne, hospitalizacje i leki stosowane w ramach leczenia wspomagającego. Nie jest możliwe określenie kosztów zwłóknienia i marskości wątroby precyzyjnie w populacji docelowej leku Kanuma® jednak uzasadnione jest założenie, że będą one podobne do kosztów ponoszonych w innych chorobach wątroby. W innych analizach ekonomicznych (np. AOTM OT.4331.9.2017) ocenianych w Polsce do oceny kosztów stanów zdrowia wykorzystywano m.in. publikację *Kaczor 2012*. W publikacji tej przedstawiono oszacowania kosztów stanów zdrowia w przebiegu leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C dokonane w oparciu o wyniki badania ankietowego pracowników służby zdrowia. W publikacji podano koszty w podziale w zależności od uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR – ang. *Sustained Viral Response*) lub jej nieuzyskania. Koszty ponoszone w przypadku nieuzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej są wyższe. W związku z tym w niniejszej analizie uwzględniono konserwatywnie, że koszty zwłóknienia i marskości wątroby będą odpowiadać kosztom z uzyskaniem odpowiedzi wirusologicznej, co jest podejściem konserwatywnym. Założono, że koszt łagodnego zapalenia wątroby będzie odpowiadać stanom F0 i F1 a koszt umiarkowanego zapalenia wątroby stanom F2 i F3. Koszty przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 24.**  
**Koszt immunosupresji po przeszczepieniu wątroby**

Stan zdrowia	Wariant podstawowy	Wariant alternatywny
F0	422	2384
F1	422	2384
F2	800	3097
F3	800	3097
F4	2018	4995
DCC	14860	14860

## 10.7. Koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego

Założono, że leczenie raka wątrobowokomórkowego odbywa się w programie lekowym B.5. W związku z tym uwzględniono koszt sorafenibu oraz koszt monitorowania programu lekowego. Koszt sorafenibu oszacowano na podstawie komunikatu DGL oraz sprawozdania NFZ za IV kwartał 2019 roku. Dawkowanie sorafenibu przyjęto na podstawie zapisów programu lekowego B.5 oraz publikacji *Llovet 2008*. Zgodnie z programem lekowym B.5 dawkowanie sorafenibu wynosi 800 mg na dobę, jednak może zostać zredukowane do 400 mg na dobę oraz 400 mg co drugi dzień. W badaniu *Llovet 2008* podano, że 26% chorych stosujących sorafenib wymagało redukcji dawki a 44% wymagało przerwania stosowania leku do momentu ustąpienia zdarzeń niepożądanych. Koszt przeciętny wyznaczono uwzględniając że 30% chorych stosuje dawkę 800 mg na dobę, 26% dawkę 400 mg na dobę i 44% dawkę 400 mg co drugi dzień. W wariacie minimalnym uwzględniono, że 30% stosuje dawkę 800 mg na dobę a pozostali dawkę 400 mg co drugi dzień. W wariacie maksymalnym przyjęto, że wszyscy chorzy stosują dawkę 800 mg na dobę.

Koszt monitorowania w programie lekowym B.5 przyjęto na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 50/2020/DGL. W tabeli poniżej przedstawiono koszt leczenia raka wątrobowokomórkowego.

**Tabela 25.**  
**Oszacowanie kosztu leczenia raka wątrobowokomórkowego**

Wynik	Koszt przeciętny	Koszt minimalny	Koszt maksymalny
Dawka dobową sorafenibu (mg)	432	380	800
Koszt dobowy sorafenibu (PLN)	177,84	156,43	329,33
Koszt roczny sorafenibu	64 956,33	57 137,51	120 289,50
Koszt monitorowania	3 706,00	3 706,00	3 706,00



Wynik	Koszt przeciętny	Koszt minimalny	Koszt maksymalny
Koszt całkowity leczenia raka wątrobowokomórkowego	68 662,33	60 843,51	123 995,50

## 10.8. Koszty transplantacji wątroby

W ramach kosztu transplantacji uwzględniono koszt kwalifikacji do przeszczepu, koszt zabiegu transplantacji wątroby oraz koszt immunosupresji po zabiegu. Koszt zabiegu transplantacji wątroby jest naliczany jednorazowo, w cyklu, w którym wykonywany jest zabieg. Koszt immunosupresji naliczany jest dożywotnio, w każdym cyklu zaczynając od cyklu, w którym wykonuje się transplantację. Koszt zabiegu oraz koszt immunosupresji zależą od wieku chorego. Kwalifikacja może być rozliczona w ramach świadczeń: 5.52.01.0001155 *Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby* lub 5.52.01.0001398 *Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca* w związku z czym przyjęto, że koszt kwalifikacji będzie średnią z kosztów obu świadczeń. Według danych statystycznych *Poltransplant z 2019 roku* w ok. 94% przeszczepiano wątrobę pobraną od zmarłego dawcy. W związku z tym wycenę zabiegu u dzieci przyjęto na podstawie świadczenia 5.54.01.0000001 *wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok* a u dorosłych: 5.54.01.0000003 *wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok*. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego [Durlik 2018] 80% pacjentów po transplantacji tego narządu stosuje takrolimus jako główny lek immunosupresyjny. W związku z powyższym koszt immunosupresji wyznaczono w oparciu o koszt takrolimusu. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia po przeszczepie wątroby zalecane jest początkowo prowadzenie terapii immunosupresyjnej wielolekowej, jednocześnie dwoma lub trzema immunosupresantami. W niniejszej analizie koszt transplantacji stanowi tylko ułamek ponoszonych kosztów dlatego w celu uproszczenia analizy uwzględniono koszt jednego immunosupresantu. Należy jednak zwrócić uwagę, że rzeczywisty koszt immunosupresji w ramieniu komparatora może być znacznie wyższy, dlatego też przyjęte podejście jest konserwatywne.

Dawkowanie takrolimusu u dzieci i dorosłych przyjęto zgodnie z *Chpl Prograf* tj. u dzieci 0,3 mg/kg mc/dobę a u dorosłych 0,1-0,2 mg/kg mc/dobę (uwzględniono średnią 0,15). Koszt takrolimusu oszacowano na podstawie Sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2019. W obliczeniach uwzględniono, tylko koszt płatnika publicznego zakładając, że koszt ponoszony przez świadczeniobiorcę jest pomijalny (takrolimus jest objęty ryczałtem. Koszty

ponoszone przez świadczeniobiorcę stanowią ok. 1% kosztów całkowitych leku). W tabelach poniżej przedstawiono koszty związane z transplantacją wątroby:

**Tabela 26.**

**Koszt kwalifikacji do przeszczepu i zabiegu transplantacji wątroby**

Wynik	Wariant prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Koszt monitorowania	4 428,50	4 011,00	4 846,00
Koszt zabiegu (dzieci)	239 196,00	239 196,00	239 196,00
Koszt zabiegu (dorośli)	204 476,00	204 476,00	204 476,00
Koszt całkowity (dzieci)	243 624,50	243 207,00	244 042,00
Koszt całkowity (dorośli)	208 904,50	208 487,00	209 322,00

**Tabela 27.**






**Koszt immunosupresji po przeszczepieniu wątroby**

Wynik	Dzieci	Dorośli
Dawkowanie takrolimusu na dobę (mg/kg mc)	0,3	0,15
Zużycie leku na rok (na kg mc)	109,58	54,79
Koszt za mg	3,96	3,96
Koszt na rok (na kg mc)	434,13	217,07

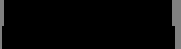




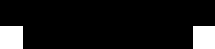






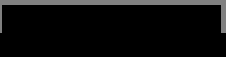











## 11. Założenia i dane wejściowe

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

**Tabela 28.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Analiza podstawowa	wartość II	wartość III	Uzasadnienie zakresu zmienności	Źródło
VAT	8%	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Ustawa o refundacji</i>
Stopa dyskontowa kosztów	5,0%	0,0%	n.d.	n.d.	<i>Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskontowa efektów zdrowotnych	3,5%	0,0%	n.d.	n.d.	<i>Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT</i>
Próg opłacalności	155 514,00	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Ustawa o refundacji, Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
				n.d.	
Koszt podania SEB	108,16	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Zarządzenie 50/2020/DGL</i>
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	338,00	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Zarządzenie 50/2020/DGL</i>
Koszt monitorowania SEB w programie lekowym niemowlęta	1 519,50	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Projekt programu lekowego, Zarządzenie 25/2020/DSOZ</i>
Koszt monitorowania SEB w programie lekowym dzieci i dorośli	437,16	n.d.	n.d.	n.d.	<i>Projekt programu lekowego, Zarządzenie 25/2020/DSOZ</i>

Parametr	Analiza podstawowa	wartość II	wartość III	Uzasadnienie zakresu zmienności	Źródło
Źródło użyteczności dla populacji generalnej	Średnia EQ-5D	25-ty percentyl EQ-5D	Stała	n.d.	<i>Golicki 2017</i>
Odsetek mężczyzn	51%	56%	50%	n.d.	<i>Gus, Jones 2017, Burton 2015</i>
<b>Wczesna postać LAL-D</b>					
Horyzont czasowy (liczba lat)	6	100	n.d.	Horyzont odpowiadający horyzontowi badań klinicznych i horyzont dożywności	Założenie
Wiek początkowy chorych (w miesiącach, postać wczesna)	2,90	0,00	5,80	Zakres wieku pacjentów z badania LAL-CL03	<i>Jones 2017</i>
Krzywa przeżycia związana z LAL-D	Kaplan Meier	Gompertz	Weibull	Testowano alternatywne dopasowania do danych z badań LAL-CL03 i LAL-CL08 (rozdział 19.5)	Obliczenia własne na podstawie <i>Vijay 2019</i>
Pacjent 05-001 w analizie przeżycia w ramieniu SEB	Włączony	Wykluczony	n.d.	Zgon pacjenta 05-001 był najprawdopodobniej niezwiązany z LAL-D (rozdział 19.5)	Założenie
Czas przejścia do stanu HS3	24	n.d.	n.d.	n.d.	Założenie na podstawie <i>Jones 2017</i>
Liczba miesięcy życia na intensywnej terapii	1	8	n.d.	Testowano czas do zgonu wszystkich	Założenie, <i>Jones 2015</i>

Parametr	Analiza podstawowa	wartość II	wartość III	Uzasadnienie zakresu zmienności	Źródło
poprzedzających zgon				chorych z badania LAL-NH1-01	
Dawkowanie początkowe (liczba fiolek na tydzień na kg/mc)	3	1	2	Najmniejsza dawka oraz średnia dawka z Chpl Kanuma®	Chpl Kanuma®
Późniejsze dawkowanie (liczba fiolek na tydzień na kg/mc)	3	1	2	Najmniejsza dawka oraz średnia dawka z Chpl Kanuma®	Chpl Kanuma®
Wiek zmiany dawkowania	18	n.d.	n.d.	n.d.	Chpl Kanuma®
					
					
					
<b>Koszty stanów zdrowia w modelu dla wczesnej postaci LAL-D</b>					
HS1	0,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
					
HS3	0,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
HS4	0,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
HS5	0,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<b>Późna postać LAL-D</b>					

Parametr	Analiza podstawowa	wartość II	wartość III	Uzasadnienie zakresu zmienności	Źródło
Obniżki użyteczności z publikacji	Crossan et al. (2015)	Mahady et al. (2012)	n.n	Testowano użyteczności z drugiej uwzględnionej publikacji (szczegółowy opis w rozdziale 8.3)	Crossan 2015, Mahady 2012
Sposób naliczania obniżki jakości życia	Addytywny	Multiplikatywny	n.d.	Alternatywny sposób naliczania obniżki jakości życia	Założenie
Wiek początkowy chorych (w latach, postać późna)	11,00	8,00	17,0	Testowano wiek w czasie wystąpienia pierwszych objawów oraz średni wiek w czasie włączenia do badania ARISE (Burton 2015)	Bernstein 2013, Burton 2015
Źródło danych do macierzy przejścia	Wszystkie źródła	LAL-CL02	Bernstein et al.	n.d.	Założenie
Liczba fiolek na tydzień na kg/mc	1	n.d.	n.d.	n.d.	Chpl Kanuma
Przejście z F4 do zaawansowanych stanów choroby wątroby (DCC, HCC, LT)	Tak	Nie	n.d.	n.d.	Założenie
Maksymalna liczba stopni poprawy zwłóknienia wątroby po zastosowaniu SEB	2	1	4	Wartości skrajne	Założenie
<b>Koszty stanów zdrowia w modelu dla późnej postaci LAL-D</b>					

Parametr	Analiza podstawowa	wartość II	wartość III	Uzasadnienie zakresu zmienności	Źródło
F0	422	2384	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
F1	422	2384	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
F2	800	3097	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
F3	800	3097	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
F4	2018	4995	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
DCC	14860	14860	n.d.	Koszt leczenia bez SVR lub z SVR	Kaczor 2012
■	■	■	■	■	■
Koszt transplantacji wątroby (dzieci)	243 624,50	243 207,00	244 042,00	Minimalny i maksymalny zakres kosztu kwalifikacji do transplantacji wątroby	Zarządzenie 184/2019/DSOZ
Koszt transplantacji wątroby (dorośli)	208 904,50	208 487,00	209 322,00	Minimalny i maksymalny zakres kosztu kwalifikacji do transplantacji wątroby	Zarządzenie 184/2019/DSOZ
Immunosupresja (dzieci) PLN/kg rok	434,13	n.d.	n.d.	n.d.	Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2019
Immunosupresja (dorośli) PLN/kg rok	217,07	n.d.	n.d.	n.d.	Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2019

## 12. Wyniki analizy

### 12.1. Analiza ekonomiczna w grupie niemowląt z wczesną postacią LAL-D

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną). Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora**



### 12.1. Analiza ekonomiczna w grupie dzieci i dorosłych z późną postacią LAL-D

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną). Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 30.**

**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora**

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

## 12.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY), QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta<sup>18</sup>. Parametry te określono w rozdziale 11.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

<sup>18</sup> przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników



---

## 13. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 11.

### 13.1. Analiza wartości skrajnych w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.

---

**Tabela 32.**

**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) w grupie pacjentów z wczesną postacią LAL-D**

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek			Cena			Koszt			Wartość
			Min	Max	Średnia	Min	Max	Średnia	Min	Max	Średnia	
Wariant 1	1,5	20	1	18	10	100	1000	10000	100	1000	10000	10000
Wariant 2	1,5	20	1	18	10	100	1000	10000	100	1000	10000	10000
Wariant 3	1,5	20	1	18	10	100	1000	10000	100	1000	10000	10000
Wariant 4	1,5	20	1	18	10	100	1000	10000	100	1000	10000	10000
Wariant 5	1,5	20	1	18	10	100	1000	10000	100	1000	10000	10000
Wariant 6	1,5	20	1	18	10	100	1000	10000	100	1000	10000	10000
Wariant 7	1,5	20	1	18	10	100	1000	10000	100	1000	10000	10000
Wariant 8	1,5	20	1	18	10	100	1000	10000	100	1000	10000	10000





---

## **13.2. Analiza wartości skrajnych w grupie chorych z późną postacią LAL-D**

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższych tabelach.









## 14. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano parametry związane ze skutecznością leczenia. W przypadku chorych z wczesną postacią LAL-D modelowanie w analizie podstawowej przeprowadzono w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera. Aby możliwe było przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości modelowanie wykonano w oparciu o krzywą rozkładu Gomperta. W ramach analizy testowano zmienność oszacowań parametrów rozkładu (patrz rozdział 19.5). Oszacowania parametrów rozkładu mają z definicji rozkład normalny, zatem nową wartość parametru do analizy probabilistycznej wygenerowano za pomocą rozkładu normalnego. W tabeli poniżej przedstawiono parametry rozkładu oszacowań parametrów rozkładu Gomperta.

**Tabela 34.**  
Parametry rozkładu normalnego oszacowań parametrów rozkładu Gomperta

Parametr	Średnia wartość parametru	Błąd standardowy
Parametr kształtu ( $\alpha$ )	-0,0523	0,0339
Parametr skali ( $\beta$ )	0,309	0,0705
Sebaipaza alfa ( $\theta$ )	-2,5761	0,5966

W ramach analizy probabilistycznej dla późnej postaci LAL-D testowano macierz przejścia dla progresji choroby wątroby: zwłóknienia wątroby (F0-F4 w skali METAVIR) oraz zaawansowanych stanów choroby wątroby. Elementy macierzy przejścia mogą przyjmować wartości od 0 do 1 w związku z czym testowano je za pomocą rozkładu beta. W tabeli poniżej przedstawiono parametry rozkładów prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami choroby wątroby:

**Tabela 35.**  
Parametry rozkładu normalnego oszacowań parametrów rozkładu Gomperta

Prawdopodobieństwo przejścia	Distribution	Średnia	SE	$\alpha$	$\beta$
Zwłóknienie wątroby (F0-F4)	beta	0,19	0,03	45,42	196,84
Z F4 do DCC	beta	6,3%	3,2%	3,68	54,65
Z F4 do HCC	beta	3,2%	1,1%	7,51	230,32
Z F4 do ZGON	beta	4,2%	0,5%	61,26	1393,74
Z DCC do HCC	beta	3,0%	1,1%	7,52	243,29
Z DCC do LT	beta	5,0%	5,0%	0,90	17,10
Z DCC to ZGON	beta	16,0%	5,8%	6,34	33,31
Z HCC do ZGON	beta	62,0%	5,0%	57,81	35,43

Prawdopodobieństwo przejścia	Distribution	Średnia	SE	$\alpha$	$\beta$
Z LT do ZGON	beta	12,0%	5,3%	4,48	32,84

Ponadto w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości testowano dopasowanie masy ciała w zależności od wieku, co ma wpływ zarówno na wczesną jak i późną postać LAL-D. Nowe wartości masy ciała wygenerowano przy pomocy rozkładu normalnego, którego średnia jest równa prognozowanej masie ciała (patrz 19.6.2) a odchylenie standardowe jest równe błędowi standardowemu zmiennej objaśnianej, tj. 6,79.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 1000 iteracji, na podstawie których wyznaczono inkrementalne koszty i efekty zdrowotne. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

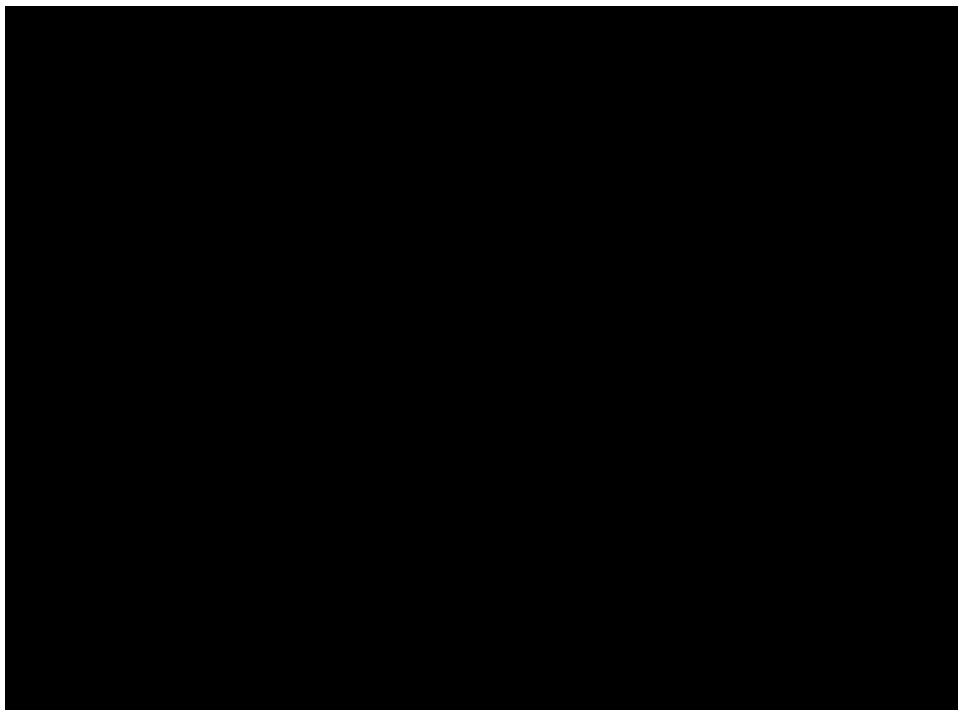
**Tabela 36.**  
**Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości**

	Koszty			Efekty zdrowotne		
	Średnia	SE	Wzrost	Średnia	SE	Wzrost
Wzrost	12,0%	5,3%	4,48	32,84		
Koszty						
SE						

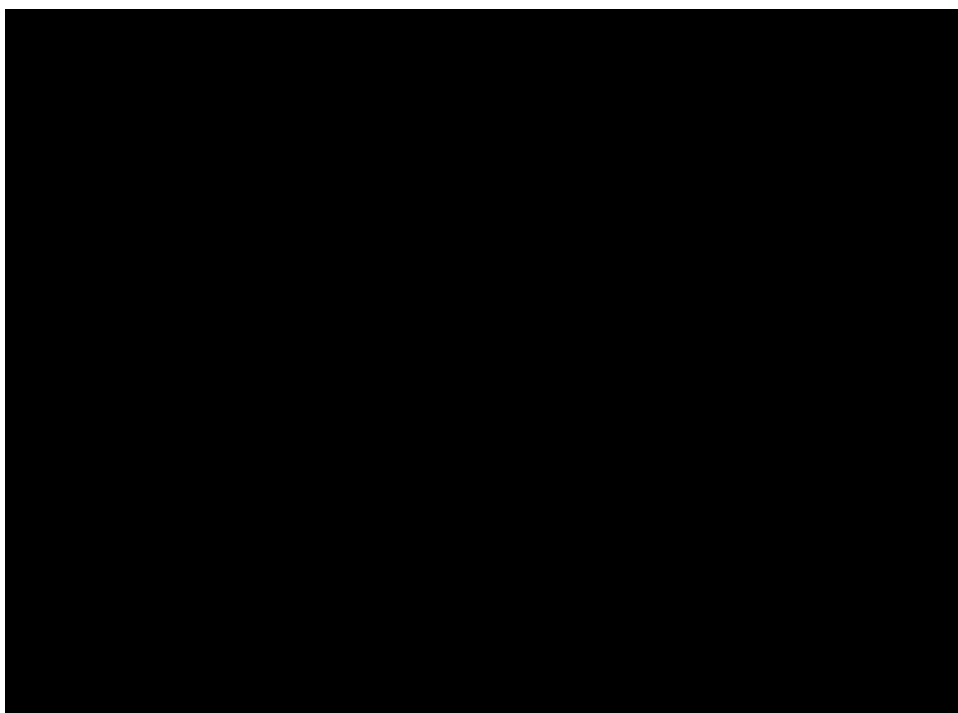
Na wykresach poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w formie graficznej:

---

**Rysunek 7.**  
**Probabilistyczna analiza wrażliwości w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D**



**Rysunek 8.**  
**Probabilistyczna analiza wrażliwości w grupie chorych z późną postacią LAL-D**



---

Wnioskowanie w probabilistycznej analizie wrażliwości nie ulega zmianie w stosunku do analizy podstawowej.

## 15. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 13.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

### 15.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących i wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 37.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej modelu dla wczesnej postaci LAL-D**

Parametr	Wartość testowana	Koszty (PLN)		QALY		Czy wynik oczekiwany?
		SEB+BSC	BSC	SEB+BSC	BSC	
Cena zbytu netto sebelipazy aflu	0,00 PLN	300 tys.	Bez zmian	Bez zmian	Bez zmian	Tak
Koszt OAiT	0,00 PLN	14 mln	75 tys.	Bez zmian	Bez zmian	Tak
Użyteczności w populacji generalnej	0,00	Bez zmian	Bez zmian	0,00	0,00	Tak
Horyzont czasowy analizy	0	0,00	0,00	0,00	0,00	Tak

**Tabela 38.**  
**Wyniki walidacji wewnętrznej modelu dla późnej postaci LAL-D**

Parametr	Wartość testowana	Koszty (PLN)		QALY		Czy wynik oczekiwany?
		SEB+BSC	BSC	SEB+BSC	BSC	
Cena zbytu netto sebelipazy aflu	0,00 PLN	81 tys.	Bez zmian	Bez zmian	Bez zmian	Tak
Koszt zwłóknienia i marskości wątroby	0,00 PLN	57 mln.	31 tys.	Bez zmian	Bez zmian	Tak
Koszt raka wątrobowokomórkowego	0,00 PLN	57 mln.	47 tys.	Bez zmian	Bez zmian	Tak
Koszt przeszczepu wątroby u dzieci i dorosłych	0,00 PLN	57 mln.	38 tys.	Bez zmian	Bez zmian	Tak
Koszt immunosupresji	0,00 PLN	57 mln.	59,6 tys.	Bez zmian	Bez zmian	Tak
Użyteczności w populacji generalnej	0,00	Bez zmian	51 tys.	-0,95	-2,08	Tak

Parametr	Wartość testowana	Koszty (PLN)		QALY		Czy wynik oczekiwany?
		SEB+BSC	BSC	SEB+BSC	BSC	
Użyteczności stanów zdrowia	0,00	Bez zmian	Bez zmian	23,28	15,57	Tak



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

- Suma pacjentów stanach HS1, HS2, HS3, HS4, HS5 w modelu dla wczesnej postaci LAL-D.
- Suma pacjentów w stanach F0, F1, F2, F3, F4, DCC, LT, Zgon w modelu dla późnej postaci LAL-D.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

## 15.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną: *CADTH 2018*, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39.**  
**Wyniki ICUR analizy z publikacji *CADTH 2018***

ICUR	Wczesna postać LAL-D	Późna postać LAL-D
Wynik w dolarach kanadyjskich	4,5 mln CAD/QALY	2,0 mln CAD/QALY
Wynik w przeliczeniu na PLN*	13,4 mln PLN/QALY	6,0 mln PLN/QALY

\*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z waluta przy kursie 1 CAD = 2,9883 PLN (kurs NBP z dnia 20.05.2020)

Przedstawiona w *CADTH 2018* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy kanadyjskiej. Wyniki ICUR w przeliczeniu na PLN są wyższe w analizie *CADTH 2018* niż w niniejszej analizie jednak nie ma to wpływu na wnioskowanie. Różnice wynikają z przyjętego horyzontu czasowego oraz kosztów służby zdrowia w Kanadzie i Polsce.

## 15.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami

długoterminowych badań. Możliwość dokonania walidacji zewnętrznej jest ograniczona faktem, że LAL-D jest chorobą rzadką i wynikającym z niego brakiem bądź niedostępnością danych. Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o dane z długookresowych badań klinicznych VITAL, LAL-CL08 oraz ARISE, które stanowią najlepsze dostępne źródło wiedzy na temat przebiegu choroby. Należy też podkreślić, że efekty zdrowotne osiągnięte przez chorych z wczesną postacią LAL-D stosujących sebelipazę alfa wielokrotnie przekroczyły medianę przeżycia chorych leczonych przy zastosowaniu obecnie dostępnych technologii. Dotychczas niemowlęta z wczesną postacią LAL-D umierały w ciągu pierwszego roku życia (mediana przeżycia 3,7 miesięcy w badaniu LAL-NH1-01) podczas gdy leczone sebelipazą alfa mogą dożyć nawet 6 roku życia (*Vijay 2019*). Sebelipaza alfa jest pierwszą i jak do tej pory jedyną technologią która umożliwiła osiągnięcie takiego przeżycia i wkroczenia terapii LAL-D na niespotykany dotychczas poziom.

Drugim elementem analizy poddanym walidacji zewnętrznej jest wycena kosztów stanów zdrowia ponoszonych w modelu dla chorych z późną postacią choroby wątroby. W modelu tym koszty ponoszone w związku z progresją zwłóknienia wątroby mierzona za pomocą skali METAVIR (F0-F4) przyjęto na podstawie publikacji *Kaczor 2012*, która dotyczy leczenia WZW typu C. Koszty te opisano szczegółowo w rozdziale 10.6.

[Redacted content]

[Redacted content]

**Tabela 40.**  
**Zestawienie kosztów procedur medycznych stosowanych w leczeniu późnej postaci LAL-D**

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

\*Na podstawie JGP F03 i F62

\*\*Na podstawie JGP G13

\*\*\*Na podstawie JGP G17 i G18

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Powyższa analiza dowodzi, że wysokość kosztów stanów zdrowia związanych ze zwłóknieniem i marskością wątroby jest prawdopodobna z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego.

## 16. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości. Należy przy tym zwrócić uwagę, że w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D konieczność ekstrapolacji wynika z wyjątkowo optymistycznych wyników w zakresie przeżycia. W badaniu LAL-CL03 55% chorych przeżyło 59 miesięcy czyli ok 5 lat.

---

Na podstawie analizy krzywej Kaplana-Meiera oszacowanej na podstawie danych jednostkowych z badań LAL-CL03 i LAL-CL08 stwierdzono, że nie zarejestrowano żadnego zgonu u dziecka w wieku powyżej 15 miesiąca życia w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D stosującego sebelipazę alfa. W związku z powyższym modelowanie dalszego trwania życia wykraczającego po za horyzont badania, w populacji chorych z wczesną postacią LAL-D wykonano w oparciu o ryzyko zgonu w populacji generalnej.

Ze względu na wiek pacjentów z wczesną postacią LAL-D nie jest możliwa ocena jakości życia u chorych. W związku z powyższym w ramach analizy kosztów-użyteczności zastosowano wartości użyteczności odpowiadające populacji generalnej. Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-efektywności.

Ze względu na status choroby rzadkiej oraz wysoką śmiertelność niemowląt, z przyczyn etycznych nie możliwe jest przeprowadzenie w ramach badania klinicznego porównania bezpośredniego pomiędzy sebelipazą alfa a komparatorem. Modelowanie w ramieniu komparatora oparto na wynikach badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby, w którym stosowano BSC.

Modelowanie przebiegu choroby w grupie chorych z późną postacią LAL-D przeprowadzono w oparciu o model dla NAFLD/NASH ze względu na fakt, że w przypadku obu schorzeń główną manifestacją kliniczną jest progresja choroby wątroby. Prawdopodobieństwa zmiany stanów, ryzyka zgonu i użyteczności również oparto na danych dotyczących NAFLD/NASH.

## 17. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania sebelipazy alfa względem BSC w leczeniu chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) tożsamej z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent). Analizę przeprowadzono w dwóch grupach pacjentów: z wczesną postacią LAL-D oraz z późną postacią LAL-D. Analizę w grupie pacjentów z wczesną postacią LAL-D wykonano w 6-letnim horyzoncie czasowym. Analizę w grupie chorych z późną postacią LAL-D wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym.

---

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu sebelipazy alfa zamiast BSC jest wyższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności.

Finansowanie sebelipazy alfa u chorych na LAL-D przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby rzadkiej.

Zastosowanie sebelipazy alfa zamiast BSC jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. W przypadku chorych z wczesną postacią LAL-D zastosowanie sebelipazy alfa pozwala na wielokrotne zwiększenie przeżycia oczekiwanego pacjentów w stopniu nieosiągalnym przy zastosowaniu obecnie dostępnych terapii. W badaniu VITAL 5 na 9 pacjentów przeżyło ponad 59 miesięcy a najdłuższa zarejestrowana długość życia wyniosła 67 miesięcy.

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

## 18. Dyskusja

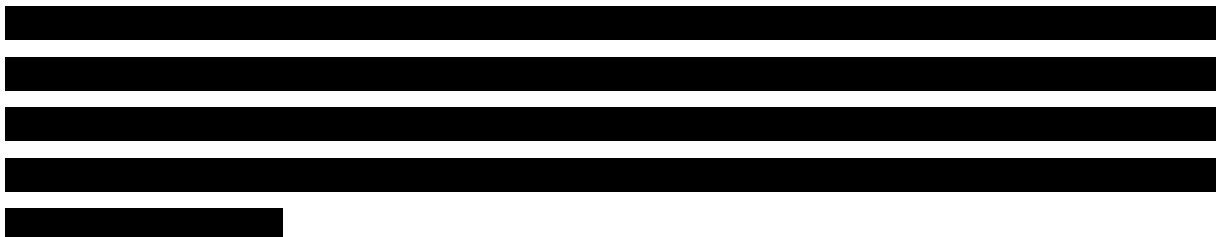
W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 19.3. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *CADTH 2018*.

*CADTH 2018* jest to raport z oceny analiz ekonomicznych przedłożonych przez producenta leku Sebelipaza w związku z procesem refundacyjnym w Kanadzie. Autorem raportu jest CADTH (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health). W opracowaniu podano wyniki dwóch analiz wnioskodawcy dotyczących obu manifestacji klinicznych LAL-D: wczesnej

oraz późnej postaci. Roczny koszt SEB na pacjenta w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D znajdował się w przedziale od 892 tys. do 4,9 mln dolarów kanadyjskich (CAD) natomiast w grupie chorych z późną postacią wynosił 892 tys. CAD. Stosowanie SEB wiązało się ze znacznie wyższymi uzyskami QALY względem BSC. Chorzy stosujący SEB uzyskali 36,03 QALY w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D oraz 18,25 QALY w grupie chorych z późną postacią LAL-D. Wyniki ICUR wynosiły 4,5 mln CAD/QALY w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D oraz 2,0 mln CAD/QALY w grupie chorych z późną postacią LAL-D. W analizie CADTH zwrócono uwagę na kilka ograniczeń analiz wnioskodawcy, między innymi fakt, że w analizie dla manifestacji niemowlęcej w analizie wnioskodawcy założono brak progresji choroby wątroby w dożywotnim horyzoncie czasowym, pomimo faktu, że progresje choroby wątroby modelowano w przypadku CESD. W opinii CADTH wynik ICUR w obu podgrupach chorych z LAL-D znajduje się w granicach 4,9 mln CAD.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

Leki sieroce charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach ultraradkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [Landa 2009]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.







---

## 19. Załączniki

### 19.1. Analiza uzasadnienia ceny

Lek Kanuma® posiada status leku sierociego (EU/3/10/827) nadany przez EMA, co podkreśla jego ważną rolę w leczeniu śmiertelnej choroby, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej.

Należy zauważyć, że w przypadku leków sierocych spełnienie wymagań stawianych powszechnie występującym chorobom jest niemożliwe, ze względu na wysokie koszty badań i rozwoju oraz niedostępność wysokiej jakości danych klinicznych umożliwiających ocenę efektów zdrowotnych terapii. W świetle nadania statusu leku sierociego wskaźnik ICUR leku Kanuma® znajdujący się poniżej progu opłacalności mocno przemawia na korzyść refundacji tego leku. Przykładami obecnie refundowanych technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, których ICUR wielokrotnie przewyższa próg opłacalności są:

- Elaprase® (Sulfataza iduronianu) stosowana w zespole Huntera (Mukopolisacharydozie II)
- Myozyme® (αglukozydaza alfa) stosowana w chorobie Pompe'go [*Rekomendacja nr 10/2016 Prezesa AOTMiT*],

### 19.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

#### 19.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

---

### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** Chorzy na LAL-D;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

### Kryteria wykluczenia badań:

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

## 19.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 42.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 23.03.2020

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

---

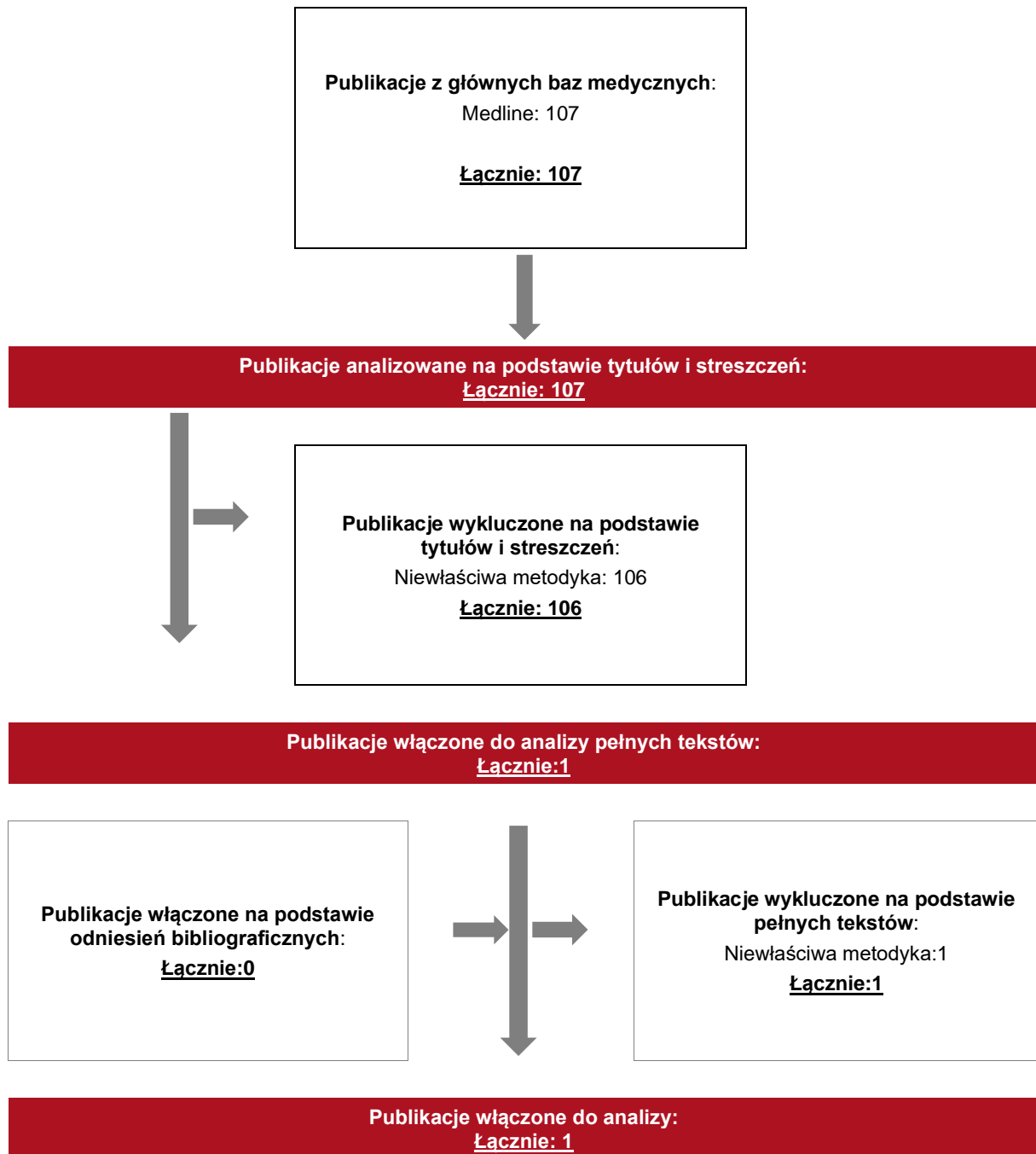
### **19.2.3. Selekcja badań**

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

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

**Rysunek 9.**

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



---

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 107 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 107 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 1 publikację: *CADTH 2018*. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów, zdecydowano o włączeniu tej publikacji do analizy. Ostatecznie do analizy włączono 1 publikacji do oceny jakości życia chorych.

Publikacja *CADTH 2018* stanowi raport z oceny technologii medycznej sebelipaza alfa opracowany przez CADTH (ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Przedstawione w niej informacje odnoszą się zatem do analizy ekonomicznej opracowanej w oparciu o model dostarczony przez Wnioskodawcę. W publikacji podano, że użyteczność dla chorych z wczesną postacią LAL-D w wieku od 0 do 17 lat oszacowano jako średnią arytmetyczną pomiędzy pełnym zdrowiem (wartość 1,0) a wartością odpowiadającą dla chorych w wieku 18-24 lat. W ten sposób otrzymano użyteczność wynoszącą 0,97. W niniejszej analizie ekonomicznej zastosowano analogiczną technikę, lecz przyjęto wartości użyteczności dla 18-24 latków z populacji generalnej Polski, co stanowi uzasadnienie niewielkich różnic w zakresie otrzymanych wartości.

W publikacji *CADTH 2018* podano także, że przypadku chorych z późną postacią LAL-D użyteczności zaczerpnięto z populacji chorych z wirusowym zapaleniem wątroby. Nie podano szczegółowych wartości.

Na podstawie powyższych informacji i przeglądu systematycznego należy stwierdzić, że nie istnieją żadne dane dotyczące jakości życia, której pomiar przeprowadzono w populacji chorych z LAL-D.

---

## 19.3. Uzupełniający przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych z NAFLD / NASH

W przeglądzie do oceny jakości życia w analizowanym wskazaniu nie odnaleziono, żadnych publikacji, w których przedstawiono wyniki badań do oceny jakości życia w analizowanym wskazaniu (LAL-D). Ze względu na fakt, że w grupie chorych z późną postacią choroby główną manifestacją choroby jest progresja choroby wątroby modelowanie przebiegu choroby oparto na modelu zaprojektowanym dla NAFLD / NASH. W związku z tym w celu odnalezienia wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu dla późnej postaci LAL-D wykonano przegląd jakości życia chorych z NAFLD/ NASH.

### 19.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** Chorzy na NAFLD lub NASH;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

### 19.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

**Tabela 43.**

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

■		
■		
■		
■		
■		

Data ostatniego wyszukiwania: 8.05.2020

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

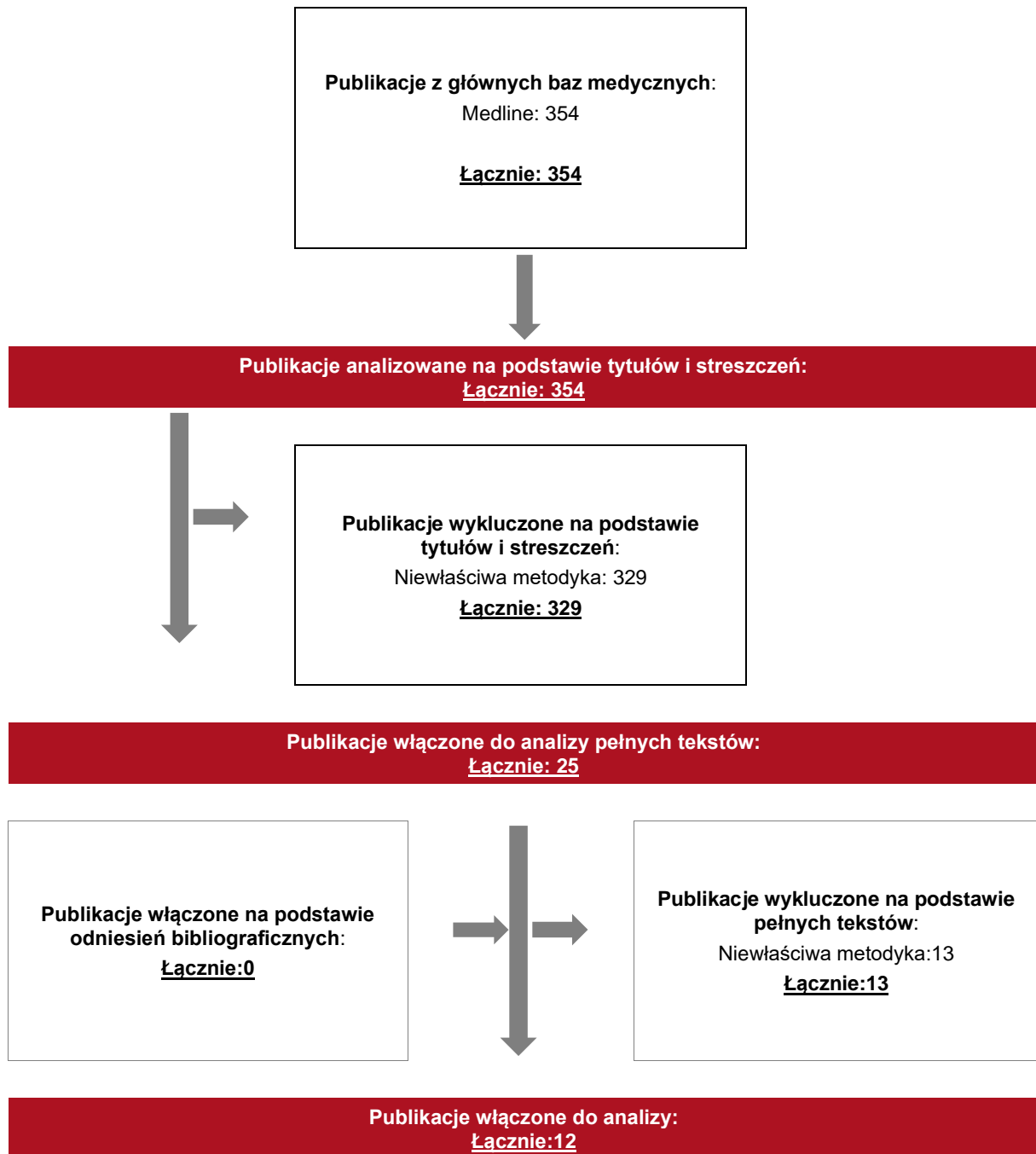
### 19.3.3. Selekcja badań

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

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

**Rysunek 10.**

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





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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 354 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 354 publikacji.

Ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji do oceny jakości życia chorych.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 12 publikacji, z czego 3 stanowią badania pierwotne w których przedstawiono wyniki pomiaru jakości życia za pomocą kwestionariuszy SF-36 i w jednej publikacji EQ-5D natomiast 9 publikacji stanowią analizy ekonomiczne dotyczące leczenia NAFLD lub NASH, w których uwzględniono oszacowania użyteczności stanów zdrowia istotnych w analizowanym problemie zdrowotnym.

W publikacji *David 2009* przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego w próbie liczącej 713 chorych, z czego u 61% występowało potwierdzone NASH, u 20% występowała postać pośrednia pomiędzy NAFLD i NASH oraz u 19% występowało NAFLD. W badaniu odkryto istotne statystycznie różnice w ocenie zdrowia fizycznego (PCS – ang. Physical Component Scale) pomiędzy grupami chorych w różnych stopniach zwłóknienia wątroby. Wynik PCS charakteryzował się tendencją do pogorszenia wraz ze wzrostem zwłóknienia. W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki z publikacji:

**Tabela 44.**  
**Wyniki z publikacji David 2009 (odczytane z wykresu)**

Stopień zwłóknienia wątroby	Mediana PCS	Zakres międzykwartylowy
Brak zwłóknienia	50,2	42-56
Łagodne-umiarkowane zwłóknienie	50,3	39-55
Włóknienie wrotne w strefie 3	46,9	35-54
Włóknienie pomostowe nasilone	48,2	37-53
Marskość wątroby	38,0	31-48

W publikacji *Younossi 2019* podano wyniki badania na próbie obejmującej 1667 chorych z NASH w zaawansowanym stanie choroby wątroby (z wynikiem w skali METAVIR F3 lub F4). W badaniu porównano jakość życia chorych z marskością wątroby z chorymi z włóknieniem

pomostowym nasilonym. W analizie wykazano statystycznie istotne różnice w wynikach EQ-5D pomiędzy tymi stanami. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania użyteczności

**Tabela 45.**  
**Wyniki z publikacji Younossi 2019**

Użyteczność	Marskość wątroby	Włókienie pomostowe nasilone	P-value
SF-6D	0,675	0,688	0,05
EQ-5D	0,819	0,863	0,0096

W publikacji *Saiyner 2016* przedstawiono wyniki badania obejmującego 89 chorych z NAFLD w którym porównano jakość życia chorych z marskością wątroby i bez marskości wątroby. W analizie wykazano, że chorzy z NAFLD mają gorsze wyniki w zakresie komponentów zdrowia fizycznego i psychicznego oraz użyteczności w porównaniu do populacji generalnej. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla chorych z marskością i bez marskości wątroby.

**Tabela 46.**  
**Wyniki z publikacji Saiyner 2016**

Użyteczność	Marskość wątroby I NAFLD	Bez marskości wątroby NAFLD
SF-6D	0,551	0,660

Informacje zgromadzone w tabelach powyżej nie są wystarczające do wypełnienia wszystkich stanów w modelu, co oznacza, konieczność wykorzystania danych z analiz ekonomicznych.

W ramach przeglądu do jakości życia chorych z NAFLD/NASH zidentyfikowano 9 analiz ekonomicznych dotyczących leczenia tego schorzenia. W tabelach poniżej przedstawiono użyteczności stosowane w stanach zdrowia uwzględnionych w analizach ekonomicznych.

**Tabela 47.**  
**Metodyka badań odnalezionych w przeglądzie uzupełniającym**

Stan zdrowia	Chongmelaxme 2018	Tapper 2016	Klebanoff 2016	Klebanoff 2019	Mahady 2012	Tanajewski 2017	Crossan 2015	Zhang 2015	Younossi 2016
NAFLD/NASH	0,840	NAFLD: 1, NASH: 0,95, Zaawansowane włóknienie: 0,92	F0: 0,85 F1-F3: 0,84	n.d.	F3/F4: 0,92	0,88-0,91	Łagodne zwłóknienie: 0,77 Umiarkowane zwłóknienie: 0,66	NASH: 0,85, Zwłóknienie: 0,84	0,730
Skompensowana marskość wątroby	0,748	0,78	0,8	0,9	0,82	Zdiagnozowana: 0,78-0,81 Niezdiagnozowana: 0,88-0,91	0,55	0,8	0,710
Zdekompensowana marskość wątroby	0,672	0,6	0,6	0,8	0,6	0,66	0,57	0,6	0,570
Rak wątrobowokomórkowy	0,380	0,65, Razem z DCC: 0,57	0,73	0,79	0,73	0,65	0,57	0,73	0,496
Przeszczep wątroby	0,570	0,69,	0,69	0,84	0,69	0,69	0,73	0,69	0,567
Stan po przeszczepie	0,670	0,79	0,8	0,93	n.d.	n.d.	0,78	0,80	0,576
Opieka paliatywna	n.d.	0,4	n.d..	n.d.	0,4 (założenie)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Stan zdrowia	Chongmelaxme 2018	Tapper 2016	Klebanoff 2016	Klebanoff 2019	Mahady 2012	Tanajewski 2017	Crossan 2015	Zhang 2015	Younossi 2016
Źródła*:	Younossi 2001, Levy 2008.	Siebert 2003, Dan 2008 Younossi 2001 Chong 2003, Ratcliffe 2002, Cucchetti 2013	Zhang 2015, David 2009, Chong 2003	Chhatwal 2015	Chong 2003, Younossi 2001 Ratcliffe 2002 Siebert 2003 McLernon 2008 Thompson 2008 Mender Romero 2008	Chong 2003 Mahady 2012	Wright 2006 Longworth 2003	Aberg 2011 Dawid 2009 Chong 2003 Younossi 2001 Ratcliffe 2002 McLernon 2008 Mahady 2012	Younossi 2001 Dan 2008, Hsu 2012 McLernon 2008

\*w wierszu źródła wyszczególniono jedynie publikacje, związane z chorobą wątroby, z których korzystano w analizach ekonomicznych.

We wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych wykorzystywano oszacowania użyteczności pochodzące z innych jednostek chorobowych, w których kluczowym aspektem progresji choroby jest uszkodzenie wątroby, w tym: wirusowego zapalenia wątroby typu C [Chhatwani 2015, Chong 2003, Hsu 2011, Siebert 2003, Wright 2006], wirusowego zapalenia wątroby typu B [Levy 2008, ] nowotworu wątroby [Cucchetti 2013, Mendez Romero 2008, Thomson 2008], przeszczepów wątroby [Longworth 2003, Ratcliffe 2002], a także badań w których uwzględniano różne typy chorób wątroby [Dan 2008, McLernon 2008, Younossi 2001]. Podejście takie jest uzasadnione ze względu na złożoność analizowanego problemu zdrowotnego oraz liczbę stanów zdrowia wynikających z uszkodzenia wątroby. Z tabeli powyżej wynika, że niezależnie od przyjętej liczby stanów w modelu i wybranych źródeł, w analizach założono, że jakość życia ulega pogorszeniu wraz z progresją zwłóknienia wątroby, wystąpienia marskości i przejścia choroby w stan nowotworowy oraz częściowej poprawie w wyniku wykonania przeszczepu wątroby. W analizach ekonomicznych stany odpowiadające wczesnym postaciom zwłóknienia wątroby (np. F0-F3 w skali METAVIR) charakteryzowały się jakością życia nieco obniżoną w stosunku do populacji generalnej, w zakresie od 0,84 do 1. Skompensowanej marskości wątroby przypisywano użyteczność z zakresu od 0,55 do 0,9, jednak najczęściej była to wartość w okolicach 0,8. Zdekompensowana marskość wątroby przypisywano użyteczność z zakresu 0,6-0,8. Rak wątroby otrzymał użyteczność z zakresu od 0,3 do 0,79. Przeszczep wątroby otrzymał użyteczność od 0,57 do 0,84 a stan po przeszczepie 0,67 do 0,93.

#### **19.4. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą**

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

### 19.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na LAL-D;
- **interwencja:** sebelipaza alfa;
- **komparatory:** leczenie wspomagające;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

#### Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

### 19.4.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 48.

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

---

Data ostatniego wyszukiwania: 23.03.2020

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

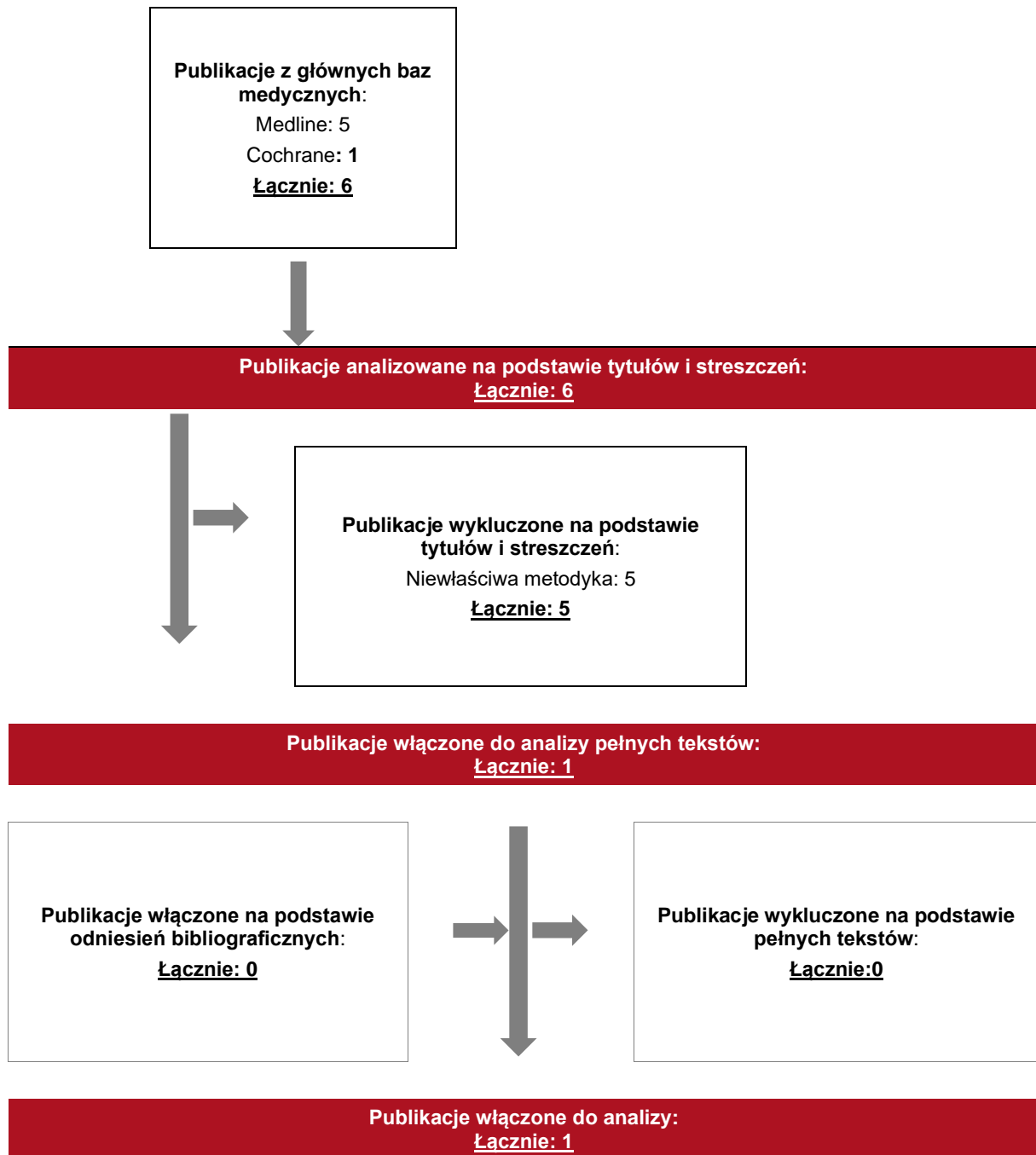
### **19.4.3. Selekcja badań**

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 19.4.1.

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

**Rysunek 11.**

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





---

#### **19.4.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy**

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 6 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 5 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację: *CADTH 2018*, prezentującą wyniki analizy ekonomicznej w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **19.4.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której pokazane były wyniki opłacalności stosowania SEB w porównaniu z BSC w leczeniu LAL-D.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 18.).

---

## 19.5. Analiza przeżycia dla chorych z wczesną postacią LAL-D

Na podstawie danych z badań LAL-CL03 (VITAL) oraz LAL-CL08, przedstawionych w posterze Vijay 2019 oraz danych z badania LAL-1-NH01 dostarczonych przez Wnioskodawcę wraz z modelem oszacowano techniką Kaplana-Meiera krzywą przeżycia dla chorych z wczesną postacią LAL-D. Następnie w programie R dopasowano parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa: rozkład wykładniczy, rozkład Weibulla, rozkład log-normalny oraz rozkład Gompertza.

Wzory funkcji parametrycznych przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 49.**  
**Wzory funkcji parametrycznych**

Funkcja przeżycia	Naturalny przebieg choroby	W ramieniu SEB
Wykładnicza	$\exp[-\beta t]$	$\exp[-\beta \exp(\theta) t]$
Weibulla	$\exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta\right]$	$\exp\left[-\left(\frac{t}{\alpha \exp(\theta)}\right)^\beta\right]$
Log-normalna	$1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \beta}{\alpha}\right)$	$1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \beta\theta}{\alpha}\right)$
Gompertza	$\exp\left[-\frac{\alpha}{\beta}(e^{\beta t} - 1)\right]$	$\exp\left[-\frac{\alpha \exp(\theta)}{\beta}(e^{\beta t} - 1)\right]$

Kod wykorzystany do przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w rozdziale 19.5.1. Obliczenia wykonano w dwóch wariantach. W pierwszym wariantcie w modelu uwzględniono wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach LAL-CL03 i LAL-CL08. W drugim badaniu z obliczeń wykluczono pacjenta 05-001 biorącego udział w badaniu LAL-CL03, który zmarł w wieku 14,8 miesięcy. Zgodnie z informacjami dostarczonymi przez Wnioskodawcę wraz z modelem, pacjent 05-001 miał inne choroby współistniejące (chorobę hemoglobiny E oraz przetrwały otwór owalny) natomiast jego przyczyną śmierci była nagła śmierć sercowa, która nie jest charakterystyczna dla wczesnej postaci LAL-D. W związku z tym uznano, że ten zgon nie był najprawdopodobniej spowodowany innymi czynnikami niż LAL-D i może zaburzać oszacowania parametrów. Uznano za zasadne przeprowadzić dodatkową analizę bez pacjenta 05-001.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów:

**Tabela 50.**

**Oszacowania parametrów rozkładów prawdopodobieństwa z uwzględnieniem pacjenta 05-001**



**Tabela 51.**

**Oszacowania parametrów rozkładów prawdopodobieństwa bez uwzględnienia pacjenta 05-001**

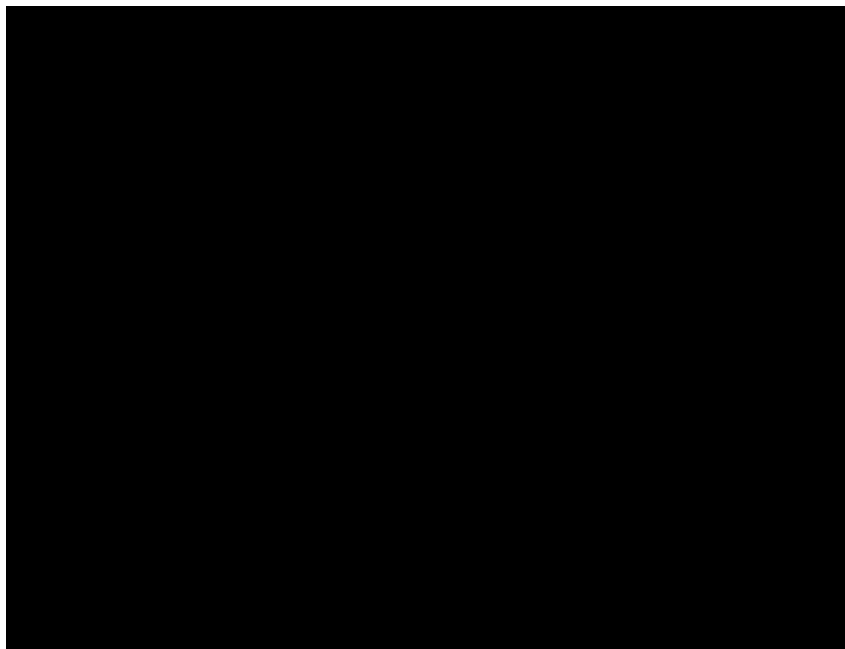


Na podstawie kryterium AIC można stwierdzić, że w obu wariantach analizy najlepszym dopasowaniem do danych charakteryzuje się rozkład Weibulla, a drugim najlepszym rozkład Gompertza. Na rysunkach poniżej przedstawiono dopasowanie parametrycznych rozkładów prawdopodobieństwa do danych w wariacie z uwzględnieniem pacjenta 05-001:

---

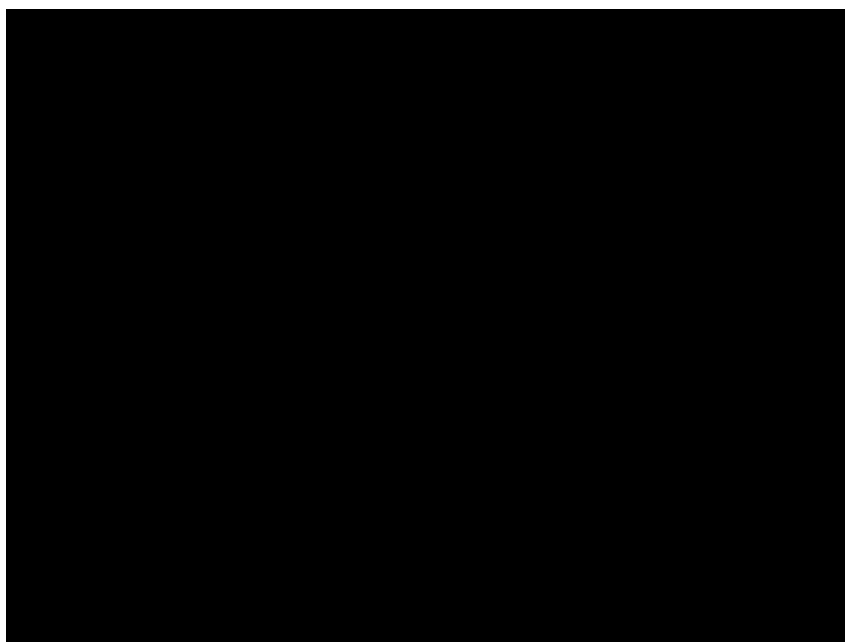
**Rysunek 12.**

**Czas przeżycia całkowitego chorych leczonych sebelipazą alfa (w miesiącach)**



**Rysunek 13.**

**Czas przeżycia całkowitego w naturalnym przebiegu choroby (w miesiącach)**



Jak wynika z powyższych rysunków chorzy nie stosujący sebelipazy alfa mają dramatycznie wyższe ryzyko zgonu w ciągu pierwszego roku życia. Na podstawie wizualnej oceny dopasowania możemy stwierdzić, że dopasowane krzywe rozkładów prawdopodobieństwa do

---

danych dla sebelipazy alfa odbiega od obserwowanych danych. Powodem tej rozbieżności jest fakt, że skumulowany hazard w ramieniu sebelipazy alfa nie wzrasta od 15 miesiąca życia. W ciągu pierwszych 15 miesięcy życia chorego obserwujemy dodatnie wartości hazardu natomiast powyżej 15 miesięcy obserwowany hazard w ramieniu sebelipazy alfa wynosi 0. Funkcje hazardu rozkładów Weibulla, log-normalnego i wykładniczego nie są wystarczająco elastyczne aby dopasować się do takiej krzywej. Jedynie rozkład Gompertza daje dobre przybliżenie obserwowanego hazardu. W związku z powyższym, w analizie podstawowej wykorzystano krzywą przeżycia całkowitego estymowaną techniką Kaplana-Meiera a dopasowania testowano w ramach analizy wrażliwości.

### 19.5.1. Kod programu R

```
install.packages(survival)
installed.packages(flexsurv)

library(survival)
library(flexsurv)

#data set for infantile LAL-D including patient 05-001
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

#fitting models including patient 05-001
expbModelflex<-flexsurvreg(formula = Surv(duration,event) ~ treated, dist = "exponential")
weibModelflex<-flexsurvreg(formula = Surv(duration,event) ~ treated, dist = "weibull")
logNormModelflex<-flexsurvreg(formula = Surv(duration,event) ~ treated, dist = "lognormal")
gompbModelflex<-flexsurvreg(formula = Surv(duration,event) ~ treated, dist = "gompertz")

#data set for infantile LAL-D excluding patient 05-001
minus<-c(7)
treated2<-treated[-minus]
event2<-event[-minus]
duration2<-duration[-minus]

#fitting models excluding patient 05-001
expbModelflex2<-flexsurvreg(formula = Surv(duration2,event2) ~ treated2, dist = "exponential")
weibModelflex2<-flexsurvreg(formula = Surv(duration2,event2) ~ treated2, dist = "weibull")
logNormModelflex2<-flexsurvreg(formula = Surv(duration2,event2) ~ treated2, dist = "lognormal")
gompbModelflex2<-flexsurvreg(formula = Surv(duration2,event2) ~ treated2, dist = "gompertz")
```

## 19.6. Dane demograficzne

### 19.6.1. Rozkład płci w populacji docelowej

Zgodnie z badaniem VITAL (Jones 2017) 56% chorych z wczesną postacią LAL-D biorących udział w badaniu stanowili chłopcy i 44% dziewczęta. W badaniu ARISE (Burton 2015) udział mężczyzn i kobiet z późną postacią LAL-D był jednakowy i wynosił dokładnie po 50%. Biorąc pod uwagę, że populacja docelowa składa się z głównie dzieci, młodzieży i młodych dorosłych oraz nie ma dowodów na to by LAL-D występowało częściej u osób jednej płci niż drugiej w analizie przyjęto, że rozkład płci w populacji docelowej będzie odpowiadać proporcji urodzeń płci męskiej i płci żeńskiej w populacji polskiej, odpowiednio 51% i 49%. W analizie wrażliwości uwzględniono wartości z badań VITAL i ARISE.

### 19.6.2. Masa ciała

W modelu Wnioskodawcy zawarto dane dotyczące masy ciała chorych na LAL-D w zależności od wieku z badań LAL-CL03 (VITAL) i LAL-CL02 (ARISE). Dane obejmują łącznie 75 rekordów pacjentów stosujących sebelipazę alfa lub BSC w wieku od 0 do 58 lat. W pierwszym kroku masę ciała dla poszczególnych roczników uśredniono dzieląc sumę mas ciała chorych w danym wieku przez ich liczbę. Ostatnią kategorię stanowi wiek 20+ w którym uwzględniono dane wszystkich chorych w wieku 20 lat lub starszych.

Masę ciała pacjentów modelowano za pomocą krzywej:

$$mc = \beta_0 + \beta_1 w + \beta_2 w^2 + \beta_3 w^3$$

Gdzie:

mc – średnia masa ciała w zależności od wieku

w – wiek

Za pomocą klasycznej metody najmniejszych kwadratów oszacowano wartości parametrów  $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ .

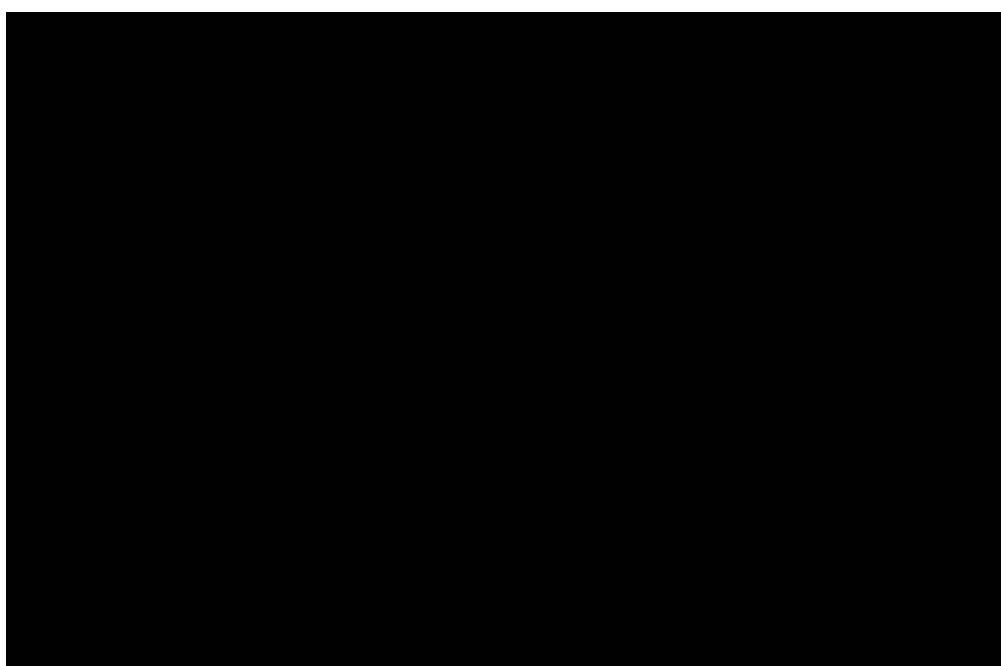
Oszacowania parametrów przedstawiono w poniższej tabeli:

**Tabela 52.**  
**Parametry krzywej masy ciała w zależności od wieku**

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

Na poniższym wykresie przedstawiono zestawienie danych oraz dopasowanej krzywej obrazującej zależność masy ciała od wieku.

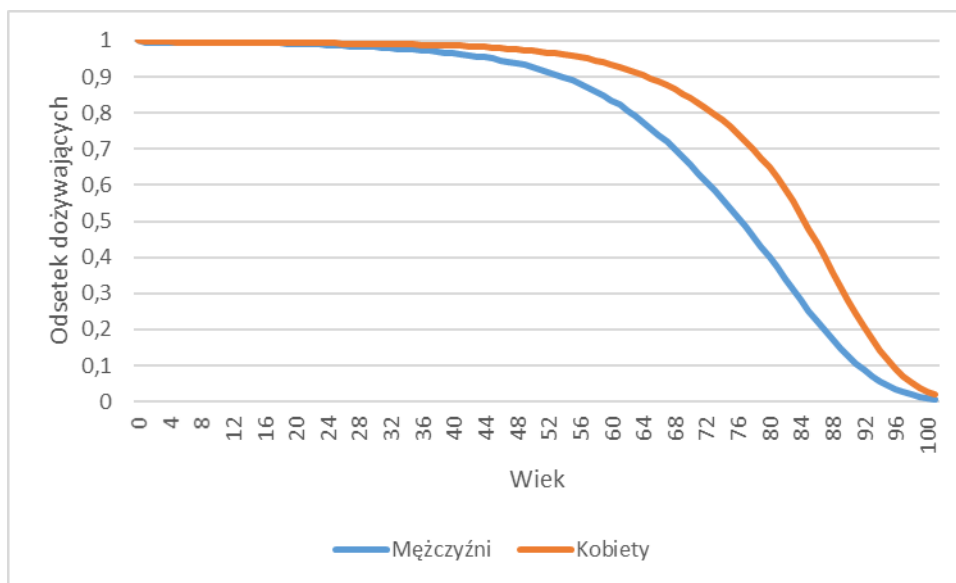
**Rysunek 14.**  
**Dopasowanie masy ciała do wieku**



## **19.7. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej**

Prawdopodobieństwo zgonu w populacji generalnej zaczerpnięto z tablic trwania życia z 2018 roku z *Bazy Demografia* Głównego Urzędu Statystycznego. Na wykresie poniżej przedstawiono przeżycie całkowite mężczyzn i kobiet w zależności od wieku.

**Rysunek 15.**  
**Czas przeżycia całkowitego w populacji generalnej**



## 19.8. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Kanuma<sup>®</sup> nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Kanuma<sup>®</sup> nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Kanuma<sup>®</sup> nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją sebelipazy alfa może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Kanuma<sup>®</sup> do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i



przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

## **19.9. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

**Tabela 53.**

**Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 12.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 13.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 19.4
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 12.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 12.1
5.2.	dotkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 12.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 11.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 16.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 19.2-19.3
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 13.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d

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

## 20. Spis tabel

Tabela 1. Użyteczności EQ-5D w populacji generalnej.....	24
Tabela 2. Ogólna postać macierzy przejścia pomiędzy poszczególnymi stopniami zwłóknienia wątroby.....	29
Tabela 3. FPR z poszczególnych źródeł.....	30
Tabela 4. Prawdopodobieństwa przejścia w ramach zaawansowanej choroby wątroby (cykl roczny) .....	32
Tabela 5. Zestawienie wyników biopsji z rozpoczęcia leczenia oraz po jednym roku mierzone w skali METAVIR dla 39 chorych .....	34
Tabela 6. Oszacowanie macierzy przejścia dla stanów zwłóknienia wątroby w ramieniu SEB .....	34
Tabela 7. Macierz przejścia w ramieniu BSC.....	35
Tabela 8. Macierz przejścia w ramieniu SEB.....	35
Tabela 9. Użyteczności w populacji generalnej.....	36
Tabela 10. Użyteczności w stanach zdrowia dla przebiegu choroby wątroby (Crossan 2015) .....	37
Tabela 11. Obniżki użyteczności w stanach zdrowia dla przebiegu choroby wątroby .....	38
Tabela 12. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	40
Tabela 13. Cena leku Kanuma®.....	40
Tabela 14. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	41
Tabela 15. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem (wczesna postać LAL-D).....	42
Tabela 16. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z monitorowaniem (późna postać LAL-D).....	43

---

Tabela 17. Roczny koszt monitorowania pacjentów w programie lekowym .....	43
Tabela 18. Procedury w ramach OAiT, które można zastosować w opiece na pacjentem z LAL-D .....	43
Tabela 19. Koszt leczenia w ramach OAiT .....	44
Tabela 20. Koszt przetoczenia krwi .....	45
Tabela 21. Koszt hospitalizacji do przetoczenia krwi .....	46
Tabela 22. Koszt jednostkowy przeszczepienia komórek hematopoetycznych .....	46
Tabela 23. Koszt jednostkowy przeszczepienia komórek hematopoetycznych .....	47
Tabela 24. Koszt immunosupresji po przeszczepieniu wątroby .....	47
Tabela 25. Oszacowanie kosztu leczenia raka wątrobokomórkowego .....	48
Tabela 26. Koszt kwalifikacji do przeszczepu i zabiegu transplantacji wątroby .....	49
Tabela 27. Koszt immunosupresji po przeszczepieniu wątroby .....	50
Tabela 28. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	51
Tabela 29. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora .....	56
Tabela 30. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora .....	57
Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną .....	58
Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) w grupie pacjentów z wczesną postacią LAL-D .....	60
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) w grupie chorych z późną postacią LAL-D .....	64

---

---

Tabela 34. Parametry rozkładu normalnego oszacowań parametrów rozkładu Gompertza ..67	67
Tabela 35. Parametry rozkładu normalnego oszacowań parametrów rozkładu Gompertza ..67	67
Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	68
Tabela 37. Wyniki walidacji wewnętrznej modelu dla wczesnej postaci LAL-D .....	71
Tabela 38. Wyniki walidacji wewnętrznej modelu dla późnej postaci LAL-D .....	71
Tabela 39. Wyniki ICUR analizy z publikacji <i>CADTH 2018</i> .....	73
Tabela 40. Zestawienie kosztów procedur medycznych stosowanych w leczeniu późnej postaci LAL-D .....	75
Tabela 41. Uwagi ekspertów klinicznych dotyczące wykrywalności LAL-D w Polsce .....	80
Tabela 42. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	82
Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....	87
Tabela 44. Wyniki z publikacji David 2009 (odczytane z wykresu) .....	89
Tabela 45. Wyniki z publikacji Younossi 2019 .....	90
Tabela 46. Wyniki z publikacji Saiyner 2016 .....	90
Tabela 47. Metodyka badań odnalezionych w przeglądzie uzupełniającym .....	91
Tabela 48. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	94
Tabela 49. Wzory funkcji parametrycznych .....	98
Tabela 50. Oszacowania parametrów rozkładów prawdopodobieństwa z uwzględnieniem pacjenta 05-001 .....	99

---

---

Tabela 51. Oszacowania parametrów rozkładów prawdopodobieństwa bez uwzględnienia pacjenta 05-001 .....	99
Tabela 52. Parametry krzywej masy ciała w zależności od wieku.....	103
Tabela 53. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	105

---

## 21. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu dla wczesnej postaci LAL-D .....	20
<b>Rysunek 2. Czas przeżycia całkowitego w chorych na LAL-D .....</b>	<b>23</b>
Rysunek 3. Struktura modelu NASH w <i>Mahady 2012</i> .....	25
Rysunek 4. Struktura modelu NASH w Zhang 2015 .....	26
Rysunek 5. Struktura modelu NASH w Younossi 2016.....	26
Rysunek 6. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	28
Rysunek 7. Probabilistyczna analiza wrażliwości w grupie chorych z wczesną postacią LAL-D .....	69
<b>Rysunek 8. Probabilistyczna analiza wrażliwości w grupie chorych z późną postacią LAL-D.....</b>	<b>69</b>
Rysunek 9. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	84
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	88
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	96
<b>Rysunek 12. Czas przeżycia całkowitego chorych leczonych sebelipazą alfa (w miesiącach).....</b>	<b>100</b>
<b>Rysunek 13. Czas przeżycia całkowitego w naturalnym przebiegu choroby (w miesiącach).....</b>	<b>100</b>
<b>Rysunek 14. Dopasowanie masy ciała do wieku.....</b>	<b>103</b>



---

**Rysunek 15. Czas przeżycia całkowitego w populacji generalnej .....103**

---

## 22. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ Kanuma® (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Kanuma® (sebelipaza alfa) w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
Angulo 2015	Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. <i>Gastroenterology</i> . 2015;149(2):389-97.e10.
AOTM OT.4331.9.2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Maviret (glecaprevirum/pibrentasvirum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”, Analiza weryfikacyjna, 2017
Bell 2005	Bell E., Strays R., Widness J., <i>Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants</i> , <i>Pediatrics</i> 2005, 115(6): 1685-1691
Bernstein 2013	Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ. <i>Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease</i> . <i>Journal of hepatology</i> . 2013;58(6):1230-43.
Burton 2015	Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horslen S, Hovingh GK, et al. <i>Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency</i> . <i>Journal of pediatric gastroenterology and nutrition</i> . 2015;61(6):619-25.
CADTH 2018	CADTH Common Drug Review, <i>Pharmacoeconomic Review Report: Sebelipase Alfa (Kanuma): (Alexion Pharmaceuticals, Inc.): Indication: Indicated for the treatment of infants, children, and adults diagnosed with lysosomal acid lipase (LAL) deficiency</i> , Ottawa 2018
Calzadilla 2016	Calzadilla Bertot L, Adams LA. <i>The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> . <i>International journal of molecular sciences</i> . 2016;17(5).
Chhatwal 2015	Chhatwal J., Kanwal F., Roberts M.S. <i>i in., Cost-Effectiveness and Budget Impact of Hepatitis C Virus Treatment With Sofosbuvir and Ledipasvir in the United States.</i> , <i>Ann Intern Med</i> . 2015 March 17; 162(6): 397–406
Chong 2003	Chong C. A. K. Y., Gulamhussein A., Heathcote E.J. <i>i in., Health-State Utilities and Quality of Life in Hepatitis C Patients.</i> , <i>The American Journal of Gastroenterology</i> 2003; 98(3): 630-8
Chongmelaxme 2019	Chongmelaxme B., Phisalprapa P., Sawangjit R. <i>in., Weight Reduction and Pioglitazone are Cost-Effective for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Thailand.</i> , <i>Pharmacoeconomics</i> . 2019 Feb; 37(2): 267-278
ChPL Kanuma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kanuma®
Chpl Prograf®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Prograf®
Crossan 2015	Crossan C., Tsochatzis E.A., Longworth L. <i>i in., Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation.</i> , <i>Health Technol Assess</i> . 2015 Jan; 19(9): 1-409

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Cucchetti 2013	Cucchetti A., Piscaglia F., Cescon M. i in., <i>Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma.</i> , J Hepatol. 2013 Aug; 59(2): 300-7
Dan 2008	Dan A.A., Kallman J.B., Srivastava R. i in., <i>Impact of Chronic Liver Disease and Cirrhosis on Health Utilities sing SF-6D and the Health Utility Index.</i> , Liver Transpl. 2008 Mar;14(3):321-6
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
David 2009	David K., Kowdley K.V., Unalp A. i in., <i>Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network.</i> , Hepatology. 2009 Jun; 49(6): 1904-12
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Durlik 2018	Red. Durlik M., Przybyłowski P., Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych, Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Warszawa 2018
Golicki 2017	Golicki D., Niewada M., <i>Eq-5D-5L Polish population norms</i> , Clinical research, Arch Med Sci. 2017; 13(1): 191–200.
Hsu 2012	Hsu P.C., Federico C.A., Krajden M. i in., <i>Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection.</i> , J Gastroenterol Hepatol. 2012 Jan; 27(1): 149-57
Jones 2015	Jones S., Valayannopoulos V., Schneider E., i in., <i>Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants</i> , Genet Med. 2016;18(5):452-8
Kaczor 2012	Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. Value in health 2012, 15 (7) PA331
Klebanoff 2017	Klebanoff M.J., Corey K.E., Chhatwal J. i in., <i>Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis.</i> , Hepatology. 2017 Apr;65(4):1156-1164.
Klebanoff 2019	Klebanoff M.J., Corey K.E., Samur S. i in., <i>Cost-effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis.</i> , JAMA Netw Open. 2019 Feb 1; 2(2):e190047
Levy 2008	Levy A.R., Kowdley K.V., Iloeje U. i in., <i>The Impact of Chronic Hepatitis B on Quality of Life: A Multinational Study of Utilities from Infected and Uninfected Persons.</i> , Value Health. 2008 May-Jun; 11(3): 527-38
Llovet 2008	Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V., i in., <i>Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma</i> , N Engl J Med 2008, 24;359(4):378-90
Longworth 2003	Longworth L., Young T., Buxton M.J. i in., <i>Midterm cost-effectiveness of the liver transplantation program of England and Wales for three disease groups.</i> , Liver Transpl. 2003 Dec; 9(12): 1295-30
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Mahady 2012	Mahady SE, Wong G, Craig JC, George J. <i>Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: a cost utility analysis.</i> Hepatology. 2012;56(6):2172-9.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Mahady 2012	Mahady S.E., Wong G., Craig J.C., George J., <i>Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: a cost <u>utility</u> analysis.</i> , Hepatology. 2012 Dec; 56(6): 2172-9
McLernon 2008	McLernon D.J., Dillon J., Donnan P.T., <i>Health-state utilities in liver disease: a systematic review.</i> , Med Decis Making. 2008 Jul-Aug; 28(4): 582-92
Méndez Romero 2008	Méndez Romero A., Wunderink W., van Os R.M. i in., <i>Quality of life after stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors.</i> , Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Apr 1; 70(5): 1447-52
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017
Opinia Rady Przejrzystości nr 78/2013	Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elapraxe (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)
Poltransplant	Strona internetowa: <a href="https://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2019.html">https://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2019.html</a> (dostęp online 21.05.2020)
Ratcliffe 2002	Ratcliffe J., Longworth L., Young T. i in., <i>Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study.</i> , Liver Transpl. 2002 Mar; 8(3): 263-70
Rekomendacja nr 10/2016 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 10/2016 z dnia 15 lutego 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Naglazyme (galsufasum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsufazy, w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamu)(ICD-10 E 76.2)”
Rekomendacja nr 8/2013 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 8/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: leczenie choroby Pomplego ICD-10 E74.0
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Sadhukhan 2014	Sadhukhan M., Saha A., Vara Roshni i in., <i>Infant case of lysosomal acid lipase deficiency: Wolman’s disease</i> , BMJ Case Rep 2014, p.1-3.
Sayiner 2016	Sayiner M., Stepanova M., Pham H. i in., <i>Assessment of health <u>utilities</u> and quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease.</i> , BMJ Open Gastroenterol. 2016 Aug 16; 3(1):e000106
Siebert 2003	Siebert U., Sroczyński G. Rossol S. i in., <i>Cost effectiveness of peginterferon α-2b plus ribavirin versus interferon α-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C.</i> , Gut. 2003 Mar; 52(3): 425–432
Sprawozdanie z działalności NFZ za IV kwartał 2019	Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Tanajewski 2017	Tanajewski L., Harris R., Harman DJ, <i>Economic evaluation of a community-based diagnostic pathway to stratify adults for non-alcoholic fatty liver disease: a Markov model informed by a feasibility study.</i> , BMJ Open. 2017 Jul 5; 7(6): e015659
Tapper 2016	Tapper E.B., Hunink M.G., Afdhal N.H. i in., <i>Cost-Effectiveness Analysis: Risk Stratification of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) by the Primary Care Physician Using the NAFLD Fibrosis Score.</i> , PLoS One. 2016 Feb 23; 11(2): e0147237
Thompson Coon 2008	Thompson Coon J., Rogers G., Hewson P. i in., <i>Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis.</i> , Br J Cancer. 2008 Apr 8; 98(7): 1166-75
Tolar 2008	Tolar J., Petryk A., Khan K., I in., <i>Long-term metabolic, endocrine and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease</i> , Bone Marrow Transplant 2009, 43(1): 21-7
UPRP	Urząd Patentowy Rzeczypospolitej Polskiej, Tłumaczenie patentu europejskiego, Zastosowanie lizosomalnej kwaśnej lipazy do leczenia niedoboru lizosomalnej kwaśnej lipazy u pacjentów, 1-79
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Vijay 2019	Vijay S., Abel F., Marulkar S., <i>Efficacy and safety of sebelipase alfa in infants with lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 studies</i> , Presented at the SSIEM Annual Symposium, September 3–6, 2019
Wright 2006	Wright M., Grieve R., Roberts J. i in., <i>Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation.</i> , Health Technol Assess. 2006 Jul;10(21):1-113
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yanir 2013	Yanir A., Allatif M., Weintraub M., i in., <i>Unfavourable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to graft failure and hepatic complications</i> , Mol Genet Metab 2013, 109(2): 224-6.
Younossi 2001	Younossi Z.M., Boparai N., McCormick M. i in., <i>Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease.</i> , Am J Gastroenterol. 2001 Feb; 96(2): 579-83
Younossi 2016	Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. i in., <i>The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe.</i> , Hepatology. 2016 Nov; 64(5): 1577-1586
Younossi 2019	Younossi Z.M., Stepanova M., Anstee Q.M. i in., <i>Reduced Patient-Reported Outcome Scores Associate With Level of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis.</i> , Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Nov; 17(12):2552-2560.e10

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie 184/2019/DSOZ	Zarządzenie nr 184/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie 25/2020/DSOZ	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 lutego 2020 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie 50/2020/DGL	Zarządzenie Nr 50/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 1 kwietnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
Zhang 2015	Zhang E, Wartelle-Bladou C, Lepanto L, Lachaine J, Cloutier G, Tang A. <i>Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening</i> . European radiology. 2015;25(11):3282-94.