

ANALIZA EKONOMICZNA



AWALGLUKOZYDAZA ALFA (NEXVIADYME®) W LECZENIU CHOROBY POMPEGO

Wersja 2.0



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 listopada 2022 roku

W dniu 2 czerwca 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.1.12.2023.3.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi-Aventis Sp.z o.o.

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	7
1. WPROWADZENIE	11
1.1. Cel.....	11
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy.....	12
2. METODYKA	14
2.1. Technika analityczna.....	14
2.2. Struktura modelu.....	15
2.3. Populacja docelowa.....	17
2.4. Porównywane interwencje.....	17
2.5. Perspektywa analizy.....	17
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	17
2.7. Efekty zdrowotne.....	18
2.8. Koszty.....	18
2.9. ██████████.....	19
2.10. Dyskontowanie.....	19
2.11. Próg opłacalności.....	19
2.12. Analiza wrażliwości.....	20
3. DANE ŹRÓDŁOWE	22
3.1. Charakterystyka populacji.....	22
3.2. Efektywność interwencji.....	24
3.3. Kamienie milowe.....	30
3.4. Progresja choroby.....	32
3.5. Śmiertelność.....	34
3.6. Bezpieczeństwo.....	43
3.7. Użyteczności stanów zdrowia.....	44
3.8. Dawkowanie.....	52
3.9. Obciążenie opiekunów pacjentów ██████████.....	52
3.10. Koszty.....	55
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU	72
4.1. Zasada działania.....	72
4.2. Opcje modelu.....	72
5. WYNIKI	74

■ [REDACTED]	74
■ [REDACTED]	76
5.3. Wyniki analizy probabilistycznej	77
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	80
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	80
6.2. Wyniki	81
6.3. Podsumowanie	83
7. WALIDACJA	84
7.1. Walidacja wewnętrzna	84
7.2. Walidacja konwergencji	84
7.3. Walidacja zewnętrzna	85
8. WIELOKRYTERIALNA ANALIZA DECYZYJNA	87
9. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	89
10. OGRANICZENIA	92
11. DYSKUSJA	93
12. BIBLIOGRAFIA	96
13. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	99
14. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	103
ANEKS A.	106
■ [REDACTED]	106
A.2. Strategie wyszukiwania	112
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	119

Indeks skrótów

6MWT	Test 6-minutowego marszu (<i>6-minute walk test</i>)
AE	Działania niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AIC	Kryterium informacyjne Akaikiego (<i>Akaike Information Criterion</i>)
ALGL	Alglukozydaza alfa
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AVGL	Awalglukozydaza alfa
BIC	Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (<i>Bayesian Information Criterion</i>)
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące (<i>Best supportive care</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ERT	Enzymatyczna terapia zastępcza (<i>Enzyme replacement therapy</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (<i>Forced vital capacity</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
INV	Stan zdrowia wymagający wspomaganie oddychania w postaci wentylacji mechanicznej inwazyjnej (<i>Invasive ventilation</i>)
IOPD	Wczesna postać choroby Pompego (<i>Infantile-onset Pompe disease</i>)
LOPD	Późna postać choroby Pompego (<i>Late-onset Pompe disease</i>)
MMRM	Model mieszany dla pomiarów powtarzanych (<i>Mixed model for repeated measures</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIV	Stan zdrowia wymagający wspomaganie oddychania w postaci wentylacji mechanicznej nieinwazyjnej (<i>Non-invasive ventilatory</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
[REDACTED]	[REDACTED]
SF-6D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>ShortForm 6D</i>)
SSR	Suma kwadratów reszt (<i>Sum of squared residuals</i>)
WCh	Stan zdrowia, w którym pacjent korzysta wózka inwalidzkiego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego [1] oraz dodatkowych badań i danych z Rejestru Choroby Pompego.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana % przewidywanej FVC w porównaniu do wartości wyjściowej,
- zmiana wyniku testu 6MWT w porównaniu do wartości wyjściowej.

Dodatkowo w analizie uwzględniono również parametry:

- czas utrzymywania się uzyskanych efektów zdrowotnych,
- prawdopodobieństwo przerwania terapii.

[REDACTED] Średni wiek pacjentów w badaniu COMET to 48 lat. Biorąc pod uwagę średni czas życia, zakładany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii medycznych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnej (program lekowy) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentów – leki są w całości finansowane ze środków publicznych. Z tego względu przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% rocznie. Wartość proggu opłacalności, wynoszącą 175 926 zł, wyznaczono w oparciu o trzykrotność PKB *per capita* w Polsce. W wyniku przeprowadzonych obliczeń dla każdej z uwzględnionych interwencji wyznaczono długość życia oraz długość życia skorygowaną jakością, jak również koszty terapii oraz postępowania z pacjentem [REDACTED]. Wyznaczono wyniki inkrementalne, współczynniki (całkowite i inkrementalne) kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, jak również odpowiednie ceny progowe.

Wyniki

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowym elementem oceny opłacalności preparatu Nexviadyme® powinna być zmiana paradygmatu z utylitarnego na egalitarny, tj. odejście od formalnej analizy ekonomicznej (efektywności kosztów czy użyteczności kosztowej), co jest właściwe dla interwencji stosowanych w chorobach rzadkich. Choć formalnie w Polsce obecnie brak jest odpowiednich instrumentów polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich, w szczególności ustawa refundacyjna nie przewiduje odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w bardzo małych populacjach pacjentów, to w praktyce zapadają decyzje o finansowaniu interwencji stosowanych w ograniczonych populacjach chorych pomimo przekroczenia przez nie progu opłacalności.

Świadomość konieczności zmian w ocenie interwencji stosowanych w chorobach rzadkich jest obecna wśród decydentów: w 2014 roku Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku [3] w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęcie leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniał kryterium dotyczącego wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [3]. Rekomendację tę można odnieść również do sytuacji analizowanego problemu zdrowotnego, ze względu na jego ultraradkie występowanie. Rezygnacja z kryterium opłacalności definiowanej przez odniesienie do zdefiniowanego progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku ultraradkich wskazań klinicznych została ponadto wpisana w projekt zmiany ustawy refundacyjnej (tzw. duża nowelizacja ustawy refundacyjnej, DNUR) z roku 2016 [4].

[REDACTED]

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności awalglukozydazy alfa (Nexviadyme®) względem alglukozydazy alfa (Myozyme®) u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego [redacted], którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

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

POPULACJA

[redacted]

INTERWENCJA

Awalglukozydaza alfa (Nexviadyme®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [5].

KOMPARATORY

Alglukozydaza alfa (Myozyme®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL [6].

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER/LY),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej [1], w której przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane COMET [8], w którym porównano bezpośrednio awalglukozydazę alfa (AVGL) z alglukozydazą alfa (ALGL) w populacji pacjentów z chorobą Pompego [REDACTED]. Mimo, że w badaniu COMET nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AVGL i ALGL dla zmiany przewidywanej natężonej pojemności życiowej (FVC, ang. *forced vital capacity*) (MD = 2,43 [-0,13; 4,99]), wyniki dla porównania częstości uzyskiwania istotnej klinicznie poprawy FVC były istotnie wyższe w grupie AVGL w porównaniu z ALGL (NNT=8 [4; 146]), co sugeruje, że efekt terapeutyczny AVGL i ALGL nie jest jednakowy. Dodatkowo wyniki badania wskazują na przewagę AVGL nad ALGL w zakresie poprawy sprawności motorycznej na podstawie wyników testów 6MWT (MD = 30,01 [1,33; 58,69]).

[REDACTED]

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [9] analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. Rekomenduje się wykonywanie analizy użyteczności kosztów oraz analizy efektywności kosztów jednocześnie. W świetle powyższych, analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia (LY). Podejście to jest także zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [10].

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów i jednocześnie długość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [10], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane porównujące bezpośrednio AVGL z ALGL. W konsekwencji, w świetle rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [10].

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

2.2. Struktura modelu

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3. Populacja docelowa

2.4. Porównywane interwencje

W analizie dokonano porównania awalglikozydazy alfa (preparat Nexviadyme®) z alglukozydazą alfa (preparat Myozyme®).

Dawkowanie określono w oparciu o dane z badania COMET [8]. Przyjęte dawkowanie jest zgodne z dawkowaniem określonym w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych [5]. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.8.

Szczegółowy opis porównywanych interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

2.5. Perspektywa analizy

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [10], analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (program lekowy), aktualny sposób finansowania interwencji opcjonalnej (program lekowy) oraz pozostałych uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, nie dochodzi do współpłacenia za leki częściowo przez płatnika publicznego i częściowo przez pacjentów – leki są w całości finansowane ze środków publicznych. Z tego względu przedstawione wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Średni wiek pacjentów w badaniu COMET to 48 lat. Biorąc pod uwagę średni czas życia, zakładany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania uwzględnionych technologii medycznych.

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [9], w przypadku technologii, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, okres objęty analizą powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Dlatego też założenie o dożywotnim horyzoncie czasowym niniejszej analizy jest zgodne z wytycznymi AOTMiT.

Ze względu na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów w modelu dożywotnim związane jest z koniecznością ekstrapolacji wyników na długi okres, zgodnie z oczekiwaniami AOTMiT w tym zakresie, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia przy uwzględnieniu krótszego horyzontu czasowego – 10 lat (scenariusz H).

2.7. Efekty zdrowotne

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego [1] oraz dodatkowych badań i danych z Rejestru choroby Pompego (patrz rozdz. 3).

W niniejszej analizie uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zmiana % przewidywanej FVC w porównaniu do wartości wyjściowej,
- zmiana wyniku testu 6MWT w porównaniu do wartości wyjściowej.

Dodatkowo w analizie uwzględniono również parametry:

- czas utrzymywania się uzyskanych efektów zdrowotnych,
- prawdopodobieństwo przerwania terapii.

Wyjściowe wartości użyteczności oraz zmianę użyteczności jako wynik stosowanego leczenia określono w oparciu o dane z badania COMET (rozdz. 3.7.4).

2.8. Koszty

W analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo koszty społeczne wynikające z utraty produktywności związanej z chorobą przez pacjentów [REDACTED] oraz ich opiekunów.

W ramach bezpośrednich kosztów medycznych uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (interwencji i komparatora),
- koszty podania leków i monitorowania terapii,
- koszty wentylacji mechanicznej,
- koszty wyrobów medycznych (wózek inwalidzki),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowy opis kosztów uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.9.

2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [10].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz D).

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 175 926 zł [11].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

Należy podkreślić, iż kluczowym elementem oceny opłacalności preparatu Nexviadyme® powinna być zmiana paradygmatu z utylitarne na egalitarny, tj. odejście od formalnej analizy ekonomicznej

(efektywności kosztów oraz użyteczności kosztowej), co jest właściwe dla interwencji stosowanych w chorobach rzadkich.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów hazardu względnego odnośnie śmiertelności w przypadku stosowania enzymatycznej terapii zastępczej (ERT, ang. *enzyme replacement therapy*) w porównaniu do BSC, czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych oraz parametrów określających progresję choroby po zakończeniu utrzymywania się efektów zdrowotnych przyjęto rozkład log-normalny;
- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji, prawdopodobieństw przejść przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co

uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;

- dla parametrów wyznaczających użyteczności, zyskane efekty zdrowotne oraz współczynników hazardu dla śmiertelności w poszczególnych stanach zdrowia przyjęto rozkład normalny, jako rozkład charakteryzujący zmienne równomiernie skupione wokół wartości średniej.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- uzyskanych efektów zdrowotnych,
- czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych,
- obciążenia opiekunów pacjentów ██████████
- kosztów,
- użyteczności stanów zdrowia.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

3.2.1. Czynność oddechowa

Czynność oddechową oceniono w oparciu o zmianę względem wartości wyjściowych przewidywanego FVC. FVC jest standardowym testem czynności płuc, stosowanym do ilościowej oceny osłabienia mięśni oddechowych i jest to objętość powietrza (w litrach), którą można wydmuchać siłą po pełnym wdechu w pozycji pionowej. Procent przewidywanego FVC obliczono jako iloraz rzeczywistego pomiaru FVC i przewidywanej wartości FVC oraz pomnożono przez 100%.

Wyniki badania COMET potwierdziły, że AVGL jest terapią nie gorszą od terapii ALGL w zakresie zmiany względem wartości wyjściowych przewidywanego FVC. W badaniu wykazano numeryczną przewagę AVGL w porównaniu z ALGL względem omawianego parametru (Tabela 3, Tabela 4).

Tabela 3.
Wyniki badania COMET w zakresie zmiany względem wartości wyjściowych przewidywanego FVC [1]

Punkt końcowy	Analiza	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p
		n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	MD [95% CI]	
Zmiana przewidywanego FVC w %	mITT	51	2,89 (0,88)	49	0,46 (0,93)	2,43 [-0,13; 4,99]	0,0074 / 0,063 ^a
	PP	46	2,87 (0,93)	39	0,19 (1,02)	2,69 [-0,06; 5,44]	0,0076 / 0,0555 ^a

mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (*modified intention to treat analysis*), PP – analiza w populacji zgodnej z protokołem leczenia (ang. *per protocol*), LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least-square mean*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p – istotność statystyczna
a) potwierdzono hipotezę *non-inferiority* / hipoteza *superiority* nie została potwierdzona

Tabela 4.
Wyniki badania COMET w zakresie zmiany względem wartości wyjściowych przewidywanego FVC opublikowane w raporcie FDA [1]

Punkt końcowy	Analiza	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p
		n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana przewidywanego FVC w %	mITT	49	3,0 (6,8)	43	-0,0 (5,8)	3,00 [0,43; 5,57] ^a	-

mITT – zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (*modified intention to treat analysis*), SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p – istotność statystyczna
a) obliczenia własne

Wartości prezentowane w Tabela 3 zostały wyznaczone przez autorów badania na podstawie modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych (MMRM, ang. *mixed model for repeated measures*), natomiast wartości prezentowane w Tabela 4 z odnalezionego raportu Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) określono bezpośrednio w oparciu o dane z badania. Niezależnie od sposobu wyznaczenia zmiany przewidywanego FVC względem wartości wyjściowych wyniki badania wskazują na poprawę w zakresie tego parametru w ramieniu AVGL. W przypadku leczenia z zastosowaniem ALGL odnotowano niewielką poprawę w oparciu o wyniki MMRM oraz brak poprawy w oparciu o bezpośrednie dane z badania.

W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono wartości prezentowane w Tabeli 3 na podstawie analizy mITT. Spośród wszystkich prezentowanych powyżej wartości wybrane dane wskazują na najmniejszą różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie zmiany względem wartości wyjściowych przewidywanego FVC. W scenariuszu dodatkowym analizy przetestowano wartości otrzymane w oparciu o dane prezentowane w raporcie FDA.

Tabela 5.
Wyniki skuteczności w zakresie zmiany względem wartości wyjściowych przewidywanego FVC w % uwzględnione w analizie

Scenariusz	ALGL		AVGL vs ALGL	
	Średnia	SE	Średnia	SE
Analiza podstawowa	0,46	0,93 ^a	2,43	1,29 ^a
Analiza wrażliwości (FVC_FDA)	0,00	nd.	3,00	nd.

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

a) Wartość wyznaczona przez autorów oryginalnego modelu

3.2.2. Sprawność motoryczna

Sprawność motoryczną pacjentów w badaniu COMET oceniano na podstawie wyników testu 6MWT. Test 6MWT jest to standaryzowany test, który mierzy odległość (w metrach) przebytą przez pacjenta podczas 6-minutowego marszu po płaskiej, twardej powierzchni. Średnia przebyta odległość określa wytrzymałość czynnościową – im większa odległość, tym większa wytrzymałość.

Wyniki badania COMET wskazują na przewagę AVGL nad ALGL w zakresie poprawy sprawności motorycznej na podstawie testów 6MWT.

Tabela 6.
Wyniki badania COMET w zakresie zmiany sprawności motorycznej [1]

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p
	n	LSM (SE)	n	LSM (SE)	MD [95% CI]	
Zmiana 6MWT w metrach	51	32,21 (9,93)	49	2,19 (10,40)	30,01 [1,33; 58,69]	0,040

LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least-square mean*), SE – błąd standardowy (ang. *standard error*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p – istotność statystyczna

Tabela 7.
Wyniki badania COMET w zakresie zmiany sprawności motorycznej opublikowane w raporcie FDA [1]

Punkt końcowy	AVGL		ALGL		AVGL vs ALGL	p
	n	Średnia (SD)	n	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana 6MWT w metrach	48	37,9 (52,8)	43	-1,7 (85,2)	39,60 [10,08; 69,12] ^a	-

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), p – istotność statystyczna
a) obliczenia własne

Wartości prezentowane w Tabeli 6 zostały wyznaczone przez autorów badania na podstawie modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych, natomiast wartości prezentowane w Tabeli 7

z odnalezionego raportu FDA określono bezpośrednio w oparciu o dane z badania. Niezależnie od sposobu wyznaczenia zmiany sprawności motorycznej pacjentów wyniki badania wskazują na poprawę tego parametru w przypadku stosowania AVGL. W ramieniu ALGL odnotowano niewielką poprawę w oparciu o wyniki modelu mieszanego oraz brak poprawy w oparciu o bezpośrednie dane z badania na koniec okresu obserwacji.

W scenariuszu podstawowym analizy, konserwatywnie, uwzględniono wartości wyznaczone w oparciu o model mieszany. Wyniki prezentowane w raporcie FDA wskazujące na większą przewagę AVGL nad ALGL przetestowano w scenariuszu dodatkowym analizy.

Tabela 8.
Wyniki skuteczności w zakresie zmiany sprawności motorycznej względem wartości wyjściowych uwzględnione w analizie

Scenariusz	ALGL		AVGL vs ALGL	
	Średnia	SE	Średnia	SE
Analiza podstawowa	2,19	10,40 ^a	30,01	14,43 ^a
Analiza wrażliwości (6MWT_FDA)	0,00 ^b	nd.	39,60	nd.

SE – błąd standardowy (ang. *standard error*)

a) Wartość wyznaczona przez autorów oryginalnego modelu

b) W modelu otrzymanym od Zamawiającego parametry dotyczące skuteczności leczenia nie mogą przyjmować wartości ujemnych, dlatego dla ALGL poprawę sprawności motorycznej względem wartości wyjściowej przyjęto jako 0,00 m

3.2.3. Czas utrzymywania się efektów zdrowotnych

Efekty zdrowotne opisane w rozdziałach powyżej (rozd. 3.2.1 oraz rozdz. 3.2.2) utrzymują się przez zdefiniowany przez użytkownika czas. Jest on przyjęty niezależnie zarówno dla uwzględnionych parametrów (zmiana przewidywanego FVC oraz poprawa sprawności motorycznej) jak i porównywanych interwencji.

Czas trwania terapii jest niezależny od zdefiniowanego czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych, tj. pomimo zakończenia utrzymywania się efektów zdrowotnych dla danej terapii pacjenci nadal są leczeni z zastosowaniem AVGL lub ALGL (do momentu przerwania terapii z powodu występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia lub zgonu pacjenta).

ALGL

[REDACTED]

AVGL

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 9.
Wyniki skuteczności fazy przedłużonej badania NEO1 – NEO-EXT [1]

Przewidywana zmiana	OB. W latach	AVGL (20 mg/kg)	
		Uprzednio nieleczeni	Uprzednio leczeni
		Średnia [95% CI]	Średnia [95% CI]
Przewidywany FVC w %	5,5	-0,396 [-0,351; 1,144]	-0,331 [-0,778; -0,115]
	6	-0,473 [-1,188; 0,242]	-0,648 [-1,061; -0,236]
Przewidywany 6MWT w %	5,5	-0,965 [-1,891; -0,038]	-1,216 [-2,027; -0,405]
	6	-0,701 [-1,571; 0,169]	-0,846 [-1,567; -0,125]

PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

3.2.4. Przerwanie terapii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. Kamienie milowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Progresja choroby

[REDACTED]

3.4.1. ERT (AVGL i ALGL)

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted content]

3.4.2. BSC

Progresję choroby w zakresie czynności oddechowej dla BSC przyjęto zgodnie z wartością prezentowaną w publikacji van der Beek 2012 [16]. W publikacji tej zaprezentowano wyniki jednośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego. Badanie to zostało przeprowadzone w okresie od października 2004 r. do sierpnia 2009 r. w Holandii i obejmowało 94 dorosłych (25–75 lat) pacjentów z chorobą Pompego, u których nie stosowano ERT. W badaniu oceniano m.in. procent przewidywanej FVC dla pozycji wyprostowanej siedzącej lub leżącej. Oceny dokonywano w odstępie od 3 do 6 miesięcy. Wyniki odnośnie progresji choroby w zakresie czynności oddechowej prezentowane w badaniu przedstawiano w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Roczny spadek punktów procentowych dla FVC wśród pacjentów leczonych BSC – dane z badania van der Beek 2012 [16]

Parametr	n	Średnia (95% CI)
Roczna zmiana FVC w pozycji siedzącej	59	-1,04 (-2,14; 0,06)
Roczna zmiana FVC w pozycji leżącej	54	-1,30 (-2,42; -0,19)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*),

[Redacted content]

3.5. Śmiertelność

W modelu dostarczonym przez Zamawiającego uwzględniono dwa rodzaje śmiertelności: śmiertelność ogólną oraz śmiertelność związaną [redacted]. Dla celów niniejszej analizy zachowano domyślne parametry określające śmiertelność związaną [redacted], natomiast dane dotyczące śmiertelności ogólnej dostosowano do polskich warunków demograficznych.

3.5.1. Śmiertelność naturalna

W celu określenia śmiertelności ogólnej w populacji Polski dokonano dopasowania ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa do danych z tablic trwania życia publikowanych na stronie GUS [17]. Dopasowania dokonano osobno dla tablic trwania życia kobiet i mężczyzn. W obliczeniach wykorzystano dane z roku 2021 (najbardziej aktualne dostępne dane).

Dopasowanie rozkładów do tablic trwania życia dla populacji polskiej dokonano w programie R. Uwzględniono następujące rozkłady prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz uogólniony gamma. Ze względu na brak danych na poziomie pacjenta, podejście w oparciu o metodę największej wiarygodności nie miało zastosowania, a najlepiej dopasowany rozkład wybrano minimalizując odległość między krzywą empiryczną (z tablic trwania życia), a dopasowaną krzywą przeżycia – dopasowania zostały ocenione na podstawie sumy kwadratów reszt (SSR, ang. *sum of squared residuals*) odnośnie pomiaru odległości oraz oceny wizualnej dopasowanych krzywych. Podejście z zastosowaniem SSR nie uwzględnia liczby

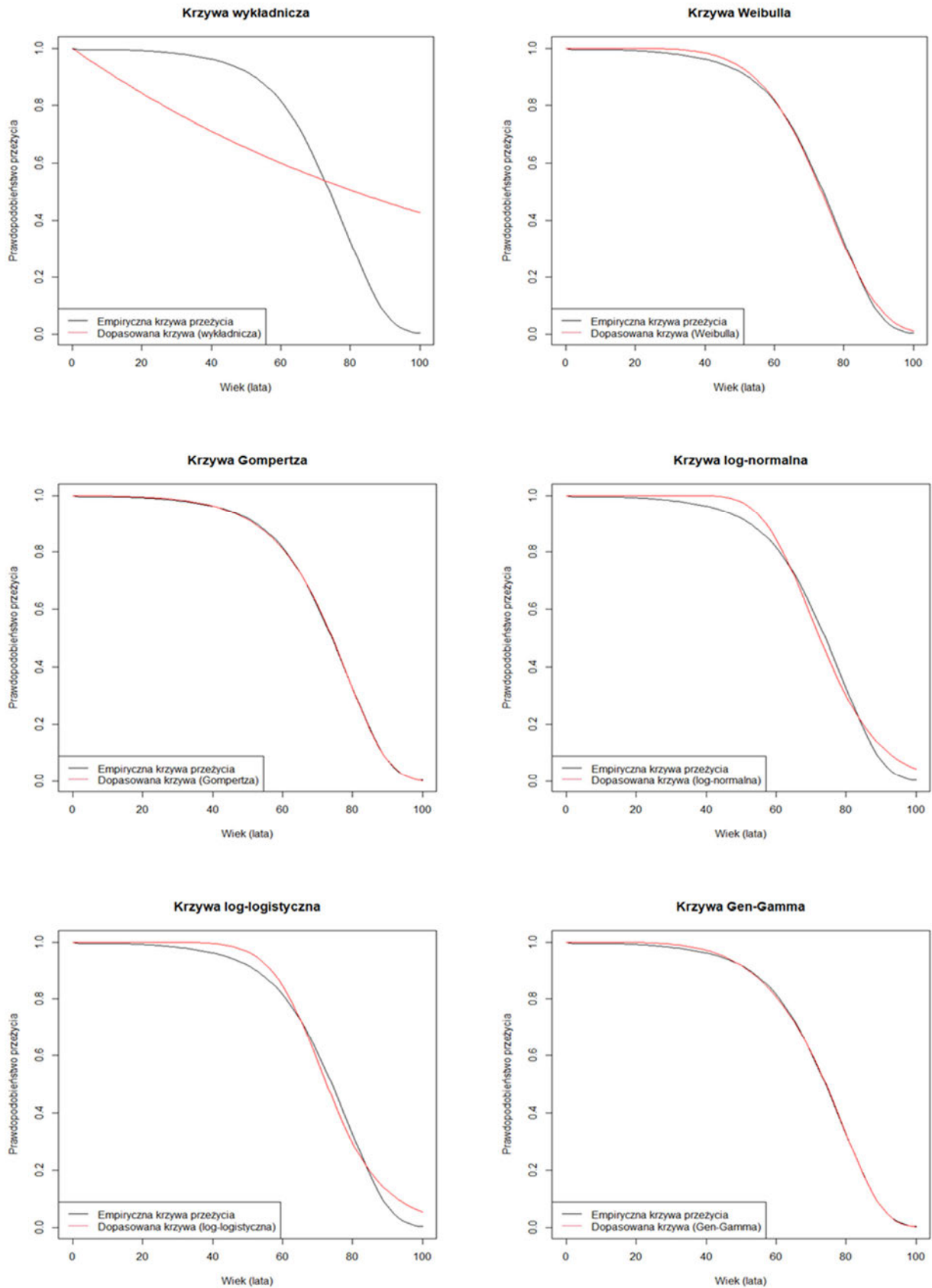
parametrów uwzględnionych w parametryzacji rozkładu, dlatego w przypadku zbliżonych wyników SSR wybierano rozkłady o mniejszej liczbie parametrów koniecznych do ich zdefiniowania.

Poniżej w postaci graficznej (Wykres 1, Wykres 2) zaprezentowano dopasowane rozkłady do danych z tablic trwania życia oraz w postaci tabelarycznej otrzymane wartości SSR (Tabela 20).

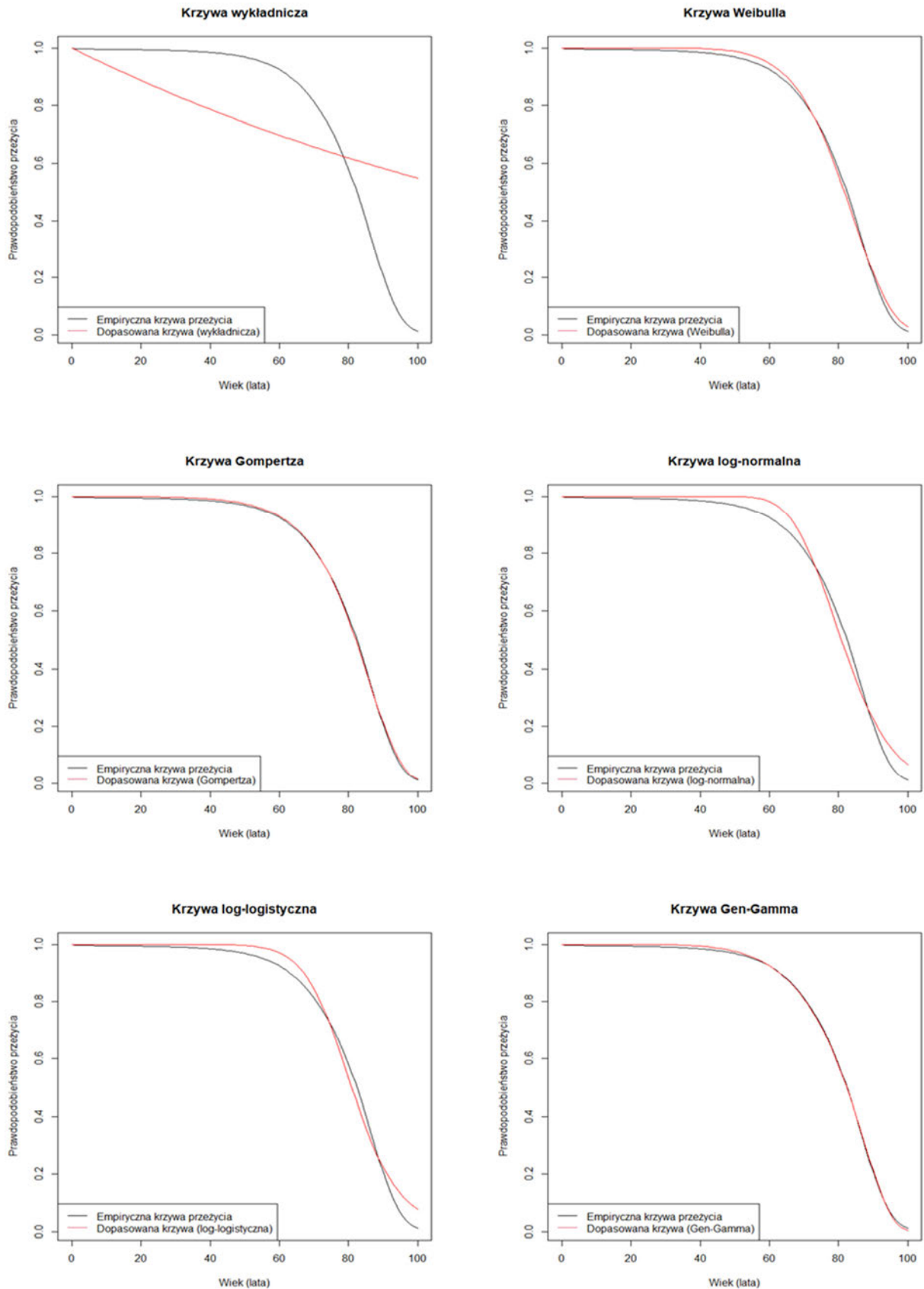
Tabela 20.
Wartości SSR dla rozkładów dopasowanych do danych z tablic trwania życia dla kobiet i mężczyzn

Rozkład	SSR	
	Mężczyźni	Kobiety
Wykładniczy	5,3884	5,0594
Weibulla	0,0178	0,0220
Gompertza	0,0010	0,0034
Log-normalny	0,1159	0,1114
Log-logistyczny	0,1103	0,1011
Uogólniony gamma	0,0038	0,0035

Wykres 1.
Rozkłady prawdopodobieństwa dopasowane do tablicy trwania życia dla mężczyzn



Wykres 2.
Rozkłady prawdopodobieństwa dopasowane do tablicy trwania życia dla kobiet



Analiza wartości SSR oraz ocena wizualna dopasowanych krzywych wskazuje, iż najlepiej dopasowanymi rozkładami zarówno w przypadku mężczyzn jak i kobiet są rozkłady: Weibulla, Gompertza oraz uogólniony gamma. Zarówno w przypadku danych dla mężczyzn jak i kobiet najniższą wartość SSR uzyskano dla rozkładu Gompertza, a zatem rozkład ten został uwzględniony w scenariuszu podstawowym analizy. Drugim pod względem wartości SSR jest rozkład uogólniony gamma, jednak do opisu tego rozkładu niezbędne są trzy parametry, natomiast w przypadku rozkładu Weibulla dwa parametry. Zgodnie z przyjętą metodyką w analizie wrażliwości uwzględniono rozkład, którego parametryzacja opiera się na mniejszej liczbie parametrów – rozkład Weibulla (Tabela 21).

Tabela 21.
Rozkłady prawdopodobieństwa uwzględnione w modelowaniu śmiertelności ogólnej pacjentów

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Gompertza
Analiza wrażliwości (MOR_GEN)	Weibulla

W tabeli poniżej zamieszczono wartości parametrów uwzględnionych w obliczeniach dla dopasowanych rozkładów (Tabela 22).

Tabela 22.
Parametryzacja rozkładów uwzględnionych w modelowaniu śmiertelności ogólnej pacjentów

Płeć	Parametr skali	Parametr kształtu
Rozkład Gompertza		
Mężczyźni	$1,15 \cdot 10^{-4}$	0,0838
Kobiety	$1,68 \cdot 10^{-5}$	0,1016
Rozkład Weibulla		
Mężczyźni	78,1623	6,1015
Kobiety	85,4547	8,1811

3.5.2. Śmiertelność związana [REDACTED]

3.5.2.1. PACJENCI LECZENI BSC

Śmiertelność związana [REDACTED] została określona w oparciu o dane z badania Güngör 2011 [18]. Autorzy oryginalnego modelu dokonali digitalizacji krzywej Kaplana-Meiera zamieszczonej w badaniu i na tej podstawie dopasowania ciągłych rozkładów prawdopodobieństwa. Dopasowanie zostało przeprowadzone w programie SAS (ang. *Statistical Analysis Program*).

Badanie Güngör 2011 [18] to prospektywne, międzynarodowe badanie obserwacyjne obejmujące 268 pacjentów z chorobą Pompego nieleczonych ERT. Rekrutacja do badania odbywała się w latach 2002–2009. Mediana czasu obserwacji w badaniu wyniosła 3,5 roku.

Analogicznie jak w przypadku śmiertelności ogólnej analizie poddano następujące rozkłady prawdopodobieństwa: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-normalny, log-logistyczny oraz uogólniony gamma. Krzywe dopasowano do indywidualnych danych pacjentów metodą największej wiarygodności na podstawie kryterium informacyjnego Akaikego (AIC, ang. *Akaike Information Criterion*) oraz Bayesowskiego kryterium informacyjnego Schwartza (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*). Dodatkowo dokonano oceny wizualnej dopasowanego rozkładu do krzywej Kaplana-Meiera oraz oceny trafności klinicznej.

W tabeli poniżej zaprezentowano wartości AIC i BIC dla dopasowanych rozkładów prawdopodobieństwa (Tabela 23), dopasowanie wizualne (Wykres 3) oraz prognozowaną długość życia na ich podstawie (Tabela 24).

Tabela 23.
Wartości AIC i BIC dla rozkładów prawdopodobieństwa dopasowanych do krzywej z badania Güngör 2011

Rozkład	AIC	BIC
Weibulla	814,919	822,055
Log-normalny	820,160	827,297
Log-logistyczny	818,350	825,487
Wykładniczy	851,362	854,938
Uogólniony gamma	804,278	814,960
Gompertza	817,395	824,532

Wykres 3. Rozkłady prawdopodobieństwa dopasowane do danych obserwowanych oraz krzywa z badania Güngör 2011

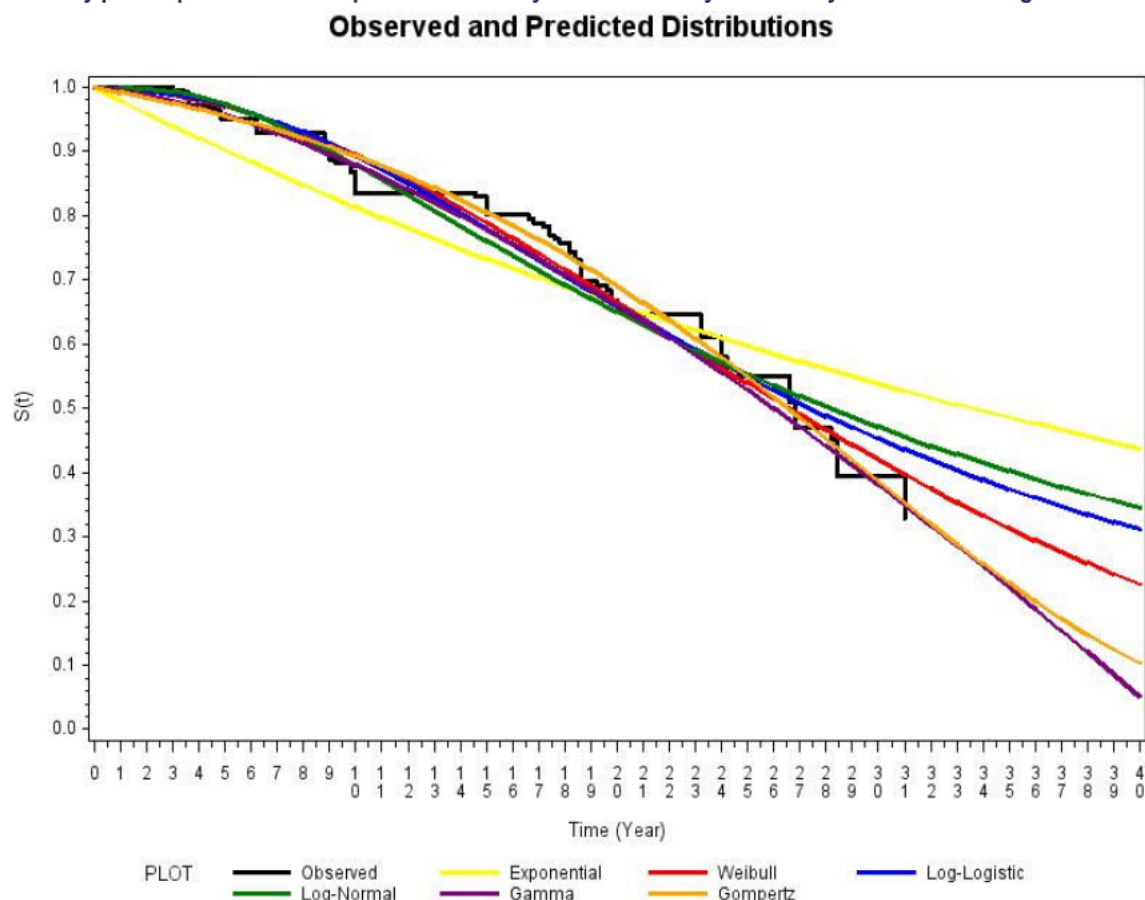


Tabela 24. Prognozowana długość przeżycia pacjentów [redacted] na podstawie dopasowanych rozkładów

Rozkład	Prognozowana długość życia
Weibulla	28,67
Log-normalny	40,79
Log-logistyczny	38,93
Wykładniczy	48,04
Uogólniony gamma	24,77
Gompertza	25,75

Prognozy długoterminowe w oparciu o rozkłady: log-normalny, log-logistyczny oraz wykładniczy ze względu na wyższe wartości AIC oraz BIC, a także zbyt optymistyczne prognozowane przeżycie zostały uznane za nieodpowiednie. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych uzyskaną w czasie prac przez autorów oryginalnego modelu spodziewany czas przeżycia pacjentów leczonych ERT od momentu diagnozy wynosi 45 lat. Zaprezentowane powyżej (Tabela 24) dopasowanie na podstawie rozkładów: log-normalnego, log-logistycznego raz wykładniczego wskazuje, iż przeżycie pacjentów stosujących wyłącznie BSC jest zbliżone do długości życia wskazanej przez ekspertów.

Uwzględniając następnie wartość wskaźnika HR dla leczenia z zastosowaniem ERT w porównaniu do BSC przeżycie pacjentów leczonych z zastosowaniem ERT znacznie przekraczałoby spodziewaną długość przeżycia wskazaną przez ekspertów. Zatem omawiane rozkłady prawdopodobieństwa log-normalny, log-logistyczny oraz wykładniczy nie zostały uwzględnione w dalszej analizie.

Analiza wartości AIC i BIC wskazuje, iż najlepiej dopasowane do danych są rozkłady: uogólniony gamma, Weibulla oraz Gompertza. Ocena wizualna nie rozstrzyga, który z wymienionych rozkładów będzie możliwie najlepiej odwzorowywać prognozowaną śmiertelność w związku [REDACTED]. Autorzy modelu w scenariuszu podstawowym uwzględnili rozkład Gompertza, natomiast w scenariuszu dodatkowym rozkład Weibulla. Podejście to jest spójne z rozkładami przyjętymi w przypadku modelowania śmiertelności ogólnej.

Tabela 25.
Rozkłady prawdopodobieństwa uwzględnione w modelowaniu śmiertelności związane [REDACTED]

Scenariusz	Rozkład
Analiza podstawowa	Gompertza
Analiza wrażliwości (MOR_BSC)	Weibulla

W tabeli poniżej zamieszczono wartości parametrów uwzględnionych w obliczeniach dla dopasowanych rozkładów (Tabela 26).

Tabela 26.
Parametryzacja rozkładów uwzględnionych w modelowaniu śmiertelności ogólnej pacjentów

Rozkład	Parametr skali	Parametr kształtu
Gompertza	3,4780	0,5335
Weibulla	4,9216	0,0819

Modyfikacja śmiertelności ze względu na stan zdrowia pacjenta

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5.2.2. PACJENCI LECZENI ERT

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.6. Bezpieczeństwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

przeprowadzonego przeglądu do analizy włączono 3 publikacje, w których raportowano dane odnośnie użyteczności stanów zdrowia w chorobie Pompego. W dalszej części rozdziału przeanalizowano szczegółowo odnalezione źródła danych.

W badaniu Simon 2019 [21] badano jakość życia opiekunów pacjentów cierpiących na jedną z trzech rzadkich chorób: choroby Krabbeego, Fenylketonurii oraz choroby Pompego. Analizę dla każdej jednostki przeprowadzono oddzielnie, a użyteczności stanów zdrowia wyznaczono w zależności od stopnia nasilenia objawów choroby oraz w zależności od wieku, w którym wystąpiły objawy. Łącznie w badaniu udział wzięło 862 osoby z USA. Użyteczności wyznaczono z zastosowaniem metody handlowania czasem (TTO, ang. *time trade-off*). W tabelach poniżej zaprezentowano użyteczności otrzymane w badaniu dla pacjentów z chorobą Pompego (Tabela 32) oraz spadki użyteczności dla opiekunów pacjentów z chorobą Pompego (Tabela 33). Pacjenci w stanie łagodnym oraz umiarkowanym zostali scharakteryzowani m.in. jako pacjenci, którzy nie wymagają korzystania z respiratora oraz wózka inwalidzkiego, natomiast pacjenci w stanie ciężkim jako osoby wymagające zarówno korzystania z wentylacji mechanicznej jak i wózka inwalidzkiego.

Tabela 32.
Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Pompego – dane z badania Simon 2019 [21]

Stan zdrowia	N	Wartość użyteczności	
		Średnia	95%CI
Objawy łagodne, wiek wystąpienia objawów: 8 lat	171	0,799	0,750 – 0,844
Objawy umiarkowane, wiek wystąpienia objawów: 8 lat	169	0,414	0,355 – 0,475
Objawy ciężkie, wiek wystąpienia objawów: 8 lat	169	0,466	0,407 – 0,525
Leczenie ERT, wiek wystąpienia objawów: 8 lat	170	0,475	0,417 – 0,534
Objawy łagodne, wiek wystąpienia objawów: ≥18 lat	170	0,853	0,811 – 0,892
Objawy umiarkowane, wiek wystąpienia objawów: ≥18 lat	170	0,683	0,634 – 0,729
Objawy ciężkie, wiek wystąpienia objawów: ≥18 lat	171	0,536	0,480 – 0,594
Leczenie ERT, wiek wystąpienia objawów: ≥18 lat	169	0,673	0,621 – 0,723

Tabela 33.
Spadki użyteczności dla opiekunów pacjentów z chorobą Pompego – dane z badania Simon 2019 [21]

Stan zdrowia pacjenta	N	Wartość obniżenia użyteczności	
		Średnia	95%CI
Objawy łagodne, wiek wystąpienia objawów: 8 lat	171	0,072	0,042 – 0,103
Objawy umiarkowane, wiek wystąpienia objawów: 8 lat	169	0,162	0,116 – 0,208
Objawy ciężkie, wiek wystąpienia objawów: 8 lat	169	0,131	0,090 – 0,173
Leczenie ERT, wiek wystąpienia objawów: 8 lat	170	0,155	0,110 – 0,200

Badanie Kanters 2015 [22] zostało przeprowadzone w latach 2005–2011 i obejmowało 110 dorosłych pacjentów z chorobą Pompego w Holandii. Celem badania było porównanie wartości użyteczności otrzymanych w oparciu o kwestionariusz *Euroqol-5D* (EQ-5D) oraz kwestionariusz *ShortForm 6D* (SF-6D). W badaniu oprócz wartości użyteczności dla populacji całkowitej z badania wyznaczono również wartości użyteczności w zależności od konieczności korzystania przez pacjenta z wózka inwalidzkiego lub wentylacji mechanicznej (Tabela 34). Nie rozróżniano typu wentylacji mechanicznej na wentylację inwazyjną oraz nieinwazyjną. Brak jest informacji czy pacjenci byli leczeni z zastosowaniem ERT czy otrzymywali wyłącznie BSC.

Tabela 34.
Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Pompego – dane z badania Kanters 2015 [22]

Grupa pacjentów	n	EQ-5D
Wszyscy	80	0,670
Pacjenci korzystający z wózka inwalidzkiego		
Tak	24	0,533
Nie	56	0,729
Pacjenci wentylowani mechanicznie		
Tak	18	0,593
Nie	61	0,693

Publikacja Kanters 2011 [23] opisuje wyniki badania prowadzonego w latach 2005–2009 w Holandii wśród dorosłych pacjentów z chorobą Pompego. W badaniu analizowano dane zarówno dla pacjentów otrzymujących wyłącznie leczenie podtrzymujące, jak i pacjentów leczonych z zastosowaniem ERT. Do badania zakwalifikowano 92 pacjentów, z czego osiemdziesięciu pacjentów wypełniło co najmniej jeden kwestionariusz. Średnia wartość użyteczności dla wszystkich pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu wyniosła 0,72. Wartość ta była niższa wśród osób, które wymagały wspomaganie w poruszaniu się (0,67) oraz w oddychaniu (0,61).

Tabela 35.
 Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Pompego – dane z badania Kanters 2011 [23]

Grupa pacjentów	n	EQ-5D (SD)
Wszyscy	80	0,72 (0,18)
Pacjenci wymagający pomocy w poruszaniu się	44	0,67 (0,21)
Pacjenci wymagający wspomaganie w oddychaniu	25	0,61 (0,26)

PUBLIKACJE OPUBLIKOWANE PO DACIE ZAKOŃCZENIA ANALIZ

Na prośbę analityków AOTMiT (pismo nr OT.423.1.12.2023.3.TG w sprawie wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego) analiza została uzupełniona o publikację Hubig 2023 [24]. Celem badania było uzupełnienie bazy dowodowej dla LOPD poprzez oszacowanie wartości użyteczności dla zdefiniowanych stanów zdrowia. W badaniu zdefiniowano siedem stanów zdrowia wynikających z różnych poziomów mobilności pacjenta (konieczność korzystania przez pacjenta z urządzeń wspierających przemieszczanie się) oraz różnych poziomów korzystania przez pacjenta z wentylacji mechanicznej (wspomaganie oddychania). Charakterystyki odpowiednich stanów zdrowia zostały opracowane na podstawie danych z badania PROPEL (randomizowane badanie kliniczne porównujące ALGL z placebo w populacji dorosłych pacjentów z LOPD), przeglądu literatury, wywiadów przeprowadzonych z osobami, u których zdiagnozowano LOPD (12 pacjentów) oraz wywiadów z lekarzami zajmującymi się pacjentami z LOPD (2 lekarzy). Użyteczności dla wyszczególnionych stanów zdrowia zostały określone na podstawie wywiadów przeprowadzonych z wybranymi osobami z populacji ogólnej Wielkiej Brytanii (100 ankietowanych). Otrzymane w ten sposób wartości użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D-5L) zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 36).

Tabela 36.
 Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z LOPD raportowane w badaniu Hubig 2023 [24]

Stan zdrowia	Wsparcie mobilności	Wspomaganie oddychania	Użyteczność
Brak wsparcia	Brak	Brak	0,608
Czasowe wsparcie w poruszaniu się	Pacjent korzysta z pomocy przy przemieszczaniu się (z zastosowaniem przyrządu pomagającego w chodzeniu, wózka inwalidzkiego lub skutera inwalidzkiego) przez jakiś czas	Brak	0,433
Czasowe wspomaganie oddychania	Brak	Pacjent korzysta ze wspomaganie oddychania w nocy oraz czasami w ciągu dnia	0,361
Czasowe wsparcie w poruszaniu się oraz czasowe wspomaganie oddychania	Pacjent korzysta z pomocy przy przemieszczaniu się (z zastosowaniem przyrządu pomagającego w chodzeniu, wózka inwalidzkiego lub skutera inwalidzkiego) przez jakiś czas	Pacjent korzysta ze wspomaganie oddychania w nocy oraz czasami w ciągu dnia	0,289

Stan zdrowia	Wsparcie mobilności	Wspomaganie oddychania	Użyteczność
Ciągłe wsparcie w poruszaniu się	Pacjent korzysta przy przemieszczaniu się z wózka lub skutera inwalidzkiego przez cały czas	Brak	0,108
Ciągłe wsparcie w poruszaniu się oraz czasowe wspomaganie oddychania	Pacjent korzysta przy przemieszczaniu się z wózka lub skutera inwalidzkiego przez cały czas	Pacjent korzysta ze wspomaganie oddychania w nocy oraz czasami w ciągu dnia	0,080
Ciągłe wsparcie w poruszaniu się oraz ciągłe wspomaganie oddychania w postaci inwazyjnej wentylacji mechanicznej	Pacjent korzysta przy przemieszczaniu się z wózka lub skutera inwalidzkiego przez cały czas	Pacjent korzysta ze wspomaganie oddychania w postaci inwazyjnej wentylacji mechanicznej	-0,078

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted Table]

3.8. Dawkowanie

Dawkowanie porównywanych interwencji określono na podstawie danych z badania COMET [8]. Dawkowanie to jest zgodne z informacjami zamieszczonymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych [5, 6]. Poniżej zestawiono wartości uwzględnione w obliczeniach (Tabela 43).

Tabela 43.
Dawkowanie porównywanych interwencji uwzględnione w obliczeniach

Substancja	Dawkowanie
AVGL	20 mg/kg
ALGL	20 mg/kg.

3.9. Obciążenie opiekunów pacjentów

[Redacted Table]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

3.10. Koszty

3.10.1. Leki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

CENA PREPARATU MYOZYME®

Produkt Myozyme® jest refundowany w ramach programu lekowego B.22. „Leczenie choroby Pompego”. W tabeli poniżej zaprezentowano cenę leku Myozyme® zgodną z aktualnie obowiązującym

[Redacted content]

3.10.2. Koszty podania leków, diagnostyki i monitorowania terapii

KOSZT PODANIA LEKÓW

Oceniana interwencja oraz komparator podawane są w postaci infuzji dożylnych raz na 2 tygodnie [5, 6] zatem podanie leku związane jest z jednodniową hospitalizacją. Podanie ALGL finansowane jest w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego”. Wyceny poszczególnych świadczeń dostępnych w ramach programu lekowego określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 119/2022/DGL [28] (Zarządzenie główne nr 16/2022/DGL [29]). Koszty świadczeń przedstawiono poniżej (Tabela 53).

Ze względu na identyczny sposób podania AVGL i ALGL oraz zakładany sposób finansowania AVGL (również w programie lekowym) w analizie przyjęto, że koszt podanie AVGL będzie taki sam jak koszt podania ALGL.

Tabela 53.
Koszt podania leków w programie lekowym – Zarządzenie 119/2022/DGL [28]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa za osobodzień	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł
5.08.07.0000002	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80	1,00 zł	540,80 zł
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00 zł	486,72 zł

Wycena świadczeń *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu* oraz *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu* jest taka sama, zatem w przypadku pacjentów dorosłych przyjęto, że koszt podania leku wynosi 486,72 zł. Koszt podanie leku w przypadku osób niepełnoletnich przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*, tj. 540,80 zł. [Redacted content]

[Redacted Table]

Średni koszt podania leku przy uwzględnieniu odsetka dzieci wyniósł [Redacted]

[Redacted Table]

KOSZT DIAGNOSTYKI I MONITOROWANIA TERAPII

Koszt monitorowania terapii w ramach programu lekowego B.22 „Leczenie choroby Pompego” określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 119/2022/DGL [28] (Zarządzenie główne nr 16/2022/DGL [29]). Roczny koszt diagnostyki oraz jednorazowy koszt weryfikacji skuteczności leczenia określono w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Koszt monitorowania terapii w programie lekowym – Zarządzenie 119/2022/DGL [28]

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.08.07.0000023	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338,00 ^a	1,00 zł	338,00 zł
5.08.08.0000029	Diagnostyka w programie leczenia choroby Pompego	1 973,92 ^b	1,00 zł	1 973,92 zł

a) za osobodzień
b) ryczałt roczny

Zgodnie z treścią programu lekowego B.22 okresowa ocena skuteczności terapii realizowana jest co 6 miesięcy i tym samym przedłużenie leczenia następuje co pół roku. Zatem w pierwszym roku leczenia naliczany jest koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, a następnie koszt weryfikacji skuteczności leczenia. W kolejnym roku terapii naliczany jest dwukrotnie koszt weryfikacji skuteczności leczenia. W związku z tym, że kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności rozliczane są jednym świadczeniem (kod świadczenia 5.08.07.0000023) ich koszt nie jest zróżnicowany. Ponadto zgodnie z zapisami programu lekowego co rok wykonywane są badania diagnostyczne (kod świadczenia 5.08.08.0000029). W analizie przyjęto, że na łączny koszt monitorowania terapii składa się koszt diagnostyki oraz koszty okresowej oceny skuteczności leczenia. Zgodnie z proponowaną treścią programu lekowego dla AVGL, który jest spójny w zakresie diagnostyki i monitorowania terapii z aktualnymi zapisami programu lekowego dla ALGL, założono, że roczny koszt monitorowania terapii wyznaczony dla ALGL będzie taki sam dla ocenianej interwencji. Roczny koszt monitorowania terapii uwzględniony w analizie zestawiono poniżej (Tabela 57).

Tabela 57.
Koszt monitorowania terapii – dane uwzględnione w analizie

Wariant	Koszt roczny	Koszt 2-tygodniowy	Źródło
Analiza podstawowa	2 649,92 zł	101,57 zł	Kod świadczenia 5.08.07.0000023 i 5.08.08.0000029

3.10.3. Koszty wentylacji mechanicznej

Choroba Pompego prowadzi do niewydolności oddechowej i w zaawansowanych stadiach choroby, leczenie wspomagające obejmuje tlenoterapię i/lub wentylację mechaniczną. Najchętniej wybierana jest tzw. wentylacja nieinwazyjna, skutecznie korygująca hipowentylację pęcherzyków płucnych oraz hiperkapnię [7]. W ciężkich przypadkach pacjenci wymagają inwazyjnej wentylacji mechanicznej, która wiąże się z intubacją (wprowadzenie do tchawicy rurki tracheostomijnej).

W analizie uwzględniono koszty wentylacji mechanicznej metodą nieinwazyjną oraz metodą inwazyjną zarówno w warunkach domowych jak i w warunkach szpitalnych.

3.10.3.1. KOSZT WENTYLACJI MECHANICZNEJ W WARUNKACH DOMOWYCH

Koszt wentylacji mechanicznej w warunkach domowych przyjęto jako Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie (kod zakresu świadczeń: 14.2140.029.04) oraz Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie (kod zakresu świadczeń: 14.2141.029.04) na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 55/2022/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej [30]. W ramach tych zakresów świadczeń wyróżniono dwa produkty dedykowane pacjentom/dzieciom wymagającym

wentylacji mechanicznej metodą inwazyjną albo metodą nieinwazyjną. Szczegóły dotyczące wymienionych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 58).

Tabela 58.
Świadczenia dla pacjentów wentylowanych mechanicznie w warunkach domowych

Zakres świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Taryfa*
Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie (14.2140.029.04)	osobodzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie metodą inwazyjną	5.15.00.0000171	5,41
	osobodzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie metodą nieinwazyjną w przypadku świadczeniobiorców z przewlekłą niewydolnością oddechową na podłożu chorób nerwowo-mięśniowych	5.15.00.0000172	5,02
Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie (14.2141.029.04)	osobodzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie metodą inwazyjną	5.15.00.0000174	5,57
	osobodzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie metodą nieinwazyjną w przypadku dzieci i młodzieży do ukończenia 18. roku życia bez względu na czas trwania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej	5.15.00.0000175	5,08

* Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. „osobodnia za świadczenia pielęgniarские w pielęgniarской opiece długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania”, któremu przyporządkowano wartość taryfy równą jednemu punktowi

Wartość świadczeń określono w oparciu o taryfę punktową. Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. „osobodnia za świadczenia pielęgniarские w pielęgniarской opiece długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania”, któremu przyporządkowano wartość taryfy równą 1 punkt. Wartość 1 punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie taryfy dla świadczeń gwarantowanych w rodzaju świadczenia pielęgnacyjnego i opiekuńczego w ramach opieki długoterminowej na poziomie 29,07 zł [31].

Na podstawie wyżej wymienionych danych oszacowano roczne koszty inwazyjnej i nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w warunkach domowych dla osób dorosłych i dzieci. Dodatkowo uwzględniając odsetek dzieci wśród pacjentów z chorobą Pompego (rozdz. 3.10.2) wyznaczono roczne koszty łącznie dla populacji ogólnej (dzieci i dorośli). Szczegóły obliczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

Tabela 59.
Koszty wentylacji mechanicznej w warunkach domowych

Rodzaj wentylacji	Taryfa [punkty] za osobodzień	Wycena punktu*	Koszt osobodnia	Koszt roczny
Pacjenci dorośli				
Metoda inwazyjna	5,41	29,07 zł	157,27 zł	57 442,39 zł
Metoda nieinwazyjna	5,02		145,93 zł	53 301,44 zł
Dzieci				
Metoda inwazyjna	5,57	29,07 zł	161,92 zł	59 141,24 zł

Rodzaj wentylacji	Taryfa [punkty] za osobodzień	Wycena punktu*	Koszt osobodnia	Koszt roczny
Metoda nieinwazyjna	5,08		147,68 zł	53 938,51 zł
Łącznie: pacjenci dorośli i dzieci				
Metoda inwazyjna	–	–	–	■
Metoda nieinwazyjna	–	–	–	■

* na podstawie Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie taryfy dla świadczeń gwarantowanych w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej [31]

Świadczenia realizowane dla pacjentów wentylowanych mechanicznie w warunkach domowych realizowane są w większości przypadków przez ośrodki wentylacji domowej. W ramach kontraktu z NFZ zespoły długoterminowej opieki domowej zapewniają kompleksową opiekę, w tym kwalifikację i włączenie do leczenia, specjalistyczną opiekę medyczną, szkolenie rodziny i opiekunów oraz zapewnienie niezbędnego sprzętu medycznego do prowadzenia wentylacji domowej (łącznie ze sprzętem jednorazowym) [32]. Zatem w analizie nie uwzględniano dodatkowych kosztów związanych z domową wentylacją mechaniczną.

3.10.3.2. KOSZT WENTYLACJI MECHANICZNEJ W WARUNKACH SZPITALNYCH

Hospitalizacja pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej w zależności od stanu pacjenta może odbywać się na oddziale ogólnym lub na oddziale intensywnej terapii.

Przyjęto założenie, że wentylacja mechaniczna w warunkach szpitalnych w oddziale ogólnym jest rozliczana w ramach grupy JGP D52 *Niewydolność oddechowa*. Koszt hospitalizacji określono na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 127/2022/DSOZ [33] (Zarządzenie główne nr 1/2022/DSOZ [34]).

Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu w oddziale intensywnej terapii określono na podstawie wyceny punktowej za osobodzień dla świadczenia *Leczenie w OAiT dla dorosłych – ocena według skali TISS-28 – 19 pkt* (kod produktu 5.53.01.0005019) oraz *Leczenie w OAiT dla dzieci – ocena wg skali TISS-28 dla dzieci – 16 pkt* (kod produktu: 5.53.01.0006016) określonej w zarządzeniu Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ [34] (wraz z późniejszymi aktami zmieniającymi).

Dodatkowo do kosztu hospitalizacji w oddziale ogólnym lub oddziale intensywnej terapii doliczony został w oparciu o zarządzenie Prezesa NFZ nr 87/2022/DSOZ [35] (Zarządzenie główne nr 1/2022/DSOZ [34]) koszt świadczenia *Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale* (kod produktu: 5.52.01.0000243).

Dane dotyczące wyżej wymienionych świadczeń zaprezentowano poniżej (Tabela 60).

Tabela 60.
Koszty jednostkowe wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych

Kod produktu	Nazwa grupy JGP/produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt świadczenia*	Uwagi
5.51.01.0004052	Niewydolność oddechowa	2 835	2 835,00 zł	za hospitalizację, liczba dni pobytu finansowana grupą: 24
5.53.01.0005019	Leczenie w OAiT dla dorosłych – ocena według skali TISS-28 – 19 pkt	850,68	850,68 zł	za osobodzień
5.53.01.0006016	Leczenie w OAiT dla dzieci – ocena według skali TISS-28 dla dzieci – 16 pkt	749,01	749,01 zł	za osobodzień
5.52.01.0000243	Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale	337	337,00 zł	za osobodzień

* przyjęto wartość punktu = 1,00 zł

Na potrzeby dalszych oszacowań przyjęto, że średnia liczba dni hospitalizacji jest równa medianie długości hospitalizacji dla świadczenia *Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale*, wynoszącej 17 dni w 2020 roku (dane zaczerpnięto ze Statystyk JGP [36]).

W przypadku pacjentów wymagających wentylacji w warunkach szpitalnych założono, że po hospitalizacji pacjenci przenoszeni są do zakładów pielęgnacyjno-opiekuńczych bądź opiekuńczo-leczniczych (ZPO/ZOL) dla przewlekle wentylowanych. Koszt osobodnia pobytu w ZPO/ZOL określono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 55/2022/DSOZ [30] jako Świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym dla pacjentów wentylowanych mechanicznie / opiekuńczo-leczniczym dla pacjentów wentylowanych mechanicznie (kod zakresu świadczeń: 14.5170.029.04) oraz Świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym dla dzieci wentylowanych mechanicznie / opiekuńczo-leczniczym dla dzieci wentylowanych mechanicznie (kod zakresu świadczeń: 14.5171.029.04). Szczegóły dotyczące wymienionych świadczeń zestawiono w tabeli poniżej (Tabela 61).

Tabela 61.
Świadczenia dla pacjentów wentylowanych mechanicznie w ZPO/ZOL

Zakres świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Waga punktowa produktu rozliczeniowego	Taryfa*
Świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym dla pacjentów wentylowanych mechanicznie / opiekuńczo-leczniczym dla pacjentów wentylowanych mechanicznie (14.5170.029.04)	osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla pacjentów wentylowanych mechanicznie	5.15.00.0000165	x	11,21
	osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla pacjentów wentylowanych mechanicznie i żywionych dojelitowo	5.15.00.0000193	14,67	x
	osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla pacjentów wentylowanych mechanicznie i żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000194	18,26	x

Zakres świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Waga punktowa produktu rozliczeniowego	Taryfa*
Świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym dla dzieci wentylowanych mechanicznie / opiekuńczo-leczniczym dla dzieci wentylowanych mechanicznie (14.5171.029.04)	osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla dzieci wentylowanych mechanicznie	5.15.00.0000168	x	14,44
	osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla dzieci wentylowanych mechanicznie i żywionych dojelitowo	5.15.00.0000195	17,9	x
	osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla dzieci wentylowanych mechanicznie i żywionych pozajelitowo	5.15.00.0000196	24,49	x

* Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. „osobodnia za świadczenia pielęgniarские w pielęgniarской opiece długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania”, któremu przyporządkowano wartość taryfy równą 1 punkt

Wartość świadczeń określono w oparciu o wagę punktową oraz taryfę punktową. Wartość 1 punktu rozliczeniowego przyjęto na podstawie Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie taryfy dla świadczeń gwarantowanych w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej na poziomie 29,07 zł. Wymienione świadczenia nie różnicują kosztów ze względu na metodę wentylacji (nieinwazyjna / inwazyjna), natomiast uwzględniają koszty żywienia dojelitowego oraz pozajelitowego. Ze względu na brak dostępnych danych odnoszących się do sposobu realizacji poszczególnych świadczeń u pacjentów z chorobą Pompego, w analizie założono, że pacjenci (dzieci) wentylowani metodą nieinwazyjną, będą rozliczani świadczeniem *osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla pacjentów (dzieci) wentylowanych mechanicznie* (kod produktu rozliczeniowego 5.15.00.0000165 (5.15.00.0000168)). Dla pacjentów (dzieci) wentylowanych metodą inwazyjną, ustalono świadczenie *osobodzień pobytu w ZPO/ZOL dla pacjentów (dzieci) wentylowanych mechanicznie i żywionych dojelitowo*, (kod produktu rozliczeniowego 5.15.00.0000193 (5.15.00.0000195)).

Tabela 62.
Koszty wentylacji mechanicznej w ZPO/ZOL

Rodzaj wentylacji	Taryfa [punkty] za osobodzień	Wycena punktu*	Koszt osobodnia
Pacjenci dorośli			
Metoda nieinwazyjna	11,21	29,07 zł	325,87 zł
Metoda inwazyjna	14,67		426,46 zł
Dzieci			
Metoda nieinwazyjna	14,44	29,07 zł	419,77 zł
Metoda inwazyjna	17,9		520,35 zł

Rodzaj wentylacji	Taryfa [punkty] za osobodzień	Wycena punktu*	Koszt osobodnia
Łącznie: pacjenci dorośli i dzieci			
Metoda nieinwazyjna	-	-	██████
Metoda inwazyjna	-	-	██████

* na podstawie Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie taryfy dla świadczeń gwarantowanych w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej [31]

Uwzględniając wyżej wymienione założenia oraz wyznaczone koszty pobytu w szpitalu oraz koszty pobytu w ZPO/ZOL dla pacjentów wentylowanych mechanicznie wyznaczono koszty roczne. Szczegóły obliczeń kosztów rocznych dla nieinwazyjnej i inwazyjnej wentylacji mechanicznej zestawiono w poniższych tabelach (Tabela 63, Tabela 64).

Tabela 63.
Koszty roczne nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych

Kategoria	Hospitalizacja*	ZPO/ZOL	Razem
Pacjenci dorośli			
Oddział ogólny + ZPO/ZOL	8 564,00 zł	113 485,86 zł	122 049,86 zł
OAIIT + ZPO/ZOL	20 190,56 zł	113 485,86 zł	133 676,42 zł
Łącznie: pacjenci dorośli i dzieci			
Oddział ogólny + ZPO/ZOL	██████	██████	██████
OAIIT + ZPO/ZOL	██████	██████	██████

* liczba dni hospitalizacji: 17

Tabela 64.
Koszty roczne inwazyjnej wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych

Kategoria	Hospitalizacja*	ZPO/ZOL	Razem
Pacjenci dorośli			
Oddział ogólny + ZPO/ZOL	8 564,00 zł	148 513,62 zł	157 077,62 zł
OAIIT + ZPO/ZOL	20 190,56 zł	148 513,62 zł	168 704,18 zł
Łącznie: pacjenci dorośli i dzieci			
Oddział ogólny + ZPO/ZOL	██████	██████	██████
OAIIT + ZPO/ZOL	██████	██████	██████

* liczba dni hospitalizacji: 17

3.10.3.3. DANE BASIW

Dane dotyczące realizacji świadczeń w ramach opieki długoterminowej w Polsce zaczerpnięto z bazy BASiW (Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych) [37]. Na podstawie liczby wizyt / liczby pacjentów w roku 2020 dla zakresu świadczeń: *Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie oraz Świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym dla pacjentów wentylowanych mechanicznie/opiekuńczo-leczniczym dla pacjentów wentylowanych mechanicznie* wyznaczono odsetek pacjentów wentylowanych mechanicznie w trybie

domowym i stacjonarnym w ZPO/ZOL. Z oszacowań wynika, że dla 85% pacjentów wymagających wentylacji mechanicznej udzielane są świadczenia opieki domowej (Tabela 65).

Tabela 65.
Udział pacjentów wentylowanych mechanicznie w opiece domowej i stacjonarnej

Parametr	Opieka domowa	Opieka stacjonarna – ZPO/ZOL
Liczba pacjentów wentylowanych mechanicznie w 2020 roku	7 464	1 332
Odsetek pacjentów wentylowanych mechanicznie	85%	15%

3.10.3.4. PODSUMOWANIE

W celu oszacowania średnich kosztów płatnika publicznego związanych z nieinwazyjną oraz inwazyjną wentylacją mechaniczną pacjentów z chorobą Pompego przyjęto następujące założenia:

- wentylacja nieinwazyjna odbywa się wyłącznie w warunkach domowych,
- wentylacja inwazyjna pacjentów realizowana jest w warunkach domowych oraz stacjonarnie (hospitalizacja na oddziale ogólnym i pobyt w ZPO/ZOL) odpowiednio z rozkładem 85% i 15% zgodnie z danymi BASiW,
- uwzględniono koszty wyznaczone dla pacjentów dorosłych.

Zestawienie powyższych założeń i wynikające z nich koszty roczne przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 66).

Tabela 66.
Roczne koszty wentylacji mechanicznej – analiza podstawowa

Parametr	Wentylacja nieinwazyjna		Wentylacja inwazyjna	
	Odsetek	Koszt	Odsetek	Koszt
Opieka domowa	100%	53 301,44 zł	85%	57 442,39 zł
Oddział ogólny + ZPO/ZOL	0%	122 049,86 zł	15%	157 077,62 zł
Łącznie	100%	53 301,44 zł	100%	72 530,40 zł

Powyższe założenia zakładają konserwatywne podejście, ze względu na uwzględnienie jak najniższych kosztów w oszacowaniach. Ze względu na ich niepewność, roczne koszty wentylacji mechanicznej zostały przetestowane w analizach wrażliwości.

W pierwszym wariantcie przyjęto następujące rozkłady kosztów:

- wentylacja nieinwazyjna pacjentów realizowana jest w warunkach domowych oraz stacjonarnie (hospitalizacja na oddziale ogólnym i pobyt w ZPO/ZOL) odpowiednio z rozkładem 85% i 15% zgodnie z danymi BASiW,
- wentylacja inwazyjna pacjentów realizowana jest w warunkach domowych oraz stacjonarnie (hospitalizacja i pobyt w ZPO/ZOL) odpowiednio z rozkładem 85% i 15% zgodnie z danymi BASiW,

- hospitalizacja odbywa się na oddziale ogólnym (90% hospitalizacji) oraz na OAiIT (10% hospitalizacji),
- uwzględniono koszty wyznaczone dla pacjentów dorosłych.

Zestawienie wymiecionych założeń i wynikające z nich koszty roczne przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 67).

Tabela 67.
Roczne koszty wentylacji mechanicznej – analiza wrażliwości I

Parametr	Wentylacja nieinwazyjna		Wentylacja inwazyjna	
	Odsetek	Koszt	Odsetek	Koszt
Opieka domowa	85%	53 301,44 zł	85%	57 442,39 zł
Oddział ogólny + ZPO/ZOL	15%	122 049,86 zł	14%	157 077,62 zł
OAiIT + ZPO/ZOL	0%	133 676,42 zł	2%	168 704,18 zł
Łącznie	100%	63 712,19 zł	100%	72 706,46 zł

W drugim wariantcie analizy wrażliwości uwzględniono koszty wyznaczone łącznie dla pacjentów dorosłych i dzieci zachowując rozkład opieki w warunkach domowych i szpitalnych ustalony w analizie podstawowej (Tabela 68).

Tabela 68.
Roczne koszty wentylacji mechanicznej – analiza wrażliwości II

Parametr	Wentylacja nieinwazyjna		Wentylacja inwazyjna	
	Odsetek	Koszt	Odsetek	Koszt
Opieka domowa	100%	████████	85%	████████
Oddział ogólny + ZPO/ZOL	0%	████████	15%	████████
Łącznie	100%	████████	100%	████████

Zestawienie rocznych kosztów wentylacji mechanicznej uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawia poniższa tabela (Tabela 69).

Tabela 69.
Roczny koszt wentylacji mechanicznej – dane uwzględnione w analizie

Wariant	Wentylacja nieinwazyjna	Wentylacja inwazyjna
Analiza podstawowa	53 301,44 zł	72 530,40 zł
Analiza wrażliwości I (Cost_ven_I)	63 712,19 zł	72 706,46 zł
Analiza wrażliwości II (COst_ven_II)	████████	████████

3.10.4. Koszty wyrobów medycznych (wózek inwalidzki)

Postępująca choroba Pompego skutkuje ubytkami mięśniowo-szkieletowymi i ubytkami motorycznymi co doprowadza do rozwoju niepełnosprawności. Pacjenci z progresją choroby w codziennym funkcjonowaniu wspomagani są wózkami inwalidzkimi [7]. Na wyroby medyczne, w tym wózki inwalidzkie pacjenci mogą uzyskać dofinansowanie z Narodowego Funduszu Zdrowia. W celu uzyskania dofinansowania z Narodowego Funduszu Zdrowia na zakup sprzętu medycznego wymagane jest zlecenie od osoby uprawnionej do wystawiania zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne. Wykaz wyrobów medycznych ogłaszany jest w drodze rozporządzenia Ministra Zdrowia, w którym wskazuje się także limit finansowania danego wyrobu ze środków publicznych, wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania, kryteria przyznawania, okres użytkowania, limit cen napraw oraz osoby uprawnione do wystawienia zlecenia na dany wyrób medyczny. Aktualny wykaz wyrobów medycznych znajduje się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2021 poz. 704) [38] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2021 poz. 1691) [39].

W ramach niniejszej analizy uwzględniono dofinansowanie płatnika publicznego do wózków inwalidzkich ustalając koszt poniesiony przez NFZ na poziomie wysokości limitu finansowania oraz koszt ewentualnych napraw zgodnie z limitem cen napraw przy uwzględnieniu wskazanego okresu użytkowania w rozporządzeniu MZ. Ponadto założono, że zlecenie na wyrób medyczny będzie wystawione pacjentom w ramach rutynowych wizyt i nie stanowi dodatkowego kosztu.

Spśród wózków inwalidzkich wymienionych w wykazie wyrobów medycznych wybrano pozycję o numerze porządkowym 127: *Wózek inwalidzki ręczny*. W poniższej tabeli zestawiono dane dla tej pozycji z Wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [38, 39] (Tabela 70).

Tabela 70.
Dofinansowanie do wózka inwalidzkiego – Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [38, 39]

Wyrób medyczny	Limit dofinansowania ze środków publicznych	Wysokość udziału własnego*	Okres użytkowania	Limit cen napraw
Wózek inwalidzki ręczny	600 zł	0%	raz na 5 lat	180 zł

* świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych

Zgodnie z powyższymi danymi jednorazowy koszt wózka inwalidzkiego przyjęty w analizie podstawowej wyniósł 600 zł, a średnioroczny koszt naprawy ponoszony przez płatnika publicznego 36 zł przy uwzględnieniu 5 letniego okresu użytkowania. Zestawienie danych uwzględnionych w analizie prezentuje poniższa tabela (Tabela 71).

Tabela 71.
Koszty związane z zakupem wózka inwalidzkiego – dane uwzględnione w analizie

Kategoria	Koszt	Uwagi
Zakup wózka inwalidzkiego	600 zł	Koszt jednorazowy
Naprawa wózka inwalidzkiego	36 zł	Koszt roczny

W modelu należy określić maksymalną liczbę wymian wózka przypadającą na 1 pacjenta. Mając na uwadze średni wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia symulacji przebiegu choroby () oraz czas do rozpoczęcia korzystania z wózka inwalidzkiego oszacowany w modelu ekonomicznym () przyjęto, że pacjent maksymalnie 4 razy wymieni wózek inwalidzki na nowy (Tabela 72). W ramach przeprowadzonych prac nie odnaleziono danych pozwalających na określenie liczby wymian wózka w analizowanej populacji, a zatem nie ma możliwości przyjęcia powyższego założenia w oparciu o dane rzeczywiste.

Tabela 72.
Maksymalna liczba wymian wózka inwalidzkiego na nowy w horyzoncie czasowym analizy przez pacjenta

Kategoria	Wartość
Maksymalna liczba wymian wózka inwalidzkiego	4

3.10.5. Koszty zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty następujących zdarzeń niepożądanych:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia oraz
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

W obliczeniach nie uwzględniono kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. Biorąc pod uwagę częstość występowania tych zdarzeń, brak rozróżnienia w zakresie tego parametry pomiędzy porównywanymi interwencjami założenie to ma znikomy wpływ na wyniki niniejszej analizy.

W badaniu COMET w ramach zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w ramieniu AVGL raportowano duszność, natomiast w ramieniu ALGL dodatkowo zawroty głowy, zaburzenia widzenia, niedociśnienie, zimne poty oraz dreszcze.

Koszty wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie wartości hospitalizacji przyjętych grup JPG, które zaczerpnięto ze Statystyk JGP za rok 2020 (najświeższe dostępne dane) [40]. W wycenie zdarzenia niepożadanego związanego z leczeniem uwzględniono koszty związane z dusznością, zaburzeniami widzenia oraz niedociśnieniem. Zawroty głowy, zimne

poty oraz dreszcze jako zdarzenia najprawdopodobniej niegenerujące dodatkowych kosztów nie zostały uwzględnione w wyliczeniach.

Koszty leczenia duszności wyznaczono w oparciu o dane z dwóch grup JGP w ramach, których rozliczane jest leczenie zdarzenia niepożądanego: D37E *Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.* oraz D37F *Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.* Średnia wartość hospitalizacji ważona liczbą hospitalizacji określająca koszt leczenia duszności wyniosła 2 278,36 zł (Tabela 73)

Tabela 73.
Koszt leczenia duszności

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 r.	Wartość hospitalizacji w 2020 r.
D37E Inne choroby układu oddechowego > 65 r.ż.	4 218	2 688,41 zł
D37F Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	6 266	2 002,33 zł
Średnia ważona		2 278,36 zł

Koszt wystąpienia niedociśnienia przyjęto zgodnie z wartością hospitalizacji w roku 2020 dla grupy JGP E77 *Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.* Koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego wyniósł 3 409,11 zł (Tabela 74).

Tabela 74.
Koszt leczenia niedociśnienia

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 r.	Wartość hospitalizacji w 2020 r.
E77 Inne choroby układu krążenia > 17 r.ż.	13 149	3 409,11 zł

Koszt leczenia zaburzeń widzenia ustalono przyjmując wartość hospitalizacji w roku 2020 dla grupy JGP B98A *Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.* Koszt leczenia tego zdarzenia niepożądanego wyniósł 1 818,51 zł (Tabela 75).

Tabela 75.
Koszt leczenia zaburzeń widzenia

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w 2020 r.	Wartość hospitalizacji w 2020 r.
B98A Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.	8 874	1 818,51 zł

PODSUMOWANIE

Na podstawie oszacowanych kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych w analizie przyjęto jednorazowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W analizie podstawowej koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem określono na podstawie wyceny duszności. W wariantcie maksymalnym analizy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczono w oparciu o koszty leczenia wszystkich wycenionych powyżej zdarzeń

niepożądanych, tj. duszności, niedociśnienia oraz zaburzeń widzenia jako średnią wartość hospitalizacji ważoną liczbą hospitalizacji. W wariantcie minimalnym analizy nie uwzględniono kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych. Zestawienie wartości uwzględnionych w analizie prezentuje poniższa tabela (Tabela 76).

Tabela 76.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie

Wariant	Koszt
Analiza podstawowa	2 278,36 zł
Analiza wrażliwości I (Costs_AE_max)	2 610,21 zł
Analiza wrażliwości II (Costs_AE_min)	0,00 zł

3.10.6. Koszty pośrednie

JEDNOSTKOWY KOSZT UTRATY PRODUKTYWNOŚCI

Koszty pośrednie zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Jednostkowy koszt utraty produktywności oszacowano na podstawie przeciętnego wynagrodzenia brutto w Polsce w drugim kwartale 2022 roku [41]. Dodatkowo zgodnie z raportem *Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych* [42] uwzględniono współczynnik korygujący na poziomie 0,65, który uwzględnia fakt, że kolejne nakłady jednostek pracy generują coraz mniejszy przyrost produkcji (Tabela 77).

Tabela 77.
Koszt utraty produktywności uwzględniony w analizie – koszt utraty jednej godziny pracy

Parametr	Wartość
Przeciętne miesięczne wynagrodzenie	6 156,25 zł
Przeciętne wynagrodzenie za 1 godzinę pracy	36,94 zł
Współczynnik korygujący	0,65
Przeciętne wynagrodzenie za 1 godzinę pracy z uwzględnieniem współczynnika korygującego	24,01 zł

UTRATA PRODUKTYWNOŚCI PACJENTÓW ██████████

Utratę produktywności pacjentów w pracy spowodowaną nieobecnością w pracy z powodu choroby określono w oparciu o dane prezentowane na stronie ZUS odnośnie absencji chorobowej w roku 2021 [43] dla kodu ICD-10: E74 Inne zaburzenia przemian węglowodanów. Z informacji zamieszczonych na

stronie wynika, że w roku 2021 liczba dni absencji chorobowej, dla której raportowano kod rozpoznania E74 wyniosła 3 587 dni (Tabela 78).

Tabela 78.
Liczba dni absencji chorobowej z kodem rozpoznania ICD-10: E74 – dane dla 2021 r. [43]

Parametr	Wartość
Liczba dni absencji chorobowej	3 587

Na podstawie danych zamieszczonych w tabeli powyżej oraz liczby pacjentów, u których w roku 2021 rozliczono podanie ALGL (dane z serwisu IKARPro [27]) wyznaczono średnią liczbę godzin w roku przypadająca na jednego pacjenta (w obliczeniach uwzględniono 8-godzinny dzień pracy).

Tabela 79.
Liczba godzin absencji chorobowej przypadającej na jednego pacjenta z chorobą Pompego w ciągu roku

Parametr	Wartość
Liczba dni absencji chorobowej	3 587
Liczba osób, u których rozliczono podanie ALGL	49
Liczba dni absencji chorobowej na jedną osobę	73
Liczba godzin absencji chorobowej na jedną osobę	586

Dostępne dane nie pozwalają na rozróżnienie liczby utraconych godzin pracy ze względu na stan zdrowia pacjenta. Dlatego w obliczeniach dla każdego wyszczególnionego stanu uwzględniono taką samą wartość (586 godzin).

Należy zaznaczyć, że kod ICD-10: E74 obejmuje nie tylko chorobę Pompego, ale również inne choroby spowodowane zaburzeniami przemian węglowodanów, jak choroba Coriego, choroba Hersa, choroba von Gierkego itp. Jednocześnie powyższe dane nie uwzględniają utraty produktywności w związku z brakiem możliwości podjęcia pracy ze względu na chorobę, a dane odnośnie rent z tytułu niezdolności do pracy prezentowane na stronie ZUS nie uwzględniają przyczyny pobierania renty przez pacjentów.

4. Charakterystyka modelu

4.1. Zasada działania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.2. Opcje modelu

[Redacted text block]

5. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

5.3. Wyniki analizy probabilistycznej

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości i krzywe opłacalności przedstawiono w postaci graficznej poniżej.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	I		
	I		
	I		

6.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

Model został sprawdzony przez doświadczonego [REDAKTOR]. Dokonano przeglądu całości modelu, w tym powiązań między arkuszami, elementów silnika modelu oraz konfiguracji PSA. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione. [2]

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku wystąpienia różnic – wyjaśnienie ich przyczyny [9].

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań znajdują się w aneksie (rozd. A.1 oraz rozdz. A.3).

W analizie uwzględniono dwa raporty: PBAC_Nov 2021 [44] oraz NICE 2022 [45]. W raporcie PBAC_Nov 2021 zaprezentowano wyniki dwóch porównań: AVGL vs ALGL oraz AVGL vs BSC. Porównanie AVGL vs ALGL przeprowadzono w postaci analizy minimalizacji kosztów, w ramach której oszacowano jedynie wyniki w zakresie kosztów terapii. Porównanie AVGL vs BSC zostało przeprowadzone w postaci analizy użyteczności, jednak wyniki przeprowadzonej analizy oparto na podstawie badań oceniających skuteczność ALGL oraz BSC (przyjęto, iż wyniki prezentowane w uwzględnionych badaniach dla ALGL odpowiadają wynikom jakie by zostały uzyskane w przypadku zastosowania AVGL). Zatem wyniki zaprezentowane w raporcie PBAC_Nov 2021 [44] nie zostały uwzględnione w niniejszej walidacji konwergencji.

[REDAKTOR] wyniki w zakresie efektów zdrowotnych nie zostały upublicznione, a jedynym opublikowanym wynikiem była wartość ICUR wskazująca na dominację AVGL w porównaniu z ALGL. Raportowany parametr wskazuje, iż oceniana interwencja (AVGL) jest terapią dającą wyższe efekty zdrowotne w porównaniu do komparatora. [REDAKTOR]

7.3. Walidacja zewnętrzna

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów sieci Internet. W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono badanie Stockton 2020 [46] oraz badanie Semplicini 2020 [47].

W badaniu Stockton 2020 [46] analizowano dane odnośnie czynności oddechowej pacjentów leczonej ALGL i uwzględnionych w Rejestrze choroby Pompego. W badaniu analizie poddano dane dla 396 osób. Maksymalny czas obserwacji pacjentów w badaniu wynosił 5 lat. Informacja odnośnie tego czy pacjent wymaga wspomaganie oddychania w chwili rozpoczęcia terapii ERT dostępna była dla 188 osób. W tej grupie 158 pacjentów nie wymagało wspomaganie oddychania na początku terapii, natomiast wśród 24 pacjentów wdrożono wspomaganie oddychania w postaci nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w czasie obserwacji. W badaniu nie zamieszczono informacji u ilu spośród wymienionych 24 pacjentów w późniejszym okresie rozpoczęto również inwazyjną wentylację mechaniczną.

W publikacji Semplicini 2020 [47] opisano wyniki obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania przeprowadzonego wśród pacjentów z Rejestru choroby Pompego we Francji. W analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów dorosłych (wiek >18 lat). W badaniu oceniano wyniki pacjentów w zakresie czynności oddechowej oraz funkcji motorycznej po dwóch, trzech, czterech oraz sześciu latach od rozpoczęcia terapii ERT. Wyniki badania uwzględnione w niniejszym porównaniu zostały sczytane z wykresów prezentowanych w publikacji.

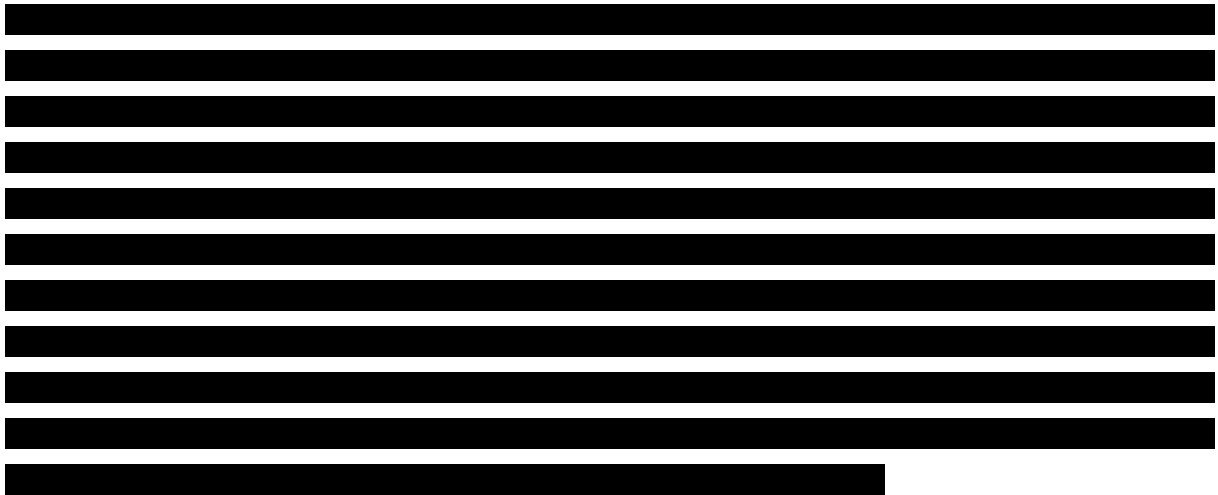
Poniżej zestawiono wyniki badania Stockton 2020 [46], badania Semplicini 2020 [47] oraz wyniki niniejszej analizy (Tabela 90).

Tabela 90.

Odsetek pacjentów wymagających rozpoczęcia wspomaganie oddychania za pomocą nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej – porównanie danych z publikacji Stockton 2020 i Semplicini 2020 z wynikami analizy

Parametr	Horyzont 5-letni		Horyzont 6-letni	
	Stockton 2020	Niniejsza analiza	Semplicini 2020	Niniejsza analiza
Odsetek pacjentów wymagających wdrożenia nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w czasie terapii ALGL	15%		10%	
Odsetek pacjentów wymagających wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej w czasie terapii ALGL	-		0%	
Odsetek pacjentów wymagających rozpoczęcia korzystania z wózka inwalidzkiego w czasie terapii ALGL	-		0%	





Należy mieć na uwadze, że nie ma określonego stałego poziomu % przewidywanej FVC przy którym pacjenci wymagają rozpoczęcia wspomagania oddychania w postaci wentylacji mechanicznej, a osiągnięcie kolejnych kamieni milowych ma charakter indywidualny (patrz rozdz.3.3).

8. Wielokryterialna analiza decyzyjna

Analiza wielokryterialna MCDA (ang. *multi criteria decision analysis*) jest rodzajem metody / narzędziem do przeprowadzenia oceny, w którym w sposób systematyczny pod uwagę bierze się kilka różnych kryteriów. Analiza MCDA może stanowić rozszerzenie obecnego procesu oceny zasadności refundacji leków przez AOTMiT. Zastosowanie analizy MCDA będzie szczególnie pomocne w procesie kwantyfikowania elementów zwykle pomijanych w standardowych analizach oceny technologii medycznych, które jednak zostały uznane za istotne w badaniu preferencji – np. wpływ interwencji na funkcjonowanie rodziny [48]. Model MCDA dostosowany do warunków polskich został zaproponowany w raporcie *Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Konsorcjum MCDA. Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich* [48] przeprowadzonym przez wiodące firmy zajmujące się oceną technologii medycznych (HealthQuest, HTA Consulting, MAHTA) i sfinansowany przez firmę Sanofi jako propozycja modelu do oceny leków nieonkologicznych stosowanych w chorobach rzadkich. Jako że choroba Pompego to choroba rzadka (nieonkologiczna), MCDA stanowić będzie istotny element całkowitej oceny analizowanej technologii.

W modelu MCDA ujętych zostało 7 elementów, dla których zdefiniowano progi odpowiedzi i odpowiadające im wagi. Wagi zostały ustalone na podstawie badania przeprowadzonego wśród ekspertów – interesariuszy reprezentujących różne instytucje związane z systemem ochrony zdrowia. Ocenianą interwencję należy przeanalizować pod kątem wszystkich atrybutów i wybrać opisujący ją poziom, następnie zsumować uzyskane oceny. Obliczoną ocenę łączną należy porównać do wartości progowej 21,7% wyznaczonej przy założeniu, że neutralna jest decyzja o finansowaniu hipotetycznej technologii darmowej, niegenerującej żadnych korzyści oraz zdarzeń niepożądanych. Jeśli obliczona wartość dla analizowanej technologii przekracza próg odcięcia 21,7%, rekomendowane jest finansowanie, przy czym im wartość jest większa, tym rekomendacja jest silniejsza. [48]



Tabela 91.
Analiza MCDA dla terapii preparatem Nexviadyme®

Kryterium	Atrybut	Waga	Wynik dla Nexviadyme®	Wynik MCDA
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (w postaci wydłużenia życia lub poprawy jakości):	Brak efektu (np. wpływ jedynie na punkty, których nie można powiązać z długością/jakością życia)	0,0%		
	1 rok życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	15,0%	■	
	5 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	25,8%		■
	10 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	31,9%		
	15 lat życia w pełnym zdrowiu (poprzez wzrost długości lub jakości życia)	38,0%		
Rokowanie dla najlepszego dostępnego obecnie sposobu postępowania	1 rok życia w pełnym zdrowiu	8,3%		
	10 lat życia w pełnym zdrowiu	6,2%	■	■
	20 lat życia w pełnym zdrowiu	4,1%		
	30 lat życia w pełnym zdrowiu	0,0%		
Bezpieczeństwo nowej terapii	Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	0,0%		
	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	8,4%		■
	Redukcja częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	13,7%	■	
Populacja objęta leczeniem	Mieszana, tj. dorośli i dzieci	0,0%	■	■
	W większości dzieci	2,6%		
Wpływ na rodzinę	Brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie	0,0%		
	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	11,4%	■	■
	Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania	18,3%		
Dostępność leczenia	Dostępne ukierunkowane leczenie	0,0%	■	■
	Brak ukierunkowanego leczenia	5,8%		
Koszt inkrementalny	Ok. 4,6 mln zł (dwukrotność kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	0,0%		
	Ok. 2,3 mln zł (równowartość kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	6,9%		■
	Ok. 1,2 mln zł (połowa kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	10,4%		
	Ok. 0,6 mln zł (ćwierć kosztu rocznego najdroższej dotychczas zrefundowanej terapii)	13,3%	■	
Łącznie				■

* obliczenia własne

9. Podsumowanie i wnioski

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kluczowym elementem oceny opłacalności preparatu Nexviadyme® powinna być zmiana paradygmatu z utylitarnego na egalitarny, tj. odejście od formalnej analizy ekonomicznej (efektywności kosztów czy użyteczności kosztowej), co jest właściwe dla interwencji stosowanych w chorobach rzadkich. Choć formalnie w Polsce obecnie brak jest odpowiednich instrumentów polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich, w szczególności ustawa refundacyjna nie przewiduje odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w bardzo małych populacjach pacjentów, to w praktyce zapadają decyzje o finansowaniu interwencji stosowanych w ograniczonych populacjach chorych pomimo przekroczenia przez nie progu opłacalności.

Świadomość konieczności zmian w ocenie interwencji stosowanych w chorobach rzadkich jest obecna wśród decydentów: w 2014 roku Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół

ds. Onkologii we wspólnym stanowisku [3] w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęciu leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniał kryterium dotyczącego wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [3]. Rekomendację tę można odnieść również do sytuacji analizowanego problemu zdrowotnego, ze względu na jego ultraradkie występowanie. Rezygnacja z kryterium opłacalności definiowanej przez odniesienie do zdefiniowanego progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku ultraradkich wskazań klinicznych została ponadto wpisana w projekt zmiany ustawy refundacyjnej (tzw. duża nowelizacja ustawy refundacyjnej, DNUR) z roku 2016 [4].



10. Ograniczenia

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej w tym zakresie mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- W analizie wartości parametrów odnośnie przerywania terapii oraz progresji choroby po zakończeniu czasu utrzymywania się efektów zdrowotnych dla AVGL przyjęto na tym samym poziomie co dla ALGL na podstawie badań dotyczących leczenia pacjentów ALGL – nie odnaleziono badań na podstawie, których uzasadnione by było zróżnicowanie tych parametrów oraz badań obserwacyjnych na podstawie których możliwe było określenie tych parametrów dla AVGL.
- W modelu spadki użyteczności związane z osiągnięciem przez pacjenta poszczególnych stanów zdrowia definiowane są osobno dla każdego z tych stanów. Odnalezione dane literaturowe nie pozwoliły zróżnicowanie wysokości obniżenia użyteczności ze względu na osiągnięty stan zdrowia przez pacjenta, w związku z tym w obliczeniach przyjęto wspólną wartość dla każdego z osiągniętych kamieni milowych.
- W analizie wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszego opracowania.

11. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności preparatu Nexviadyme® względem ALGL u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego [redacted] którzy spełniają kryteria proponowanego programu lekowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej [1], a modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego ([redacted]). Otrzymany model dostosowano do warunków polskich poprzez dostosowanie danych kosztowych oraz uwzględnienie śmiertelności w populacji ogólnej Polski.

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie randomizowane COMET, w którym porównano bezpośrednio awalglikozydazę alfa (AVGL) z alglukozydazą alfa (ALGL) w populacji pacjentów z chorobą Pompego [redacted]. Mimo, że w badaniu COMET nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy AVGL i ALGL dla zmiany przewidywanego FVC (MD = 2,43 [-0,13; 4,99]), wyniki dla porównania częstości uzyskiwania istotnej klinicznie poprawy FVC były istotnie wyższe w grupie AVGL w porównaniu z ALGL (NNT=8 [4; 146]), co sugeruje, że efekt terapeutyczny AVGL i ALGL nie jest jednakowy. Dodatkowo wyniki badania wskazują na przewagę AVGL nad ALGL w zakresie poprawy sprawności motorycznej na podstawie wyników testów 6MWT (MD = 30,01 [1,33; 58,69]).

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowym elementem oceny opłacalności preparatu Nexviadyme® powinna być jednak zmiana paradygmatu z utylitarnego na egalitarny, tj. odejście od formalnej analizy ekonomicznej (efektywności kosztów czy użyteczności kosztowej), co jest właściwe dla interwencji stosowanych w chorobach rzadkich. Choć formalnie w Polsce obecnie brak jest odpowiednich instrumentów polityki zdrowotnej w obszarze chorób rzadkich, w szczególności ustawa refundacyjna nie przewiduje odrębnych regulacji czy ścieżek refundacyjnych dla leków stosowanych w bardzo małych populacjach pacjentów, to w praktyce zapadają decyzje o finansowaniu interwencji stosowanych w ograniczonych populacjach chorych pomimo przekroczenia przez nie progów opłacalności. Przykładem może być np. nusinersen w terapii rdzeniowego zaniku mięśni, dla którego ICUR wyznaczany przy proponowanej cenie urzędowej w zależności od typu SMA wynosił od 2 do 9 mln zł [49] co sugeruje, że nawet po zastosowaniu dodatkowych mechanizmów obniżających cenę, terapia prawdopodobnie nie osiągnęła poziomu opłacalności.

Świadomość konieczności zmian w ocenie interwencji stosowanych w chorobach rzadkich jest obecna wśród decydentów: w 2014 roku Parlamentarny Zespół ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarny Zespół ds. Onkologii we wspólnym stanowisku [3] w sprawie kryterium wysokości kosztu uzyskania QALY zarekomendowały Ministrowi Zdrowia oraz podległym mu organom i zespołom doradczym (AOTMiT, Rada Przejrzystości i Komisja Ekonomiczna), aby do czasu nowelizacji ustawy refundacyjnej we wszystkich przypadkach toczących się i przyszłych procesów administracyjnych o objęciu leków refundacją, wydając decyzję administracyjną o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które na podstawie odrębnych przepisów oznaczone zostały jako sierocy produkt leczniczy dla konkretnego wskazania medycznego lub przeznaczone są do terapii konkretnych wskazań onkologicznych w schyłkowej fazie życia, nie uwzględniał kryterium dotyczącego wysokości progów kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość [3]. Rekomendację tę można odnieść również do sytuacji analizowanego problemu zdrowotnego, ze względu na jego ultraradkie występowanie. Rezygnacja z kryterium opłacalności definiowanej przez odniesienie do zdefiniowanego progu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku ultraradkich wskazań klinicznych została ponadto wpisana w projekt zmiany ustawy refundacyjnej (tzw. duża nowelizacja ustawy refundacyjnej, DNUR) z roku 2016 [4].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

12. Bibliografia

1. ██████████ (2022) Analiza kliniczna. Awalglikozydaza alfa (Nexviadyme®) w leczeniu choroby Pompego. HTA Consulting 2022.
2. ██████████
3. Stanowisko Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich i Parlamentarnego Zespołu ds. Onkologii w sprawie kryterium wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (cost per QALY) i odnoszenia wyników klasycznej analizy ekonomicznej do prognozy opłacalności. Dostęp: [https://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/\\$file/131_20140909.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/opinie7.nsf/nazwa/131_20140909/$file/131_20140909.pdf).
4. Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dostęp: <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12290204/katalog/12380391#12380391> (26.8.2022).
5. ChPL Nexviadyme. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220624152828/anx_152828_pl.pdf.
6. ChPL Myozyme. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_pl.pdf.
7. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Awalglikozydaza alfa (Nexviadyme®) w leczeniu choroby Pompego. HTA Consulting 2022.
8. Diaz-Manera J, Kishnani PS, Kushlaf H, Ladha S, Mozaffar T, Straub V, Toscano A, Ploeg AT van der, Berger KI, Clemens PR, Chien Y-H, Day JW, Illarioshkin S, Roberts M, Attarian S, i in. (2021) Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* 20(12):1012–1026.
9. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf.
10. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
11. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 28.10.2022 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-w-sprawie-obowiazujacej-od-28-10-2022-r-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc/>.
12. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.
13. Dimachkie MM, Barohn RJ, Byrne B, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Ladha S, Laforêt P, Mengel KE, Peña LDM, Sacconi S, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Ploeg AT van der, Vissing J, i in. (2022) Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease. *Neurology* 99(5):e536–e548.
14. Pena LDM, Barohn RJ, Byrne BJ, Desnuelle C, Goker-Alpan O, Ladha S, Laforêt P, Mengel KE, Pestronk A, Pouget J, Schoser B, Straub V, Trivedi J, Van Damme P, Vissing J, i in. (2019) Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. *Neuromuscular Disorders* 29(3):167–186.
15. Kooten HA van, Harlaar L, Beek N a. ME van der, Doorn PA van, Ploeg AT van der, Brusse E, Erasmus MC Pompe expert committee. (2020) Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European Pompe Consortium stop criteria. *Neuromuscul Disord* 30(1):59–66.
16. Beek NAME van der, Vries JM de, Hagemans MLC, Hop WCJ, Kroos MA, Wokke JHJ, Visser M de, Engelen BGM van, Kuks JBM, Kooi AJ van der, Notermans NC, Faber KG, Verschuuren JJGM, Reuser AJJ, Ploeg AT van der, i in. (2012) Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study. *Orphanet J Rare Dis* 7:88.

17. Tablice trwania życia. GUS. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html>.
18. Güngör D, Vries JM de, Hop WCJ, Reuser AJJ, Doorn PA van, Ploeg AT van der, Hagemans MLC. (2011) Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 6:34.
19. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, Karamouzian M, Toscano A. (2017) Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 264(4):621–630.
20. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, D'Agostino RB, Hagemans MLC, Doorn PA van, Reuser AJJ, Ploeg AT van der. (2013) Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis* 8:49.
21. Simon N-J, Richardson J, Ahmad A, Rose A, Wittenberg E, D'Cruz B, Prosser LA. (2019) Health utilities and parental quality of life effects for three rare conditions tested in newborns. *J Patient Rep Outcomes* 3(1):4.
22. Kanters TA, Redekop WK, Kruijshaar ME, Ploeg AT van der, Rutten-van Mölken MPMH, Hakkaart L. (2015) Comparison of EQ-5D and SF-6D utilities in Pompe disease. *Qual Life Res* 24(4):837–844.
23. Kanters TA, Hagemans MLC, Beek NAME van der, Rutten FFH, Ploeg AT van der, Hakkaart L. (2011) Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care. *J Inherit Metab Dis* 34(5):1045–1052.
24. Hubig L, Sussex A-K, MacCulloch A, Hughes D, Graham R, Morris L, Raza S, Lloyd A, Sowinski A, Gallop K. (2023) Quality of Life with Late-Onset Pompe Disease: Qualitative Interviews and General Public Utility Estimation in the United Kingdom. *JHEOR*41–50.
25. Kanters TA, Ploeg AT van der, Brouwer WBF, Hakkaart L. (2013) The impact of informal care for patients with Pompe disease: an application of the CarerQol instrument. *Mol Genet Metab* 110(3):281–286.
26. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r>.
27. IKAR pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
28. Zarządzenie Nr 119/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 czerwca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1468/Zarz%C4%85dzenie-119_2022_DGL.
29. Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/165/>.
30. Zarządzenia Nr 55/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/296/Zarz%C4%85dzenie-55_2022_DSOZ.
31. Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie taryfy dla świadczeń gwarantowanych w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/taryfikacja-swiadczen/7665-022022-obwieszczenie-opieka-dlugoterminowa-wentylacja-mechaniczna>.
32. Wentylacja domowa. Usługi medyczne Ośrodka Wentylacji Domowej. Dostęp: <https://www.wentylacjadomowa.pl/uslugi-medyczne/wentylacja-domowa.html>.
33. Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 września 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1481/Zarzadzenie-127_2022_DSOZ.
34. Zarządzenie Nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/247/>.
35. Zarządzenie Nr 87/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/367/Zarz%C4%85dzenie-87_2022_DSOZ.
36. NFZ. Statystyki. Katalog świadczeń odrębnych. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1b>.
37. Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Opieka długoterminowa. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/opieka-dlugoterminowa/> (26.10.2021).

38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. Dz.U. 2021 poz. 704. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000704>.
39. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 sierpnia r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2021 poz. 1691). Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210001691>.
40. NFZ. Statystyki. Świadczenia JGP. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>.
41. Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 9 sierpnia 2022 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia w drugim kwartale 2022 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-w-drugim-kwartale-2022-roku,271,37.html>.
42. (2014) Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Dostęp: https://www.infarma.pl/assets/files/raporty/Raport_Koszty_posrednie_w_ocenie_tehnologii_medycznych_01.pdf.
43. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
44. (2021) The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Report: AVALGLUCOSIDASE ALFA, Powder for injection 100 mg in 10 mL, Nexviadyme®, sanofi-aventis Australia Pty Ltd. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/avalglucosidase-alfa-psd-nov-2021.pdf>.
45. NICE. (2022) Single Technology Appraisal - Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease [ID3737]. Committee Papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta821/evidence/committee-papers-pdf-11191386349>.
46. Stockton DW, Kishnani P, Ploeg A van der, Llerena J, Boentert M, Roberts M, Byrne BJ, Araujo R, Maruti SS, Thibault N, Verhulst K, Berger KI. (2020) Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *J Neurol* 267(10):3038–3053.
47. Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, Magot A, Nadaj-Pakleza A, Orlikowski D, Sacconi S, Salort-Campana E, Solé G, Tard C, Zagnoli F, Hogrel J-Y, i in. (2020) Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. *J Inherit Metab Dis* 43(6):1219–1231.
48. (2020) Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA, multi-criteria decision analysis) w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Dostęp: https://hta.pl/pl/wp-content/uploads/sites/7/2020/10/MCDA_raport_sklad_20200528_FINAL-1.pdf.
49. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/191/AWA/191_AWA_4331_12_2017_Spinraza_2018.02.08.pdf.
50. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
51. Cochrane Library. Dostęp: <http://www.cochranelibrary.com/>.
52. ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). Dostęp: <https://www.ispor.org/>.
53. AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji). Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/>.
54. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
55. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Dostęp: <https://www.cadth.ca/>.
56. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee). Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>.
57. SMC (Scottish Medicines Consortium). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
58. CEAR (The Cost-Effectiveness Analysis Registry). Dostęp: <https://cear.tuftsmedicalcenter.org/>.
59. DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects). Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32004000332&ID=32004000332>.

[REDACTED]	[REDACTED]	42
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	43
[REDACTED]	[REDACTED]	44
[REDACTED]	[REDACTED]	44
Tabela 32.	Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Pompego – dane z badania Simon 2019 [21]	45
Tabela 33.	Spadki użyteczności dla opiekunów pacjentów z chorobą Pompego – dane z badania Simon 2019 [21]	46
Tabela 34.	Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Pompego – dane z badania Kanters 2015 [22]	46
Tabela 35.	Użyteczności stanów zdrowia w chorobie Pompego – dane z badania Kanters 2011 [23]	47
Tabela 36.	Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z LOPD raportowane w badaniu Hubig 2023 [24]	47
[REDACTED]	[REDACTED]	48
[REDACTED]	[REDACTED]	49
[REDACTED]	[REDACTED]	49
[REDACTED]	[REDACTED]	50
[REDACTED]	[REDACTED]	51
[REDACTED]	[REDACTED]	52
Tabela 43.	Dawkowanie porównywanych interwencji uwzględnione w obliczeniach	52
[REDACTED]	[REDACTED]	53
[REDACTED]	[REDACTED]	54
[REDACTED]	[REDACTED]	54
[REDACTED]	[REDACTED]	55
[REDACTED]	[REDACTED]	55
Tabela 49.	Cena preparatu Myozyme® – Obwieszczenie MZ [26]	56
[REDACTED]	[REDACTED]	56
[REDACTED]	[REDACTED]	56
[REDACTED]	[REDACTED]	57
Tabela 53.	Koszt podania leków w programie lekowym – Zarządzenie 119/2022/DGL [28]	57
[REDACTED]	[REDACTED]	58
[REDACTED]	[REDACTED]	58
Tabela 56.	Koszt monitorowania terapii w programie lekowym – Zarządzenie 119/2022/DGL [28]	58
Tabela 57.	Koszt monitorowania terapii – dane uwzględnione w analizie	59
Tabela 58.	Świadczenia dla pacjentów wentylowanych mechanicznie w warunkach domowych	60
Tabela 59.	Koszty wentylacji mechanicznej w warunkach domowych	60
Tabela 60.	Koszty jednostkowe wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych	62
Tabela 61.	Świadczenia dla pacjentów wentylowanych mechanicznie w ZPO/ZOL	62
Tabela 62.	Koszty wentylacji mechanicznej w ZPO/ZOL	63
Tabela 63.	Koszty roczne nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych	64
Tabela 64.	Koszty roczne inwazyjnej wentylacji mechanicznej w warunkach szpitalnych	64
Tabela 65.	Udział pacjentów wentylowanych mechanicznie w opiece domowej i stacjonarnej	65

Tabela 66.	Roczne koszty wentylacji mechanicznej – analiza podstawowa.....	65
Tabela 67.	Roczne koszty wentylacji mechanicznej – analiza wrażliwości I	66
Tabela 68.	Roczne koszty wentylacji mechanicznej – analiza wrażliwości II	66
Tabela 69.	Roczny koszt wentylacji mechanicznej – dane uwzględnione w analizie	66
Tabela 70.	Dofinansowanie do wózka inwalidzkiego – Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [38, 39].....	67
Tabela 71.	Koszty związane z zakupem wózka inwalidzkiego – dane uwzględnione w analizie.....	68
Tabela 72.	Maksymalna liczba wymian wózka inwalidzkiego na nowy w horyzoncie czasowym analizy przez pacjenta [REDACTED]	68
Tabela 73.	Koszt leczenia duszności	69
Tabela 74.	Koszt leczenia niedociśnienia.....	69
Tabela 75.	Koszt leczenia zaburzeń widzenia.....	69
Tabela 76.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych – dane uwzględnione w analizie	70
Tabela 77.	Koszt utraty produktywności uwzględniony w analizie – koszt utraty jednej godziny pracy.....	70
Tabela 78.	Liczba dni absencji chorobowej z kodem rozpoznania ICD-10: E74 – dane dla 2021 r. [43]	71
Tabela 79.	Liczba godzin absencji chorobowej przypadającej na jednego pacjenta z chorobą Pompego w ciągu roku.....	71
[REDACTED]	[REDACTED].....	73
[REDACTED]	[REDACTED].....	74
[REDACTED]	[REDACTED].....	75
[REDACTED]	[REDACTED].....	75
[REDACTED]	[REDACTED].....	76
[REDACTED]	[REDACTED].....	76
[REDACTED]	[REDACTED].....	77
[REDACTED]	[REDACTED].....	78
Tabela 88.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	80
[REDACTED]	[REDACTED].....	81
Tabela 90.	Odsetek pacjentów wymagających rozpoczęcia wspomagania oddychania za pomocą nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej – porównanie danych z publikacji Stockton 2020 i Semplicini 2020 z wynikami analizy	85
Tabela 91.	Analiza MCDA dla terapii preparatem Nexviadyme®.....	88
Tabela 92.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku	103
[REDACTED]	[REDACTED].....	106
[REDACTED]	[REDACTED].....	107
[REDACTED]	[REDACTED].....	108
[REDACTED]	[REDACTED].....	110
Tabela 97.	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji.....	113
Tabela 98.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane	113
Tabela 99.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, ISPOR, NICE, CADTH, PBAC, SMC, CEAR, DARE).....	114
Tabela 100.	Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z chorobą Pompego	117
Tabela 101.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed	117
Tabela 102.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	119

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Rozkłady prawdopodobieństwa dopasowane do tablicy trwania życia dla mężczyzn	36
Wykres 2.	Rozkłady prawdopodobieństwa dopasowane do tablicy trwania życia dla kobiet.....	37

14. Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tabela 92.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku.
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1, A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 5
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań (...)	Dokumenty elektroniczne, umożliwiające powtórzenie wszystkich ka kulacji i oszacowań stanowią załącznik do niniejszej analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Nie dotyczy
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
[REDACTED]	[REDACTED]
2. [REDACTED]	[REDACTED]
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Nie dotyczy
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.	
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.2.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 6
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane biograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 12

Aneks A.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
I	[Redacted]
II	[Redacted]
III	[Redacted]
IV	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia i porównania opublikowanych analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu zdrowotnego z wynikami niniejszej analizy dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron internetowych wybranych agencji HTA:

- MEDLINE wyszukiwanie przeprowadzone poprzez PubMed [50],
- Cochrane [51],
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) [52],
- AOTMiT [53],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [54],
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [55],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [56],
- SMC (Scottish Medicines Consortium <https://www.scottishmedicines.org.uk/>) [57],
- CEAR (The Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry) [58],
- DARE (The Database of Abstracts of Reviews of Effects), wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (Centre for Reviews and Dissemination) [59].

Przeszukania dokonano 7.11.2022 r. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 97). W kolejnych tabelach zamieszczono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych (Tabela 98, Tabela 99).

Tabela 97.
Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne; • Interwencja – awalglikozydaza alfa; • Jednostka chorobowa – choroba Pompego; • Raportowane wielkości efektów zdrowotnych – QALY, LY. 	<ul style="list-style-type: none"> • Inny typ publikacji (nie analiza ekonomiczna); • Interwencja inna niż awalglikozydaza alfa; • Jednostka chorobowa inna niż choroba Pompego; • Analiza kosztów (brak danych dotyczących efektów zdrowotnych).

Tabela 98.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach PubMed oraz Cochrane

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed	Cochrane
#1	Glycogen Storage Disease Type II [MeSH]	1 887	36
#2	"Glycogen Storage Disease Type 2" OR "Glycogen Storage Disease Type II" OR "Glycogen Storage Disease 2" OR "Glycogen Storage Disease II"	1 974	95
#3	Pompe disease OR Pompe's disease	2 895	179
#4	("Acid Maltase" OR "Alpha-Glucosidase" OR "Alpha Glucosidase" OR "Alpha-1,4-Glucosidase" OR "Alpha 1,4 Glucosidase" OR GAA OR "α-glucosidase" OR "α glucosidase" OR "αglucosidase") AND (deficiency OR deficiencies)	1 507	153
#5	"Glycogenesis Type II" OR "Glycogenesis Type 2" OR "Glycogenesis II" OR "Glycogenesis 2"	212	2
#6	"GSD II" OR "GSD-II" OR GSD2 OR "GSD-2" OR "GSD 2"	115	9
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3 551	302
#8	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discrete event simulation" OR "discrete-event simulation" OR "economic review" OR "cost analysis" OR "costs analysis" OR "pharmacoeconomic evaluation" OR "pharmacoeconomic model" OR "pharmacoeconomic models"	1 786 056	68 792
#9	avalglucosidase	9	17
#10	Nexviadyme OR Nexviazyme	343	1
#11	("acid maltase" OR "alpha-glucosidase" OR "alpha glucosidase" OR "Alpha-1,4-Glucosidase" OR "Alpha 1,4 Glucosidase" OR GAA OR "α-glucosidase" OR "α glucosidase" OR "αglucosidase") AND (replacement OR "human recombinant")	869	97
#12	ERT OR "enzyme replacement therapy"	8 330	1 620
#13	neoGAA	2	7
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	8 778	1 687
#15	#7 AND #8 AND #14	56	14
Data przeszukania: 07.11.2022 r.			

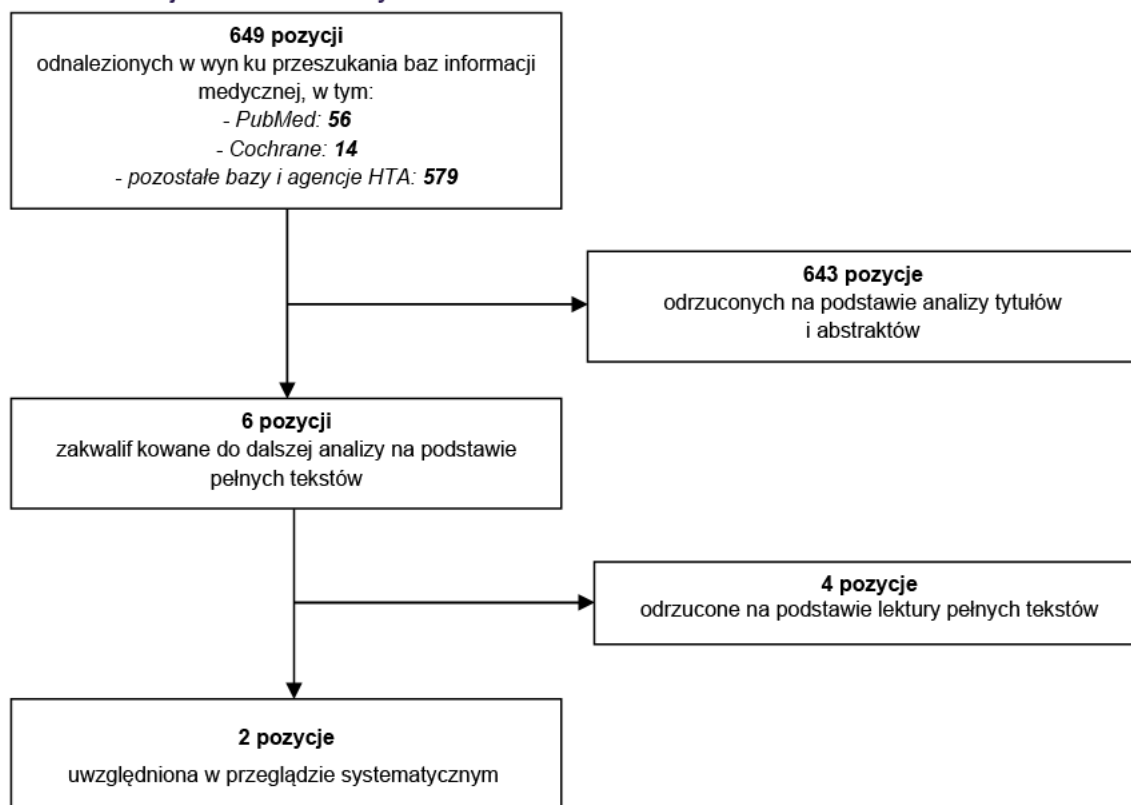
Tabela 99. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w pozostałych bazach informacji medycznej (AOTMiT, ISPOR, NICE, CADTH, PBAC, SMC, CEAR, DARE)

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
AOTMiT	Nexviadyme	-	0	0
	awalglukozydaza		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		0	0
ISPOR	Nexviadyme OR Nexviazyne	Economic Evaluation	0	0
	avalglucosidase		0	0
	enzyme replacement therapy		10	0
	neoGAA		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		10	0
NICE	Nexviadyme OR Nexviazyne	-	1	1
	avalglucosidase		1	0
	enzyme replacement therapy		36	0
	neoGAA		1	0
	Łącznie niepowtarzające się		36	1
CADTH	Nexviadyme OR Nexviazyne	Result type: Reports	2	0
	avalglucosidase		2	0
	enzyme replacement therapy		226	0
	neoGAA		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		226	0
PBAC	Nexviadyme OR Nexviazyne	-	1	1
	avalglucosidase		1	1
	enzyme replacement therapy		238	1
	neoGAA		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		238	1
SMC	Nexviadyme OR Nexviazyne	-	1	0
	avalglucosidase		2	0
	enzyme replacement therapy		10	0
	neoGAA		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		11	0

Baza danych	Keyword	Filtr	Liczba rekordów	
			Odnalezionych	Włączonych do analizy pełnych tekstów
CEAR	Nexviadyme OR Nexviazyne	-	0	0
	avalglucosidase		0	0
	enzyme replacement therapy		9	0
	neoGAA		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		9	0
DARE	Nexviadyme OR Nexviazyne	-	0	0
	avalglucosidase		0	0
	enzyme replacement therapy		49	0
	neoGAA		0	0
	Łącznie niepowtarzające się		49	0
Łącznie (niepowtarzające się)			579	2
Data przeszukania: 07.11.2022 r.				

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 649 pozycji: 56 pozycji zostało odnalezionych w bazie PubMed, 14 w bazie Cochrane, zaś 579 pozycje w pozostałych bazach informacji medycznych oraz na stronach agencji HTA. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 6 analiz. Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań na poszczególnych etapach przeglądu (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych



Z przeszukania bazy PubMed 4 pozycje zostały zakwalifikowane do analizy pełnych tekstów. Wszystkie dotyczyły enzymatycznej terapii zastępczej, jednakże interwencją stanowiła alglukozydaza alfa (komparator niniejszej analizy). Na stronie PBAC oraz NICE odnaleziono łącznie dwa raporty, które uwzględniono w dalszej analizie. Raport PBAC [44] z listopada 2021 roku zawiera wyniki analizy minimalizacji kosztów (koszty inkrementalne) w przypadku porównania AVGL z ALGL w populacji pacjentów z wczesną (IOPD, ang. *infantile-onset Pompe disease*), młodzieńczą i późną postacią choroby a także wyniki analizy kosztów użyteczności (LY, QALY, ICUR) w przypadku porównania AVGL ze standardową opieką pacjentów z chorobą Pompego. Raport NICE [45] z sierpnia 2022 roku zawiera analizę kosztów użyteczności dla porównania AVGL z ALGL niezależnie w populacji pacjentów z LOPD oraz IOPD. Dane z odnalezionych raportów zostały przedstawione szczegółowo w rozdziale A.3 (Tabela 102).

Mając na uwadze powyższe w ramach przeprowadzonego przeszukania systematycznego zidentyfikowano 2 analizy ekonomiczne poświęcone ocenianej technologii medycznej stosowanej we wskazaniu będącym przedmiotem analizy.

A.2.2. Użyteczności

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów z chorobą Pompego przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy PubMed [50] (w tym MEDLINE).

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia odnalezionych doniesień naukowych, a także wykorzystaną strategię wyszukiwania zaprezentowano w tabelach poniżej (Tabela 100, Tabela 101).

Tabela 100.

Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądów systematycznych raportujących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z chorobą Pompego

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów z chorobą Pompego; • Użyteczności stanów zdrowia uzyskane przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D lub standardowo przyjętych metod handlowania czasem lub metoda loterii; • Badania pierwotne i wtórne; • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja rasy innej niż kaukaska; • Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów; • Brak użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu; • Brak możliwości implementacji danych w modelu.

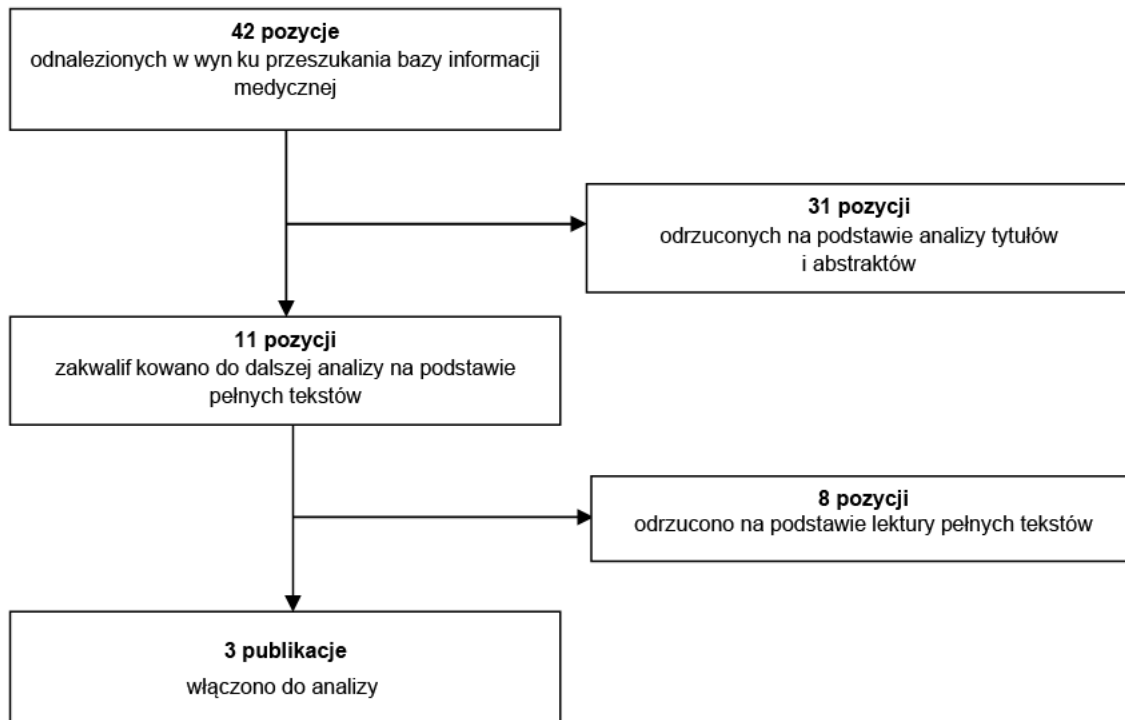
Tabela 101.

Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie PubMed

L.p.	Zapytanie / słowo klucz	PubMed
#1	Glycogen Storage Disease Type II [MeSH]	1 887
#2	"Glycogen Storage Disease Type 2" OR "Glycogen Storage Disease Type II" OR "Glycogen Storage Disease 2" OR "Glycogen Storage Disease II"	1 974
#3	Pompe disease OR Pompe's disease	2 895
#4	("Acid Maltase" OR "Alpha-Glucosidase" OR "Alpha Glucosidase" OR "Alpha-1,4-Glucosidase" OR "Alpha 1,4 Glucosidase" OR GAA OR "α-glucosidase" OR "α glucosidase" OR "αglucosidase") AND (deficiency OR deficiencies)	1 507
#5	"Glycogenesis Type II" OR "Glycogenesis Type 2" OR "Glycogenesis II" OR "Glycogenesis 2"	212
#6	"GSD II" OR "GSD-II" OR GSD2 OR "GSD-2" OR "GSD 2"	115
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3 551
#8	SG OR "Standard Gamble" OR HUI OR "health utility index" OR "Time trade off" OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR SF 36 OR SF-36 OR SF36 OR SF6D OR SF 6D OR SF-6D	126 473
#9	#7 AND #8	42
Data przeszukania: 07.11.2022 r.		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania odnaleziono 42 publikacje. W kolejnym etapie na podstawie tytułów i abstraktów odrzucono 31 publikacji. Do analizy na poziomie pełnych tekstów dopuszczono 11 prac. Spośród 11 pełnych tekstów 3 badania zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Schemat publikacji włączonych do analizy zaprezentowano poniżej (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia



A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 102.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
PBAC_Nov 2021 [44]	IOPD, LOPD – JOPD i AOPD*	avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa	analiza minimalizacji kosztów	horyzont: 1 miesiąc	Australia	IOPD: koszt (inkrementalny) = \$0,0 JOPD: koszt (inkrementalny) = \$0,0 AOPD: koszt (inkrementalny) = \$0,0	b.d.
	LOPD (19% JOPD i 81% AOPD*)	avalglucosidase alfa vs BSC	analiza kosztów użyteczności	horyzont: 30 lat, cykl: 2 tygodnie	Australia	LOPD LYG: AVGL = 12,13, BSC = 7,59, AVGL vs BSC = 4,54 QALY: AVGL = 7,65, BSC = 4,79, AVGL vs BSC = 2,87	b.d.
NICE 2022 [45]	IOPD	avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa	analiza kosztów użyteczności	horyzont: 50 lat, cykl: 1 miesiąc	Kanada	ICUR: AVGL dominuje	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych
	LOPD	avalglucosidase alfa vs alglucosidase alfa	analiza kosztów użyteczności	horyzont: 60 lat	Kanada	ICUR: AVGL dominuje	3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych

IOPD – choroba Pompego o wczesnym początku (ang. *infantile-onset Pompe disease*), JOPD – młodzieńcza postać choroby Pompego (ang. *juvenile late-onset Pompe disease*), AOPD – choroba Pompego dorosłych (ang. *adult late-onset Pompe disease*)

* z upośledzeniem czynności oddechowej lub zaburzeniem w oddychaniu podczas snu lub znacznym osłabieniem mięśni