

Analiza Ekonomiczna

Respreeza[®] (ludzki inhibitor alfa1-antytrypsyny)

W leczeniu chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę CSL Behring Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 23 listopada 2021 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
1 Wprowadzenie	12
2 Cel analizy.....	13
3 Problem decyzyjny	13
3.1 Populacja	14
3.2 Oceniana interwencja	15
3.3 Komparatory	15
3.4 Efekty zdrowotne.....	16
3.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Respreeza® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją	17
4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	19
4.1 Metodyka.....	20
4.1.1 Cel	20
4.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	20
4.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	21
4.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych	22
4.4 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA.....	29
5 Metodyka analizy ekonomicznej	31
5.1 Strategia analityczna.....	31
5.2 Technika analityczna	32
5.3 Perspektywa analizy.....	33
5.4 Horyzont czasowy	33
5.5 Dyskontowanie	33
5.6 Struktura modelu ekonomicznego.....	34
5.7 Źródła oszacowania parametrów modelu	38
5.8 Charakterystyka wyjściowa kohorty pacjentów	40
5.9 Parametry kliniczne modelu (prawdopodobieństwa przejścia między stanami)	41
5.9.1 Prawdopodobieństwo zgonu.....	41
5.9.2 Prawdopodobieństwa przejścia między stanami ubytku gęstości tkanki płucnej oraz czynności płuc (FEV1).....	46

5.9.3	Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc	51
5.10	Użyteczności stanów zdrowia	52
5.10.1	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	52
5.10.2	Zestaw użyteczności uwzględniony w modelu	57
6	Koszty i zużyte zasoby	61
6.1	Koszt leku Respreeza	61
6.1	Koszt podania leku Respreeza®	65
6.2	Koszt kwalifikacji do programu leczenia i monitorowaniem leczenia	67
6.3	Koszty BSC (leczenia rozedmy płuc)	69
6.4	Koszty związane z przeszczepieniem płuc	70
6.5	Zestawienie kosztów przyjętych w modelu	73
7	Walidacja modelu	74
7.1	Walidacja wewnętrzna modelu	74
7.2	Walidacja konwergencji	75
7.3	Walidacja zewnętrzna	76
8	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	77
9	Wyniki analizy ekonomicznej	79
9.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)	79
9.1.1	Zestawienie kosztów	79
9.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych	80
9.2	Analiza kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)	81
9.2.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	81
9.2.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	82
9.3	Analiza kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (analiza podstawowa)	83
9.3.1	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)	83
9.3.2	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)	83
9.4	Analiza progowa (analiza podstawowa)	84

9.5	Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA)	85
9.6	Analiza wrażliwości	87
9.6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości	88
9.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	104
10	Ograniczenia analizy.....	118
11	Dyskusja	118
12	Wnioski końcowe	122
13	Załączniki.....	124
13.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	124
13.2	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po przeszczepieniu płuca w populacji chorych na niedobór alfa ₁ -antytrypsyny	124
13.3	Parametry i wykresy krzywych przeżycia całkowitego.....	126
13.4	Kalkulacja rozkładu masy ciała i liczby zużytych fiolek produktu Respreeza.....	131
13.5	Ceny badań diagnostycznych	132
13.6	Ceny leków immunosupresyjnych	134
	Spis tabel.....	136
	Spis wykresów.....	139
	Piśmiennictwo.....	140

Wykaz skrótów

AAT	Alfa1-antytrypsyna (z ang. <i>alpha-1 antitrypsin</i>)
AATD	Niedobór alfa 1 antytrypsyny (z ang. <i>Alpha-1 Antitrypsin Deficiency</i>)
AK	Analiza kliniczna
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
ALP	Fosfataza alkaliczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASDK	Ambulatoryjne Świadczenia Diagnostyczne Kosztochłonne
ASPAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AW	Analiza wrażliwości
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika
BSC	Najlepsze leczenie objawowe (z ang. <i>best supportive care</i>)
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLYS	Koszty zaoszczędzenia roku życia (z ang. <i>Costs per Life-Year Saved</i>),
CO	Tlenek węgla
CPI	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych
CRP	Białko C-reaktywne
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DGN	Dolna granica normy
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
EQ-5D	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
FEV1/%FEV1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>Forced Expiratory Volume In 1 Second</i>)/ natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa wyrażona jako % wartości należnej
FVC	Natężona pojemność życiowa płuc (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GGTP	GAMMA glutamylotranspeptydaza
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)

HUI	Health Utilities Index
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
IPD	Dane poszczególnych chorych (dane „z poziomu pacjenta”; z ang. <i>individual patient data</i>)
LY	Lata życia
LYG	Zyskane lata życia
MCDA	wielokryterialna analiza decyzyjna (z ang. <i>Multiple-Criteria Decision Analysis</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>overall survival</i>)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy
PFS	Przeżycie wolne od progresji
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QALYG	Zyskana liczba lat życia skorygowane o jakość
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	Rentgenogram
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
TK	Tomografia komputerowa
TLC	Pojemność całkowita płuc (z ang. <i>total lungs capacity</i>)
TTO	Metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade-off</i>)
UE	Unia Europejska
WTP	Gotowość do zapłaty (z ang. <i>willingness to pay</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy (produkt leczniczy Respreeza®) w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy), w warunkach polskich. Analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Respreeza® w następujących prezentacjach:

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 000 mg,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 4 000 mg,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5 000 mg,

w ramach programu lekowego „Leczenie ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”.

Metodyka

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Respreeza® przeprowadzono z wykorzystaniem modelu kosztów-efektywności skonstruowanego w programie Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), udostępnionego przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem

do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę oraz podstawowe założenia modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem ciężkich niedoborów AAT, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. Wykorzystany model ma strukturę modelu Markowa ze stanami zdrowotnymi zależnymi zarówno od zmniejszenia gęstości tkanki płucnej (bez ubytku / powolny ubytek / szybki ubytek), jak i stopnia zaawansowania obturacji ($FEV1 \geq 50\%$ / $FEV1$ 30-50% / $FEV1 < 30\%$). W modelu uwzględniono ponadto śmiertelność oraz możliwość wykonania przeszczepienia płuc u pacjentów z $FEV1 < 30\%$. Długość cyklu obliczeniowego ustalono na jeden rok.

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (Respreeza® APD 2021), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki).

Populację docelową analizy stanowili dorośli z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny, np. z genotypem PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pacjenci powinni być objęci optymalnym postępowaniem farmakologicznym i nefarmakologicznym i wykazywać oznaki postępującej choroby płuc w ocenie lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru inhibitora alfa1-proteinazy.

Ocenianą interwencją (I) było zastosowanie dożylnego ludzkiego preparatu alfa1-antytrypsyny

(produkt leczniczy Respreeza®) w obrębie wskaźników określonych w projekcie programu lekowego. Jako komparator (C) dla wnioskowanej interwencji przyjęto najlepsze leczenie objawowe (BSC), w badaniach klinicznych odpowiadające zastosowaniu placebo. Leczenie objawowe, mające na celu doraźne łagodzenie objawów związanych z powikłaniami płucnymi, obejmuje m.in. farmakoterapię zgodnie z obowiązującymi wytycznymi leczenia POChP, przewlekłe leczenie tlenem, rehabilitację oddechową i antybiotykoterapię zaostrzeń.

W modelu ekonomicznym uwzględniono punkty końcowe oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego: progresję rozedmy płuc, ocenianą na podstawie zmniejszenia gęstości płuc oznaczanej metodą tomografii komputerowej (pierwszorzędowy punkt końcowy rejestracyjnego badania RAPID) i zmianę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1). Wyniki skuteczności z badania klinicznego ekstrapolowano na horyzont dożywności poprzez modelowanie długookresowej progresji AATD. Efekt leczenia produktem Respreeza® w modelu polegał na spowolnieniu tempa progresji ubytku tkanki płucnej oraz tempa progresji FEV1 (tj. zmianie prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi) i prowadził pośrednio do zysku w przeżyciu całkowitym, gdyż zgodnie z wynikami badań klinicznych, ryzyko zgonu pacjentów wzrastało wraz z tempem ubytku tkanki płucnej oraz stopniem zaawansowania obturacji. Wykorzystanie ubytku tkanki płucnej jako surogatu przeżycia całkowitego jest uzasadnione wynikami badań naturalnej historii choroby opartych na dużych rejestrach pacjentów z AATD (np. *Green 2016*).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności (CUA) oraz kosztów-efektywności (CEA). Miarę efektu zdrowotnego stanowiły odpowiednio: lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz zyskane lata życia (LYG). Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA).

Dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodziły z rejestracyjnego, kontrolowanego placebo badania RAPID (efekt w zakresie zmniejszenia ubytku gęstości tkanki płucnej), oraz badań opartych na rejestrach pacjentów z niedoborem alfa1-antytrypsyny (progresja FEV1%, użyteczności stanów zdrowia, śmiertelność zależna od tempa progresji choroby płuc).

W modelu przyjęto horyzont dożywności (obejmujący max. 49 lat od rozpoczęcia leczenia zastępczego AAT). Analizę podstawową wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz ze wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P). Uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne: koszty nabycia i podania ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy, koszty diagnostyki i monitorowania w programie, koszty leczenia objawowego powikłań płucnych oraz koszty związane z przeszczepieniem płuc. Koszty leczenia powikłań płucnych niedoboru AAT ustalono w oparciu o publikowane badania kosztów POChP w Polsce.

Obliczenia w analizie ekonomicznej przeprowadzono w wariacie uwzględniającym wnioskowany instrument podziału ryzyka (RSS) oraz w wariacie bez RSS.

Oprócz standardowo wymaganej analizy ekonomicznej, w ramach dodatkowej oceny czynników specyficznych dla chorób sierocych przeprowadzono również wielokryterialną analizę (MCDA, z ang. *Multiple-Criteria Decision Analysis*), w ramach której poza czynnikami finansowymi uwzględniono również efekty wnioskowanej interwencji w zakresie odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów, poprawę funkcjonowania oraz efektywność suplementacji AAT produktem Respreeza® w porównaniu do obecnego standardu postępowania. Wielokryterialna analiza decyzyjna jest narzędziem, o którego możliwości zastosowania w ramach oceny leków stosowanych w chorobach rzadkich wspomina również dokument strategiczny *Polityka lekowa Państwa 2018-2022*.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; *AOTMIT 2016*) oraz Rozporządzeniem 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza podstawowa

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowa-

nia ludzkiego inhibitora alfa1-proteiny (Respreeza®) zamiast wyłącznie leczenia objawowego powikłań niedoboru AAT, wynosi [REDACTED] z uwzględnieniem RSS ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS) z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz [REDACTED] z uwzględnieniem RSS ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem produktu Respreeza® wynosi [REDACTED] QALY w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] ([REDACTED] bez RSS).

Analiza kosztów-efektywności (CEA)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w ramieniu ludzkiego inhibitora alfa1-proteiny wynosi [REDACTED] z uwzględnieniem RSS ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS) z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDACTED] ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS) ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Efekt zdrowotny netto terapii preparatem Respreeza®, przypadający na jednego pacjenta, wynosi 2,278 LYG (wartość dyskontowana).

Analiza wrażliwości

W każdym z rozważanych wariantów AW, zastosowanie ludzkiego inhibitora alfa1-proteiny zamiast wyłącznie leczenia objawowego powikłań niedoboru AAT wiązało się z [REDACTED]

W analizie probabilistycznej, przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY), strategia leczenia z zastosowaniem produktu Respreeza® była [REDACTED]

Wnioski końcowe

Zastosowanie produktu leczniczego Respreeza® w leczeniu pacjentów z ciężkimi niedoborami alfa1-antytrypsyny (AATD) stanowi bardziej skuteczną [REDACTED] strategię w stosunku do leczenia wyłącznie objawowego (BSC). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) [REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę charakterystykę rozważanego problemu zdrowotnego (leczenie choroby rzadkiej), a także istnienie znacznych niezaspokojonych potrzeb pacjentów w Polsce w rozważanej populacji docelowej (brak refundowanej aktywnej terapii), ocena efektywności kosztów wnioskowanej technologii wyłącznie w oparciu o standardowy, sztywny próg opłacalności na poziomie trzykrotności PKB jest dalece niewystarczająca, gdyż uwzględnia wyłącznie utylitarne podejście wobec leków sierocych, pomijające istotne aspekty w procesie oceny, jak obciążenie chorobą pacjenta i jego rodziny, wpływ choroby na jakość życia i niepełnosprawność czy dostępność alternatywnych opcji leczenia. Ponadto, obecny proces refundacyjny nie bierze również pod uwagę nie-

uniknionych ograniczeń związanych z charakterystyką badań klinicznych w chorobach rzadkich (m.in. ograniczona liczebność populacji, uproszczony schemat terapeutyczny, wąski zakres stosowanych dawek, krótki horyzont obserwacji uniemożliwiający wykazanie istotnego wpływu na twarde punkty końcowe).

W związku z powyższymi zastrzeżeniami, istotne uzupełnienie do CUA w ocenie produktów sierocych w chorobach rzadkich może stanowić wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), narzędzie coraz częściej stosowane w krajach które rozwinęły nowoczesne systemy refundacyjne. W ramach przeprowadzonej wielokryterialnej analizy decyzyjnej, Respreeza® uzyskała ostateczny wynik w wysokości [REDACTED] (zakres możliwych wartości to od 0% do 100%), który znajduje się powyżej zdefiniowanego progu 21,7%, co należy interpretować jako silną rekomendację refundacji wnioskowanej technologii. Warto zaznaczyć, że zgodnie z dokumentem *Polityka lekowa państwa 2018 – 2022* w ocenie leków stosowanych w chorobach rzadkich wielokryterialna analiza decyzyjna mogłaby znaleźć zastosowanie w miejsce standardowej oceny efektywności kosztów. Ponadto w ramach Plan dla Chorób Rzadkich (Załącznik do uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. (poz. 883)) wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA) przedstawiona jest jako rozwinięcie klasycznej oceny technologii medycznych (HTA) w ocenie leków, wyrobów medycznych i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w chorobach rzadkich.

1 Wprowadzenie

Niedobór alfa₁-antytrypsyny (AATD) jest spowodowany wrodzonymi, genetycznie uwarunkowanymi nieprawidłowościami budowy lub produkcji AAT i stanowi jedyną znaną dziedziczną przyczynę występowania rozedmy płuc. Pomimo występowania defektu od urodzenia, pierwsze oznaki i objawy chorób płuc wywołanych niedoborem AAT, takie jak skrócenie oddechu występujące po średniej aktywności fizycznej, świszczący oddech i uporczywy kaszel ujawniają się zazwyczaj dopiero w wieku ok. 45 lat u palaczy i 60 lat u osób niepalących (*Ranes 2005*). Występowanie ciężkich niedoborów prowadzi do istotnego obniżenia jakości życia oraz skrócenia oczekiwanej długości życia chorych do ok. 60 lat.

Przed wprowadzeniem pierwszych preparatów ludzkiej osoczopochodnej AAT, nie istniały opcje terapeutyczne o działaniu modyfikującym przebieg choroby. Standardowo leczenie niedoborów AAT ma charakter wyłącznie objawowy i obejmuje: leczenie farmakologiczne zgodnie z obowiązującymi wytycznymi leczenia POChP, przewlekłe leczenie tlenem, rehabilitację oddechową i leczenie zaostrzeń. W stadium schyłkowym możliwe jest wykonanie przeszczepienia płuc, jednak dostępność to tego leczenia jest ograniczona wysokimi kosztami i zmiennymi wynikami klinicznymi (*Stoller 2004, ATS/ERS 2003*). Dostępne i refundowane w Polsce metody leczenia nie leczą jednak przyczyny choroby, podczas gdy zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, podstawowym celem leczenia pacjentów z rozedmą spowodowaną ciężkim deficytem alfa₁-antytrypsyny powinno być spowolnienie progresji choroby płucnej poprzez uzupełnienie niedoborów AAT w surowicy (*Stoller 2004*). Leczenie przyczynowe zmniejsza utratę tkanki płucnej, prowadząc w konsekwencji do wydłużenia oczekiwanego przeżycia chorych.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Respreeza® oceniano w wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo (badanie *RAPID*). Łącznie 180 pacjentów z niedoborem alfa₁-antytrypsyny i klinicznymi objawami rozedmy płuc przydzielono losowo do grupy przyjmującej dożylnie produkt Respreeza® w dawce 60 mg/kg mc. na tydzień (93 pacjentów) lub do grupy otrzymującej placebo (87 pacjentów) przez okres do 24 miesięcy. Pierwszorzędnym punktem końcowym była progresja rozedmy płuc oceniana na podstawie pomiarów gęstości tkanki płucnej za pomocą densytometrii z wykorzystaniem tomografii komputerowej (TK). Utrata gęstości płuc mierzona densytometrycznie metodą TK stanowi najlepszy wskaźnik progresji choroby płucnej u chorych z niedoborem AAT (*Chapman 2015*). W badaniu wykazano istotne statystycznie, 34% spowolnienie rocznej utraty gęstości tkanki płucnej określanej na podstawie pomiaru całkowitej pojemności płuc (TLC)

w obrazowaniu TK ($p=0,03$; *Chapman 2015*). W dodatkowej, 2-letniej fazie wydłużonej badania wykazano zbliżoną, 36% redukcję utraty gęstości płuc u pacjentów, którzy przeszli z ramienia placebo na aktywne leczenie produktem Respreeza®, podczas gdy opóźnienie wprowadzenia terapii zastępczej prowadziło do nieodwracalnej utraty tkanki płucnej.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna stanowi jeden z elementów dokumentacji złożonej do Agencji Oceny Technologii Medycznych w związku z wnioskiem o finansowanie produktu Respreeza® w ramach programu leczenia niedoborów AAT. Na chwilę obecną, dożylne leczenie zastępcze ludzką osoczopochodną AAT nie jest refundowane w Polsce, przez co – biorąc pod uwagę wysoki koszt leczenia – terapia ta pozostaje w praktyce niedostępna dla polskich pacjentów.

2 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy (produkt leczniczy Respreeza®) w leczeniu podtrzymującym w celu spowolnienia progresji rozedmy płuc u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa₁-proteinyazy), w warunkach polskich.

Analiza została wykonana na zlecenie CSL Behring Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Respreeza® w następujących prezentacjach:

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 4000 mg,
- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 5000 mg,

w ramach programu lekowego „Leczenie ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”.

3 Problem decyzyjny

Kontekst kliniczny dla analizy ekonomicznej został zdefiniowany w ramach wykonanej analizy problemu decyzyjnego (*Respreeza®APD 2021*) według schematu PICO:

- Populacja docelowa (P);

- Wnioskowana interwencja (I);
- Komparatory (C);
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Rozważany w analizie kontekst kliniczny jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Respreeza® ze środków publicznych.

3.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa₁-proteiny), np. z genotypem PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pacjenci powinni być objęci optymalnym postępowaniem farmakologicznym i niefarmakologicznym i wykazywać oznaki postępującej choroby płuc (np. mniejsza natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁), upośledzona zdolność chodzenia lub zwiększona liczba zaostrzeń) w ocenie lekarza z doświadczeniem w leczeniu niedoboru inhibitora alfa₁-proteiny.

Populacja rozważana w analizie jest zgodna z populacją randomizowanego, wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania *RAPID*, stanowiącego główne źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Do badania włączano niepalących dorosłych (18-65 r.ż.) obojga płci z niedoborem alfa₁-antytrypsyny (stężenie AAT w surowicy ≤ 11 μM), FEV₁ w zakresie 35-70% wartości należnej, z wtórną rozedmą (wynikającą z niedoboru AAT). Ogółem u 93% pacjentów włączonych do badania występował fenotyp PiZZ. Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego oraz kryteria selekcji do badania *RAPID* zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia chorych do programu lekowego (*Respreeza*® APD 2021) oraz do badania RCT (*RAPID*).

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Program lekowy	
<ul style="list-style-type: none"> • ciężki wrodzony niedobór alfa₁-antytrypsyny (AAT), z udokumentowanym stężeniem AAT we krwi obwodowej < 11 μM (pomiar metodą nefelometryczną), potwierdzony fenotypowaniem białka (metoda immunoelektroforezy) i genotypowaniem lub sekwencjonowaniem DNA w laboratorium posiadającym certyfikację jakości dla tych badań (w szczególności chorzy z fenotypem PiZZ, PiSZ, PiZ(null), (null,null) i innymi rzadkimi mutacjami) • postępujący charakter choroby udokumentowany za pomocą następujących parametrów: FEV₁/FVC < DGN i roczny spadek wartości FEV₁ ≥ 50ML 	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego Respreeza® oraz wystąpienie powikłań stanowiących bezwzględne przeciwwskazanie do substytucyjnego leczenia alfa₁-antytrypsyną, stwierdzone przez lekarza specjalistę chorób płuc zatrudnionego w jednym ze wskazanych ośrodków nadzorujących leczenie • pacjent z niedoborem IgA i rozpoznaną obecnością przeciwciał przeciwko IgA.

- rozedma płuc potwierdzona badaniem tomografii komputerowej
- pacjent niepalący od co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia
- pacjent ≥ 18 roku życia
- zoptymalizowane leczenie farmakologiczne przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)
- wykluczony niedobór IgA i brak obecności przeciwciał przeciwko IgA.
- brak zgody pacjenta na kontynuację udziału w programie lekowym
- palenie tytoniu
- zakwalifikowanie do przeszczepienia płuca lub stan po przeszczepieniu płuca lub wątroby
- brak współpracy ze strony chorego tj. dwukrotne nieuzasadnione przerwy (trwające kolejne 30 dni) w przyjmowaniu leku w okresie ostatniego roku.

Badanie kliniczne (RAPID)

- niedobór alfa1-antytrypsyny (AATD) – stężenie AAT w surowicy $\leq 11 \mu\text{M}$
- chorzy obojga płci w wieku 18-65 lat
- FEV1 35-70% wartości należnej
- wtórna rozedma płuc wynikająca z AATD
- palenie tytoniu w okresie 6 miesięcy przed rekrutacją
- wykonane przeszczepienie płuc (lub obecność na liście oczekujących), lobektomia lub operacja zmniejszenia objętości płuc
- selektywny niedobór IgA

Na podstawie powyższego zestawienia można stwierdzić, że kryteria włączenia do programu lekowego oraz badania klinicznego są bardzo zbliżone, co oznacza, że oparta na badaniu *RAPID* populacja analizy ekonomicznej jest wysoce zgodna z charakterystyką pacjentów, którzy będą kwalifikowani do programu lekowego w warunkach polskich. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)” z zastosowaniem produktu Respreeza® przedstawiono w projekcie opisu programu (*Respreeza® APD 2021*).

3.2 Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi zastosowanie dożylnego ludzkiego preparatu alfa₁-antytrypsyny (produkt leczniczy Respreeza®) w obrębie wskazań określonych w projekcie programu lekowego (*Respreeza® APD 2021*).

Zalecana dawka produktu Respreeza® to 60 mg/kg masy ciała (mc.) podawane raz na tydzień w postaci infuzji dożylniej.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Respreeza® APD 2021*).

3.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*), w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną

(komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Obecnie w Polsce refundacją nie jest objęty żaden z dożylnych preparatów alfa₁-antytrypsyny, co w praktyce zamyka dostęp pacjentów do terapii zastępczej. Standardem postępowania u chorych z wrodzonym niedoborem AAT pozostaje leczenie wyłącznie objawowe, mające na celu doraźne łagodzenie objawów związanych z powikłaniami płucnymi, obejmujące m.in. farmakoterapię zgodnie z obowiązującymi wytycznymi leczenia POChP, przewlekłe leczenie tlenem, rehabilitację oddechową i antybiotykoterapię zaostriżeń (*ATS/ERS 2003, PTChP 2010*).

Mając na względzie wytyczne praktyki klinicznej, dostępność metod leczenia wrodzonego niedoboru AAT w Polsce oraz brak finansowania metod leczenia przyczynowego AATD ze środków budżetowych, jako komparator dla wnioskowanej terapii przyjęto najlepsze leczenie objawowe, w badaniach klinicznych odpowiadające zastosowaniu placebo.

3.4 Efekty zdrowotne

W modelu ekonomicznym leczenia zastępczego AATD uwzględniono punkty końcowe oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego (*Respreza® AKL 2021*):

- progresję rozedmy płuc, ocenianą na podstawie zmniejszenia gęstości płuc oznaczanej metodą tomografii komputerowej (TK) – pierwszorzędowy punkt końcowy rejestracyjnego badania RCT (*RAPID*)
- zmianę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) – jeden z drugorzędowych punktów końcowych rejestracyjnego badania RCT (*RAPID*)

Wyniki skuteczności krótkookresowej uzyskane w horyzoncie badań RCT ekstrapolowano na horyzont dożywotni poprzez modelowanie naturalnej progresji AATD, przyjmując jako miarę efektu zdrowotnego – zgodnie z wytycznymi *AOTMIT 2016* oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*) – lata życia skorygowane o jakość (QALY) oraz zyskane lata życia (LYG).

3.5 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Respreeza® i wnioskowanie warunki objęcia refundacją

W chwili obecnej w Polsce żaden z zarejestrowanych w Polsce preparatów alfa₁-antytrypsyny (w tym produkt leczniczy Respreeza®) nie jest objęty refundacją ze środków budżetowych.

Propozycja Wnioskodawcy zakłada pełne finansowanie produktu leczniczego Respreeza® w następujących prezentacjach:

- Respreeza® 1000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji;
- Respreeza® 4000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji;
- Respreeza® 5000 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji;

ze środków publicznych w ramach świadczeń z zakresu programu lekowego. Projekt opisu programu „Leczenie ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)” zamieszczono w Analizie Problemu Decyzyjnego (*Respreeza® APD 2021*). W związku z zakładaną refundacją leku Respreeza® w ramach programu lekowego, przyjęto, że będzie on wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadnym byłoby

Na podstawie art. 15 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) należy stwierdzić, że produkt leczniczy Respreeza® nie kwalifikuje się do żadnej z istniejących grup limitowych w ramach wykazu leków refundowanych (*MZ 21/10/2021*). Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. W związku z powyższym, objęcie refundacją produktu leczniczego Respreeza® może nastąpić wyłącznie w drodze utworzenia odrębnej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Respreeza® obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*),

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Założenia dotyczące warunków objęcia refundacją produktu leczniczego Respreeza® w programie leczenia ciężkiego niedoboru inhibitora alfa₁-proteiny podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Respreeza® (ludzki inhibitor alfa1-proteiny).

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Respreeza		
Substancja czynna	ludzki inhibitor alfa1-proteiny	ludzki inhibitor alfa1-proteiny	ludzki inhibitor alfa1-proteiny
Dawka	1 000 mg	4 000 mg	5 000 mg
Postać farmaceutyczna	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 fiolka zawierająca 1000 mg ludzkiego inhibitora alfa1-proteiny	1 fiolka zawierająca 4000 mg ludzkiego inhibitora alfa1-proteiny	1 fiolka zawierająca 5000 mg ludzkiego inhibitora alfa1-proteiny
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego	lek stosowany w ramach programu lekowego	lek stosowany w ramach programu lekowego
Cena zbytu netto ⁰	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Respreeza®
(ludzki inhibitor alfa1-antytrypsyny)

w leczeniu chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedłą płuc

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Respreeza		
Urzędowa cena zbytu ¹	■	■	■
Cena hurtowa brutto ²	■	■	■
Grupa limitowa ³	Odrębna grupa limitowa, obejmująca ludzki inhibitor alfa1-proteinazy	Odrębna grupa limitowa, obejmująca ludzki inhibitor alfa1-proteinazy	Odrębna grupa limitowa, obejmująca ludzki inhibitor alfa1-proteinazy
DDD ⁴	600 mg	600 mg	600 mg
Liczba DDD w opakowaniu	1,67	6,67	8,33
Cena hurtowa/DDD	■	■	■
Podstawa limitu w grupie	■	■	■
Wysokość limitu finansowania	■	■	■
Poziom odpłatności ⁵	bezpłatnie	bezpłatnie	bezpłatnie
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta) ⁵	0 zł	0 zł	0 zł
Koszt dziennej terapii (wg ceny zbytu netto i DDD)	■	■	■
Wnioskowany RSS	■		
	■	■	■

⁰ Wnioskowana urzędowa cena zbytu pomniejszona o podatek VAT naliczony od ceny zbytu netto.

¹ Wnioskowana urzędowa cena zbytu.

² Urzędowa cena zbytu powiększona o marżę hurtową (5% od urzędowej ceny zbytu).

³ Wnioskowane jest utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłby produkt leczniczy Respreeza.

⁴ DDD dla ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy, określone przez WHO (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=B02AB02)

⁵ Zgodnie z art. 14. ust. 1. pkt 1. Ustawy o refundacji (*Ustawa 2011*) dla leków refundowanych w ramach programów lekowych ustalona zostaje kategoria odpłatności „bezpłatnie”.

4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy.

4.1 Metodyka

4.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- Wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych;
- Analiza streszczeń, tytułów abstraktów;
- Analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Wyszukiwanie przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*:

- Medline przez PubMed;
- EmBase przez Elsevier;
- Cochrane Library.

Wszystkie bazy przeszukiwano dnia 22 października 2021 r.

4.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie ze skonstruowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji). Przyjęto, że do analizy zostaną włączone analizy ekonomiczne, w tym zawarte w raportach HTA, w których oceniono opłacalność dożylnego leczenia zastępczego ludzką osoczopochodną alfa₁-antytrypsyną (AAT) w ciężkiej postaci wrodzonego niedoboru alfa₁-antytrypsyny (AATD), w tym analizy spełniające ścisłe kryteria porównawczych analiz opłacalności (których wynik wyrażony jest jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy użyciu AAT w porównaniu z dowolną inną interwencją). Włączano doniesienia w języku polskim oraz angielskim, w postaci publikacji pełnotekstowych oraz doniesień konferencyjnych. W poniższych tabelach podsumowano kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych z przeglądu.

Tabela 3 przedstawia kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Kryterium	Kryterium włączenia	Opis przyczyny wykluczenia
Duplikat	Nie włączano duplikatów	Publikacje będące duplikatami (identyczne publikacje odnalezione w różnych bazach)
Populacja / wskazanie kliniczne	Chorzy z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (AAT; zwanym także niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	ludzki inhibitor alfa1-proteinazy	Inna niż określona w kryteriach włączania badań
Komparator	Brak leczenia (BSC) lub inny niż ludzki inhibitor alfa1-proteinazy	Ludzki inhibitor alfa1-proteinazy
Rodzaj badania/analizy	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych.	Badania inna niż określone w kryteriach włączania badań
Język	Język angielski i język polski	Inny niż angielski i polski
Ograniczenia czasowe	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń

4.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy. Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 22 października 2021 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Embase*, *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Poniższe tabele (Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6) przedstawiają strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych dla ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"alpha 1-Antitrypsin Deficiency"[Mesh] OR "alpha 1-Antitrypsin"[Mesh] OR antitrypsin[all] OR Respreeza*[all] OR Zemaira*[all] OR Prolastin*[all] OR Trypsone*[all] OR Trypsan*[all] OR Aralast*[all] OR Glassia*[all]	15 992

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Models, Economic"[Mesh] OR "economic"[all] OR "pharmacoeconomic"[all] OR "decision model"[all] OR "cost analysis"[all] OR "cost effectiveness"[all] OR "cost utility"[all] OR "cost benefit"[all] OR "cost-minimization"[all] OR "cost-minimisation"[all] OR cost*[all] OR "HTA report"[all]	1 123 044
#3	#1 AND #2	275
Data przeszukania: 22.10.2021 r.		

Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	('alpha 1 antitrypsin deficiency'/exp OR 'alpha 1 antitrypsin'/exp OR antitrypsin:de,ab,ti) AND (augmentation:de,ab,ti OR supplementation:de,ab,ti OR replacement:de,ab,ti)	1 218
#2	respreeza*:de,ab,ti OR zemaira*:de,ab,ti OR prolastin*:de,ab,ti OR trypson*:de,ab,ti OR trypsan*:de,ab,ti OR aralast*:de,ab,ti OR glassia*:de,ab,ti	169
#3	#1 OR #2	1 310
#4	'economic evaluation'/exp OR 'economic':de,ab,ti OR 'pharmacoeconomic':de,ab,ti OR 'decision model':de,ab,ti OR 'cost analysis':de,ab,ti OR 'cost effectiveness':de,ab,ti OR 'cost utility':de,ab,ti OR 'cost benefit':de,ab,ti OR 'cost-minimization':de,ab,ti OR 'cost-minimisation':de,ab,ti OR cost*:de,ab,ti OR 'hta report':de,ab,ti	1 133 808
#5	#3 AND #4 AND [embase]/lim	95
Data przeszukania: 22.10.2021 r.		

Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.

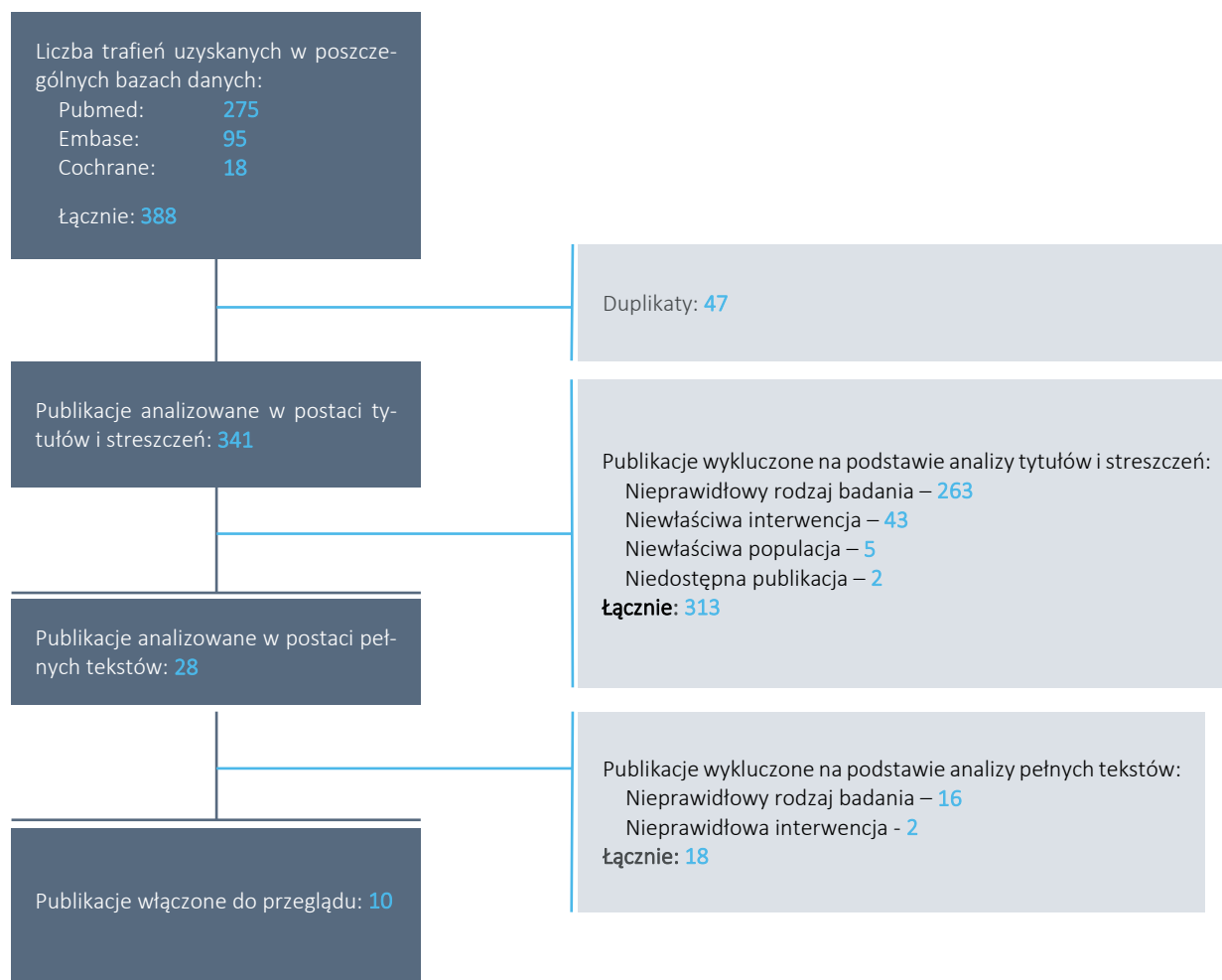
Lp.	Kwerenda	Liczba wyników
#1	"alpha 1-Antitrypsin Deficiency" OR "alpha 1-Antitrypsin" OR "antitrypsin" OR Respreeza* OR Zemaira* OR Prolastin* OR Trypsone* OR Trypsan* OR Aralast* OR Glassia*	616
#2	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	90 331
#3	#1 AND #2	18
Data przeszukania: 22.10.2021 r.		

W wyniku wyszukiwania w wymienionych bazach medycznych zidentyfikowano łącznie **388 publikacji**, które zostały poddane dalszej analizie.

4.3 Wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Wykres 1 przedstawia liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ludzkiego inhibitora alfa1-antytrypsyny.



W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 22 października 2021 roku do przeglądu systematycznego włączono 10 doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu, przedstawiających rezultaty 7 analiz opłacalności: *Sclar 2012*, *Gildea 2003*, *Alkins 2000* i *Hay 1991*, *Barros-Tizón 2012* i *Torres 2012*, *Sieluk 2019* i *Sieluk 2017*, *Karl 2017* i *Wacker 2017*.

Większość zidentyfikowanych analiz ekonomicznych przeprowadzono z perspektywy płatnika amerykańskiego (USA), określonej jako perspektywa płatnika świadczeń zdrowotnych lub systemu ochrony zdrowia (*Sclar 2012*, *Gildea 2003*, *Alkins 2000*, *Sieluk 2019*, *Sieluk 2017*) bądź jako perspektywa społeczna (*Hay 1991*). Wyjątkiem jest badanie opisane w dwóch publikacjach *Karl 2017* i *Wacker 2017* przeprowadzone z perspektywy społecznej w Niemczech oraz analiza porównawcza kosztów hospitalizacji (*Barros-Tizón 2012*, *Torres 2012*) dokonana z perspektywy systemu ochrony zdrowia w Hiszpanii.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań ekonomicznych włączonych do analizy.

Tabela 7. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla dożylnego leczenia zastępczego AAT.

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
			<u>Średnia liczba LYG zyskanych w wyniku zastosowania AAT:</u>
	<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone		Kobieta, paląca: 7,14
	<u>Sposób modelowania:</u> symulacja Monte Carlo w kohortach zróżnicowanych względem płci i statusu przeszłego i bieżącego palenia tytoniu		Kobieta, niepaląca: 9,19
			Mężczyzna, palący: 5,93
			Mężczyzna, niepalący: 10,60
			<u>AAT vs brak leczenia, średni koszt LYG (95% CI):</u>
Sclar 2012	<u>Perspektywa:</u> płatnika świadczeń zdrowotnych	AAT vs brak leczenia	Kobieta, paląca: 248 361 (104 531; 392 190) USD/LYG
	<u>Horyzont:</u> dożywni		Kobieta, niepaląca: 160 502 (37 056; 283 947) USD/LYG
	<u>Dyskontowanie:</u> b.d.		Mężczyzna, palący: 142 250 (48 467; 236 032) USD/LYG
	<u>Nazwa handlowa AAT:</u> Aralas		Mężczyzna, niepalący: 59 234 (20 719; 97 548) USD/LYG
			<u>Całkowity koszt:</u>
			AAT dożywni: 895 243 USD
			AAT do spadku FEV1<35% w.n.: 511 930 USD
			brak AAT: 92 091 USD
			<u>Całkowity efekt:</u>
			AAT dożywni: 7,19 QALYs
			AAT do spadku FEV1<35% w.n.: 6,64 QALYs
			brak AAT: 4,62 QALYs
			<u>ICUR:</u>
			AAT dożywni vs brak AAT: 696 933 USD/QALYG
			AAT do spadku FEV1<35% w.n. vs brak AAT: 207 841 USD/QALYG
			AAT do spadku FEV1<35% w.n. vs AAT dożywni: 312 511 USD/QALYG
	<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone		<u>Efekt zdrowotny (zmniejszenie 5-letniej śmiertelności):</u> 55%
	<u>Sposób modelowania:</u> YLS obliczono na podstawie obserwacyjnych danych o śmiertelności (NIH) w porównywanych grupach		<u>Roczny koszt terapii:</u> 52 000 USD
	<u>Perspektywa:</u> płatnika świadczeń zdrowotnych	AAT vs brak AAT (opieka standardowa)	<u>AAT vs brak AAT</u>
	<u>Horyzont:</u> 5 lat		Stopa dyskontowa 0%: 13 971 USD/YLS
	<u>Dyskontowanie:</u> efekty zdrowotne 0% i 7%		Stopa dyskontowa 7%: 15 020 USD/YLS
	<u>Nazwa handlowa AAT:</u> Prolastin		
Hay 1991	<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone	AAT vs brak AAT	Analiza podstawowa (efekt zdrowotny: 70%) <u>Zakres CLYS*:</u> 27 624 – 71 945 USD/YLS

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
	<p><u>Sposób modelowania:</u> modelowanie CLYS z czasem dyskretnym</p> <p><u>Perspektywa:</u> społeczna</p> <p><u>Horyzont:</u> dożywotni (mediana: 8 lat)</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> koszty i efekty zdrowotne 5%</p> <p><u>Nazwa handlowa AAT:</u> Prolastin</p>		<p>W subpopulacji palaczy: 27 624 – 39 000 USD/YLS</p> <p>W subpopulacji osób niepalących: 41 000 – 71 945 USD/YLS</p>
			<p><u>Efekt zdrowotny, średnia (SD)†:</u></p> <p>Częstość zaostrzeń na 1 pacjenta: 1,2 (1,6) vs 1,0 (2,2); p<0,01</p> <p>Częstość zaostrzeń na 1 pacjenta z zaostrzeniami: 2,0 (1,6) vs 1,4 (2,7); p<0,01</p> <p>Odsetek chorych z zaostrzeniami: 59,1% vs 44,1%; p<0,005</p> <p>Odsetek chorych z ciężkimi zaostrzeniami: 46,7% vs 55,4%; ns</p> <p>Zużycie zasobów:</p> <p>Leczenie towarzyszące w trakcie hospitalizacji (liczba podań):</p> <p>Układ oddechowy ogółem: 207 vs 187</p> <p>leki rozszerzające oskrzela: 162 vs 147</p> <p>doustne steroidy: 32 vs 28</p> <p>leki mukolityczne: 6 vs 5</p> <p>tlen: 4 vs 3</p> <p>inne: 3 vs 4</p> <p>Antybiotyki systemowe: 208 vs 13; p<0,05</p> <p>Układ krążenia: 16 vs 15</p> <p>Hormony stosowane ogólnie: 17 vs 11</p> <p>Układ pokarmowy i metabolizm: 10 vs 11</p> <p>Układ nerwowy: 8 vs 8</p> <p>Układ mięśniowo-szkieletowy: 4 vs 5</p> <p>Inne: 13 vs 12</p> <p>Leczenie towarzyszące ogółem: 303 vs 262</p> <p>Liczba dni hospitalizacji, średnia: 3,9 vs 3,0</p> <p>Liczba dni hospitalizacji w populacji z zaostrzeniami, średnia: 6,7 vs 4,6</p> <p>Liczba dni na OIT: 0 vs 0</p> <p><u>Różnica kosztów hospitalizacji AAT vs brak AAT:</u></p> <p>Oszczędność bezwzględna: 416,76 EUR/1 pacjenta; p<0,05</p> <p>Oszczędność względna: ≈24%</p> <p>Oszczędność bezwzględna w populacji z zaostrzeniami: 907,05 EUR/1 pacjenta; p<0,001</p> <p>Oszczędność względna w populacji z zaostrzeniami: ≈31%</p>
Barros-Tizón 2012, Torres 2012	<p><u>Kraj:</u> Hiszpania</p> <p><u>Sposób modelowania:</u> nie dotyczy-pierwotne, retrospektywne badanie kosztów i częstości zaostrzeń typu pre-post; wyniki analizowano w całej populacji badania oraz subpopulacji chorych z zaostrzeniami††</p> <p><u>Perspektywa:</u> systemu ochrony zdrowia</p> <p><u>Horyzont:</u> 18 mies.</p> <p><u>Dyskontowanie:</u> nie</p> <p><u>Nazwa handlowa AAT:</u> Prolastin, Trypsone</p>	<p>AAT vs brak AAT**;</p> <p>średnia (SD) dawka AAT: 60,7 (3,8) mg/kg/tydz.;</p> <p>średnia (SD) dawka AAT w populacji z zaostrzeniami: 60,6 (3,3) mg/kg/tydz.</p>	

Źródło	Metodyka	Porównanie	Wyniki
Karl 2017, Wacker 2017	<u>Kraj:</u> Niemcy		
	<u>Sposób modelowania:</u> nie dotyczy – porównanie pośrednich i bezpośrednich kosztów leczenia chorych na COPD z AATD	AAT vs brak AAT	<u>Roczny koszt na pacjenta:</u> AAT: 7 117 € (wyluczając koszty AAT 70K €/rok) Brak AAT: 6 099 €
	<u>Perspektywa:</u> społeczna		
	<u>Horyzont:</u> roczne koszty terapii		
	<u>Dyskontowanie:</u> Bd. <u>Nazwa handlowa AAT:</u> Bd.		
Sieluk 2017, Sieluk 2019	<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone		
	<u>Sposób modelowania:</u> nie dotyczy – pierwotne, retrospektywne badanie kosztów, uwzględniono o 9 117 chorych obserwowanych przez 53 872 osobołata	AAT vs brak AAT	<u>Roczny koszt na pacjenta:</u> AAT: 127 537 \$ Brak AAT: 15 874 \$
	<u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego/ ubezpieczyciela i pacjenta		
	<u>Horyzont:</u> roczne koszty terapii		
	<u>Dyskontowanie:</u> Bd. <u>Nazwa handlowa AAT:</u> Bd.		
*	w zależności od płci, wieku i statusu uzależnienia od palenia tytoniu		
**	dane z okresu przed rozpoczęciem terapii AAT (porównanie typu <i>pre-post</i>)		
†	odpowiednio do celu przeglądu analiz ekonomicznych w tabeli nie podawano wszystkich raportowanych wyników oceny klinicznej, tylko ocenę głównego punktu końcowego badania, tj. wpływ leczenia na częstość zaostrzeń		
††	pacjenci, u których wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie POChP w 18-miesięcznym okresie poprzedzającym rozpoczęcie AAT		
‡	w przypadku rozbieżności pomiędzy źródłem opublikowanym a abstraktem konferencyjnym za ostateczne przyjmowano dane z publikacji		
CLYS	koszty zaoszczędzenia roku życia (ang. <i>Costs per Life-Year Saved</i>), tu: ważonego jakością (75% normalnego stanu zdrowia)		
EUR	euro		
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (<i>National Institutes of Health</i>), USA		
OIT	Oddział Intensywnej Terapii		
USD	dolar amerykański		
w.n.	wartość należna		
YLS	zaoszczędzone lata życia (ang. <i>Years of Life Saved</i>)		

Pierwszą próbę oceny opłacalności dożylnego leczenia zastępczego AAT u chorych z rozpoznaniem POChP i ciężkiego niedoboru alfa1 antytrypsyny opublikowano w latach 90-tych. W analizie Hay 1991 symulację naturalnego przebiegu AAT oparto na wynikach obserwacji 246 szwedzkich pacjentów z POChP i AATD (homozygoty PiZ), natomiast efektywność kliniczną AAT (Prolastin, Bayer) zdefiniowano „hipotetycznie” w zakresie 0-100% oczekiwanego przeżycia osoby wolnej od choroby, odpowiednio do wieku, płci i statusu uzależnienia od palenia tytoniu. Za efektywność bazową przyjęto 70% poprawę oczekiwanego przeżycia dzięki zastosowaniu AAT. Oszacowany w analizie podstawowej zakres inkrementalnych kosztów roku życia zaoszczędzonego dzięki AAT (ważonego jakością) uznano za akceptowalny, przy czym najkorzystniejsze wskaźniki opłacalności uzyskiwano w podgrupie chorych palących tytoń, zwłaszcza mężczyzn. W analizie wrażliwości stwierdzono niską wrażliwość wyniku na zmiany założeń, z wyjątkiem

założenia dotyczącego efektu klinicznego. Niemniej zakres wartości CLYS pozostawał w przyjętych granicach opłacalności terapii nawet po obniżeniu zakładanej efektywności klinicznej AAT do wartości w zakresie 30-50 procent.

W analizie *Alkins 2000* oszacowano inkrementalny koszt zaoszczędzenia jednego roku życia dzięki zastosowaniu leczenia zastępczego AAT (Prolastin, Bayer) w porównaniu z „opieką standardową” (*usual care*), bazując na taryfikatorze kosztów amerykańskiego płatnika publicznego (*Medicare*). Stwierdzono, że przy zakładanym zmniejszeniu śmiertelności w grupie AAT (55%, na podst. rejestru *National Institutes of Health*) oceniana interwencja jest kosztowo efektywna u chorych z rozpoznaniem ciężkiej postaci AATD, zarówno w wariacie bez dyskontowania, jak i po przyjęciu 7% stopy dyskontowej dla efektu zdrowotnego. W analizie wrażliwości zaobserwowano silną zależność wyniku analizy od założenia dotyczącego zmniejszenia śmiertelności, jednocześnie jednak podkreślano wysoką wiarygodność przyjętego źródła danych dla tej wartości, w postaci dużego krajowego rejestru, charakteryzującego się wysokim współczynnikiem kompletności obserwacji (84% chorych pozostających w obserwacji 5-letniej).

Wyniki późniejszej analizy *Gildea 2003* wskazywały z kolei na względnie wysoki koszt uzyskania dodatkowego QALY dla systemu opieki zdrowotnej w USA, poprzez dożylne leczenie zastępcze AAT przy użyciu produktu leczniczego Prolastin (Bayer), zwłaszcza terapii dożywotniej, w porównaniu z niestosowaniem AAT. Korzystniejszy wskaźnik użyteczności kosztów związany był ze strategią prowadzenia leczenia zastępczego do momentu spadku FEV1 poniżej 35% wartości należnej (leczenie prowadzone wyłącznie u chorych z FEV1 pozostającym w zakresie 35-50% wartości należnej). Naturalny przebieg choroby oraz efekt kliniczny AAT w modelu *Gildea 2003* skonstruowano w oparciu o rejestr NHLBI (*Alpha₁-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group; AATD RSG 1998*). Prawdopodobieństwa zgonu i przeszczepienia płuca uzależniono od zakresów wartości FEV1 (odsetek wartości należnej). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, modelowane w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W analizie ekonomicznej *Sclar 2012* przeżywalność modelowano na podstawie danych z rejestru chorych leczonych AAT (*Alpha₁-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group 1998*) i różnicy względem osób wolnych od choroby, odpowiednio do płci i statusu palenia tytoniu. Przyjęto założenie, że terapia AAT (Aralast, Baxter) rozpoczynana jest w przypadku spadku FEV1 poniżej 70% wartości należnej, a spadek tej wartości poniżej 40% kwalifikuje do oczekiwania na przeszczepienie płuc. Zgodnie z wnioskami cytowanej analizy oszacowany koszt roku życia zyskanego dzięki prowadzeniu leczenia zastępczego AAT kształtował się korzystnie na tle analogicznego kosztu innych technologii medycznych o uznanej warto-

ści, jak stosowanie symwastatyny w pierwotnej prewencji choroby wieńcowej lub mammografii w badaniach przesiewowych raka piersi u kobiet w wieku 40-49 lat. Największą efektywność kosztów oceniana terapia wykazywała w przypadku niepalących mężczyzn a najmniejszą – palących kobiet.

Celem kolejnego badania było porównanie kosztów stosowania terapii AAT z brakiem tej terapii w leczeniu chorych z niedoborem alfa1 antytrypsyny z perspektywy ubezpieczyciela i pacjenta w Stanach Zjednoczonych. W analizie uwzględniono koszty wizyt lekarskich, wizyt na oddziale ratunkowym, hospitalizacji, koszty leków oraz pozostałe koszty. Roczne koszty leczenia chorych z AATD wynoszą 127 537 \$ w przypadku otrzymywania terapii AAT oraz 15 874\$ w przypadku braku leczenia AAT, przy czym 75,3% kosztów związanych jest z kosztem leku AAT (*Sieluk 2017, Sieluk 2019*).

Kolejne zidentyfikowane badanie ekonomiczne miało na celu porównanie kosztów społecznych leczenia chorych na POChP z AADT, którzy otrzymywali AAT z chorymi nie otrzymującymi AAT. W analizie uwzględniono koszty bezpośrednie i pośrednie (oszacowane w oparciu o samodzielnie zgłaszane informacje przez chorych) leczenia chorych na POChP z AADT. Do badania włączono 131 chorych z AADT, spośród których terapię AAT otrzymywało 106 pacjentów. W analizie pominięto koszt leku AAT, w celu podkreślenia różnicy w kosztach związanych z przebiegiem choroby. Skorygowane bezpośrednie roczne koszty leczenia wynoszą w podgrupie otrzymującej AAT i nieotrzymującej AAT odpowiednio 6 099 € oraz 7 117 € (*Karl 2017, Wacker 2017*).

W wieloośrodkowym, obserwacyjnym badaniu *Barros-Tizón 2012* dokonano retrospektywnej oceny częstości zaostrzeń oraz kosztów hospitalizacji związanych z leczeniem zastępczym AAT (Trypsone, Grifols lub Prolastin, Talecris), w próbie 127 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej AATD poddawanych ocenianej terapii od co najmniej 18 miesięcy przed włączeniem do badania. Ocena efektów i kosztów AAT polegała na porównaniu częstości zaostrzeń POChP i kosztów leczenia pacjentów oszacowanych dla 18-miesięcznego okresu terapii, w porównaniu do analogicznego okresu poprzedzającego rozpoczęcie ocenianego leczenia. Analiza wykazała istotne statystycznie zmniejszenie częstości zaostrzeń POChP po wdrożeniu AAT – zastosowanie terapii AAT związana było z redukcją liczby zaostrzeń średnio o 2,4 (95% CI: 0,7; 5,6) zaostrzenia na każdym 10 leczonych pacjentów w ogólnej populacji badania i o 6,3 (95% CI: 1,2; 11,4) zaostrzenia na każdym 10 leczonych pacjentów z wcześniejszymi zaostrzeniami. Poprawie klinicznej związanej z leczeniem towarzyszyła istotna redukcja kosztów hospitalizacji, o ok. 24% i 31%, odpowiednio w całej analizowanej populacji chorych z ciężkim AATD oraz w subpopulacji chorych z co najmniej jednym zaostrzeniem POChP przed rozpoczęciem leczenia zastępczego. Oszczędność bez-

względna, wyrażona w jednostkach monetarnych, była ponad dwukrotnie większa w populacji „zaostrzeniami”, przy czym w obu analizowanych populacjach odnotowana redukcja kosztów szpitalnych względem poziomu poprzedzającego leczenie była istotna statystycznie.

4.4 Wyszukiwanie uzupełniające w zagranicznych agencjach HTA

Uzupełniająco systematyczny przegląd badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA (data ostatniej aktualizacji: 22 października 2021 r.).

W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Respreeza® (lub Zemaira) w leczeniu chorych z wrodzonym niedoborem alfa1, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*Respreeza® APD 2021*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

Ocenę ekonomiczną leku Respreeza® odnaleziono na stronach walijskiej agencji *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2017)*, w Wielkiej Brytanii (*NICE 2018*) Irlandii (*NCPE 2016*) oraz Szkocji (*SMC 2016*). Zestawienie najważniejszych informacji dotyczących metodyki oraz wyników analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd raportów z zagranicznych agencji HTA dla dożylnego leczenia zastępczego AAT

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
<i>AWMSG 2016</i>	Populacja: ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny (<11uM), Pi*ZZ, Pi*Z(null), Pi*(null, null), FEV1/FVC < 0,7 lub rozedma (potwierdzona CT), FEV1 30–70%, szybko pogarszająca się czynność płuc lub spadek gęstości płuc Typ analizy: CUA Perspektywa: płatnika publicznego	Respreeza® vs BSC BSC: najlepsza opieka nad chorym z POChP, leki wziewne (rozszerzające oskrzela, kortykosteroidy) lub domowa terapia tlenowa	Całkowite koszty dyskontowane: 482 389 £ vs 48 452 £ Koszt inkrementalny: 433 938£ QALY dyskontowane: 7,39 vs 5,82 QALY inkrementalne: 1,57 ICER: 277 183 £/QALY

Analiza	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% Źródło danych klinicznych: badanie RAPID Źródło użyteczności: rejestr ADAPT Próg opłacalności: 20 000€/QALY lub 30 000 £/QALY		Wnioski: Terapia nie jest kosztowo-efektywna Rekomendacja negatywna,
NCPE 2017	Populacja: chorzy na ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny, Pi*ZZ, Pi*Z(null), Pi*(null, null), Pi*SZ, pogarszająca się czynność płuc Typ analizy: CEA Perspektywa: bd. Horyzont: 43 lata Dyskontowanie: bd. Źródło danych klinicznych: badanie RAPID Źródło użyteczności: bd. Próg opłacalności: 45 000 €/QALY	Respreeza® + BSC vs BSC BSC: standardowa terapia POChP	Koszt inkrementalny: 712 563 € QALY inkrementalne: 1,2 ICER: 581 322 €/QALY Terapia nie jest kosztowo-efektywna Rekomendacja negatywna
NICE 2018	Populacja: chorzy na ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny, pogarszająca się czynność płuc Typ analizy: CUA Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% Źródło danych klinicznych: badanie RAPID, rejestr ADAPT Źródło użyteczności: Anyanwu 2001 Próg opłacalności: 45 000 €/QALY	Respreeza® (do FEV1 <30%) vs BSC	Wynik wnioskodawcy (skorygowany przez ERG): Całkowite koszty: 62 457£ vs 422 198£ Koszt inkrementalny: 359 741£ QALY: 5,424 vs 6,936 QALY inkrementalne: 1,513 ICUR: 237 822 £/QALY Wynik ERG: ICUR: od zdominowanej do > 8,6 mln £/QALY
SMC 2016	Populacja: chorzy na ciężki niedobór alfa1-antytrypsyny, z FEV1 30-70% oraz pogarszająca się czynność płuc Typ analizy: CUA Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% Źródło danych klinicznych: badanie RAPID Źródło użyteczności: UK Registry for A1-P1 deficiency Próg opłacalności: bd.	Respreeza® vs BSC	Koszt inkrementalny: 435 277£ QALY inkrementalne: 1,586 ICER: 274 390 £/QALY Podgrupa FEV1 ≥ 50% ICER: 300k £/QALY Podgrupa FEV1 < 50% ICER: 223k £/QALY Podgrupa FEV1 < 50% i szybki spadek gęstości płuc ICER: 219 k £/QALY Rekomendacja negatywna

Do wyników odnalezionych analiz odniesiono się w dyskusji (zob. Rozdział 11).

5 Metodyka analizy ekonomicznej

5.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (produkt leczniczy Respreeza, ludzki inhibitor alfa1-proteinazy);
- Analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy oraz technologii opcjonalnej.

Ocenę ekonomiczną produktu leczniczego Respreeza® przeprowadzono z wykorzystaniem globalnego modelu farmakoekonomicznego skonstruowanego w programie Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), udostępnionego przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. Zachowując strukturę oraz podstawowe założenia modelu centralnego, w analizie uwzględniono polską praktykę kliniczną związaną z leczeniem ciężkich niedoborów AAT, w tym polskie dane dotyczące zużycia zasobów oraz koszty jednostkowe leków i świadczeń. Na potrzeby adaptacji wykonano także systematyczne wyszukiwanie danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W analizie uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 3.0; AOTMIT 2016) oraz 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 08/01/2021).

Produkt leczniczy Respreeza® jest lekiem sierocym, zaś we wnioskowanej populacji pacjentów brak jest obecnie refundowanych skutecznych, nowoczesnych terapii stanowiących odpowiedź na potrzeby pacjentów. Z tego względu, poza standardową analizą w formie analizy kosztów-użyteczności (Rozdział 5.2)

przeprowadzono dodatkowo wielokryterialną analizę decyzyjną, zgodnie z metodologią zaproponowaną w ramach raportu *MCDA 2020*, w którym przedstawiono projekt modelu oceny technologii medycznych stosowanych w nieonkologicznych chorobach sierocych, a także wagi poszczególnych uwzględnianych kryteriów oceny, zwalidowane przez polskich ekspertów klinicznych.

5.2 Technika analityczna

Mając na uwadze wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności klinicznej między ocenianą interwencją a leczeniem wyłącznie objawowym, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej produktu leczniczego Respreeza® uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, interpretowanego jako koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji terapeutycznych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych w postaci QALY (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR [\text{zł}/QALY] = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}$$

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu w analizach ekonomicznych (*AOTMIT 2016*). Oszacowanie kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość jest także zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 08/01/2021*). Dodatkową miarą efektu zdrowotnego, rozważaną w ramach analizy kosztów-efektywności (CEA), stanowiły zyskane lata życia (LYG).

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto (CZN) opakowania jednostkowego każdej z prezentacji produktu leczniczego Respreeza, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii lekowych w Polsce. Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, technologię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków

spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 166 758 zł (*GUS 28/10/2021*).

5.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), w analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej:

- Podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia) (PPP);
- Wspólnej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorców (PPP+P).

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

5.4 Horyzont czasowy

Według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r., horyzont czasowy właściwy dla analizy ekonomicznej stanowi „perspektywę czasową, w której są szacowane wyniki zdrowotne i wydatki związane ze stosowaniem technologii porównywanych w analizie ekonomicznej, umożliwiającą odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami” (*MZ 08/01/2021*).

W przypadku rozważanej technologii medycznej, wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych. W związku z powyższym uznano za zasadne przyjęcie w analizie horyzontu dożywotniego. Biorąc pod uwagę średni początkowy wiek pacjentów w kohorcie modelu (██████ na podstawie badania *RAPID*) przyjęto, że horyzont ██████ od rozpoczęcia terapii (tj. do uzyskania max. wieku 100 lat) będzie obejmował maksymalne oczekiwane przeżycie pacjentów, zatem będzie wystarczający do uwzględnienia wszystkich istotnych różnic w kosztach i wynikach, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami. Pośredni horyzont czasowy wynoszący 10 i 20 lat testowano w analizie wrażliwości.

5.5 Dyskontowanie

Zgodnie z polskimi wytycznymi, w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości testowano wariant

bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników oraz z dyskontowaniem kosztów i wyników na poziomie 5% rocznie (AOTMiT 2016).

5.6 Struktura modelu ekonomicznego

Długookresowe konsekwencje ekonomiczne i zdrowotne leczenia niedoborów alfa₁-antytrypsyny z zastosowaniem terapii zastępczej AAT lub leczenia wyłącznie objawowego określono na drodze modelowania. Ze względu na bardzo niskie rozpowszechnienie rozważanego stanu zdrowotnego, publikowane dane dotyczące naturalnej historii choroby w zakresie długookresowego przeżycia i wpływu na jakość życia są bardzo ograniczone. Ponadto dostępne badania kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów alfa₁-antytrypsyny, miały ograniczony horyzont czasowy, zapewniający odpowiednią moc wyłącznie w ocenie krótkookresowych efektów (np. gęstości tkanki płucnej), stanowiących surogaty przeżycia całkowitego i HRQoL.

W świetle powyższych ograniczeń, w celu oszacowania długookresowych konsekwencji ekonomicznych i zdrowotnych stosowania terapii zastępczej AAT konieczne było przeprowadzenie modelowania poprzez ekstrapolowanie wyników poza okres obserwacji badań klinicznych.

W ramach przeglądu systematycznego badań ekonomicznych zidentyfikowano dwa publikowane modele długookresowego przebiegu AATD (*Gildea 2003, Sclar 2012*). W ocenie kosztów-użyteczności terapii zastępczej w badaniu *Gildea 2003* wykorzystano model Markowa ze stanami zdrowotnymi zależnymi od kategorii FEV1 (<35%, 35-49%, ≥50%), a dodatkowy efekt zdrowotny badanej interwencji wynikał z niższej śmiertelności chorych z FEV1 < 50% otrzymujących preparaty AAT, wykazanej w dużym rejestrze chorych z AATD w Stanach Zjednoczonych (*AATD RSG 1998*). Z kolei autorzy analizy *Sclar 2012* skonstruowali model stochastyczny oparty na mikrosymulacji Monte Carlo, w którym progresję FEV1 poszczególnych pacjentów modelowano metodami regresji, a wystąpienie zgonu było determinowane przekroczeniem progowej wartości FEV1 (<15%). Mimo różnic w zastosowanych technikach statystycznych, oba publikowane modele opierają się na założeniu związku między wartością natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej a ryzykiem zgonu. Model oparty na FEV1 jako surogacie przeżycia całkowitego nie znajduje jednak zastosowania w ocenie ekonomicznej produktu Respreeza®, gdyż badanie *RAPID* nie miało odpowiedniej mocy do wykazania istotnego efektu interwencji w zakresie wartości należącej FEV1. Ze względu na powolne tempo naturalnej progresji FEV1, wykazanie takiego efektu wymagałoby bardzo dużej liczebności próby oraz długiego okresu obserwacji chorych w badaniu.

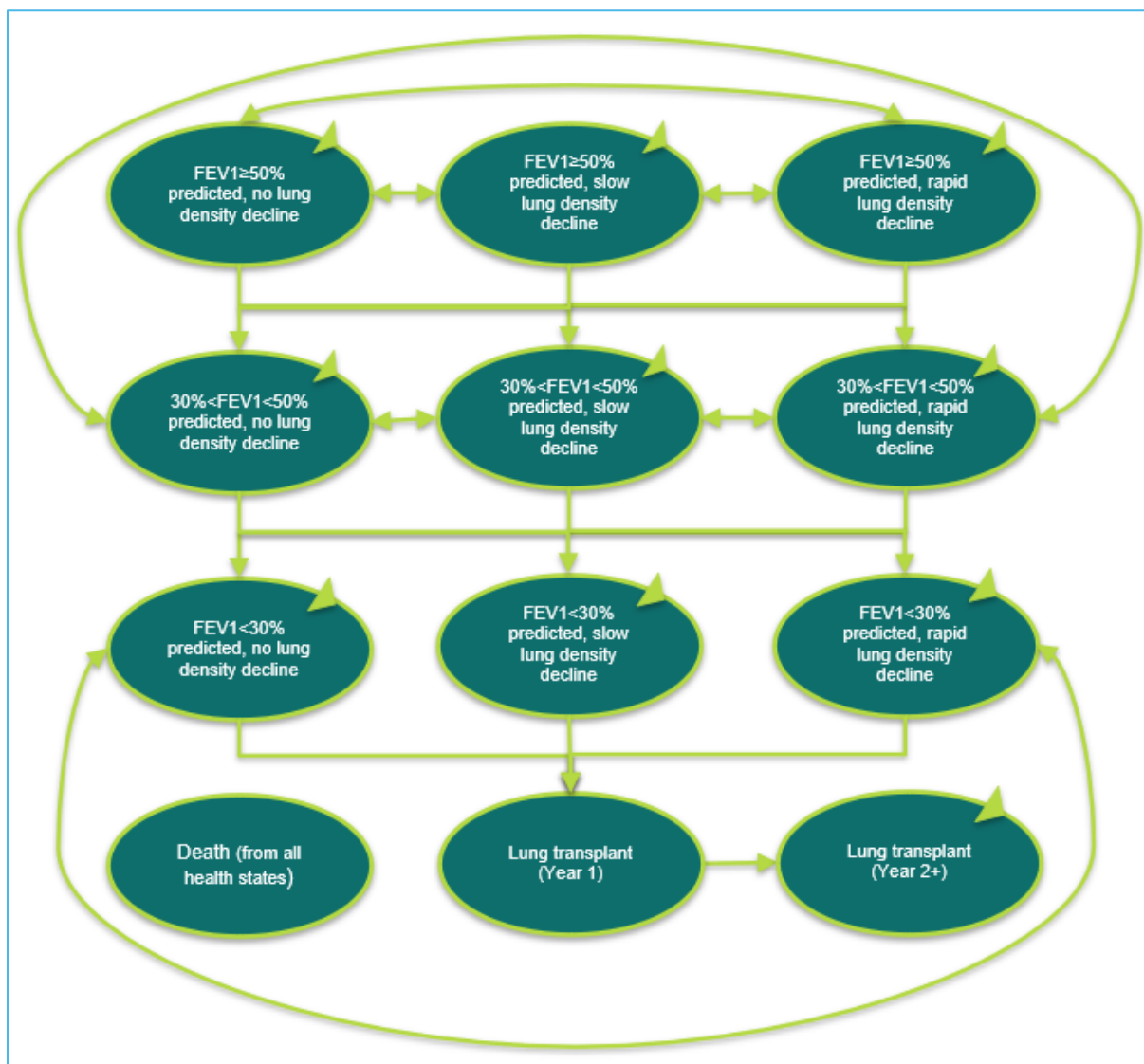
W analizie danych zebranych w ramach brytyjskiego rejestru chorych z AATD wykazano istotną statystycznie różnicę w przeżyciu całkowitym pacjentów z szybkim, powolnym lub brakiem ubytku gęstości tkanki płucnej oznaczanej metodą tomografii komputerowej (TK) u chorych z FEV1 w zakresie 30-50% wartości należnej. Oznacza to, że wykazane w ramach badania *RAPID* spowolnienie utraty gęstości płuc w wyniku stosowania produktu Respreeza® prowadzi do zmniejszenia ryzyka zgonu w porównaniu z ramieniem leczenia wyłącznie objawowego.

W celu odzwierciedlenia długookresowych kosztów i wyników zdrowotnych chorych z AATD oraz efektu produktu Respreeza®, struktura modelu uwzględnia zarówno tempo ubytku gęstości tkanki płucnej jak i objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1). Wykorzystany model ma strukturę modelu Markowa z ośmioma wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowotnymi:

- FEV1 \geq 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej;
- FEV1 \geq 50%, z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej;
- FEV1 \geq 50%, z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej;
- FEV1 w zakresie 30-50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej;
- FEV1 w zakresie 30-50%, z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej;
- FEV1 w zakresie 30-50%, z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej;
- FEV1 $<$ 30%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej;
- FEV1 $<$ 30%, z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej;
- FEV1 $<$ 30%, z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej;
- przeszczepienie płuc (1 rok po przeszczepieniu);
- przeszczepienie płuc (kolejne lata po przeszczepieniu);
- zgon (stan pochłaniający).

Graficzne przedstawienie struktury modelu Markowa, tj. zdefiniowanych stanów zdrowotnych i dopuszczalnych przejść między stanami, znajduje się na poniższym diagramie.

Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego leczenia AATD (model Markowa).



Zgodnie z przeprowadzoną analizą pacjentów z brytyjskiego rejestru chorych z AATD, przyjęto następujące definicje stanów zdrowotnych związanych z utratą gęstości tkanki płucnej:

- Bez ubytku gęstości tkanki płucnej: zmniejszenie < 0 g/l/rok (tj. co najmniej zachowanie dotychczasowej gęstości tkanki płucnej);
- Powolny ubytek gęstości tkanki płucnej: zmniejszenie w zakresie 0-2 g/l/rok;
- Szybki ubytek gęstości tkanki płucnej: zmniejszenie > 2 g/l/rok.

Progowa wartość utraty gęstości tkanki płucnej (2 g/l/rok) została uznana przez ekspertów klinicznych uczestniczących w pracach nad rejestrem brytyjskim za najbardziej odpowiednią dla zróżnicowania szybkiego i powolnego ubytku tkanki płuc chorych z AATD, na podstawie stratyfikowanej analizy danych wszystkich pacjentów objętych rejestrem.

Wyjściowy rozkład kohorty w stanach zdrowotnych określono zgodnie z charakterystyką początkową pacjentów z grupy placebo w badaniu *RAPID*. W każdym cyklu modelu, pacjenci mogą przechodzić do dowolnego stanu związanego z ubytkiem gęstości tkanki płucnej, tj. może wystąpić zarówno regresja (szybki → powolny/brak ubytku lub powolny → brak ubytku), progresja (powolny/brak ubytku → szybki ubytek lub brak ubytku → powolny ubytek) lub zachowanie dotychczasowego stanu zdrowia. Założono ponadto, że zmiana FEV1 w czasie przebiega zgodnie z progresywnym charakterem AATD, tj. w modelu dopuszczalne są jedynie przejścia do kolejnego bardziej zaawansowanego stanu (tj. z FEV1 \geq 50% → FEV1 30-50% bądź z FEV1 30-50% → FEV1 <30%) lub pozostanie aktualnym stanie, bez możliwości regresji stanu klinicznego zależnego od FEV1. Pacjenci z FEV1 <30% mogą ponadto otrzymać przeszczepienie płuca (tj. przejść do stanu „przeszczepienie płuc, 1 rok po przeszczepieniu”), co jest zgodne z ogólnymi wskazaniami do wykonania LT.

Zgodnie z analizą przeżycia chorych z AATD objętych brytyjskim rejestrem, ryzyko zgonu wzrasta wraz ze zwiększeniem utraty gęstości tkanki płucnej oraz zmniejszeniem wartości należnej (FEV1).

W modelu przyjęto cykl długości jednego roku. Ze względu na powolne tempo progresji choroby płucnej w przebiegu AATD, cykl jednoroczny uznano za wystarczający do uchwycenia zmian w kosztach i wynikach zdrowotnych między porównywanymi strategiami. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu dla kosztów i efektów.

Modelowanie przeprowadzono na poziomie kohortowym. Prawdopodobieństwa przejścia do stanów mogły być stałe (np. prawdopodobieństwo przejścia FEV1 > 50% → FEV1 30-50% oraz macierz przejścia między stanami utraty gęstości tkanki płucnej) lub zmienne w czasie (np. ryzyko zgonu). Analiza podstawowa miała charakter deterministyczny, tj. – w odróżnieniu od probabilistycznej analizy wrażliwości lub mikrosymulacji – parametry wejściowe modelu przyjmowały ustalone, pojedyncze wartości.

Do zdefiniowanych stanów zdrowotnych przypisano cykliczne koszty oraz użyteczności. Parametry modelu mogły być zależne (np. koszty interwencji, prawdopodobieństwa przejścia między stanami utraty gęstości tkanki płucnej) lub niezależne (np. prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych stanach

utruty gęstości tkanki płucnej, cykliczne koszty leczenia objawowego, użyteczności stanów zdrowia) od stosowanej interwencji.

5.7 Źródła oszacowania parametrów modelu

W modelu kosztów-użyteczności produktu leczniczego Respreeza® można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa pacjentów:
 - wiek
 - masa ciała
 - wyjściowy rozkład stopnia zaawansowania choroby ze względu na tempo utraty gęstości tkanki płucnej i wartość należną FEV1
- parametry kliniczne (prawdopodobieństwa przejścia między stanami):
 - prawdopodobieństwa przejścia między stanami utraty gęstości tkanki płucnej
 - prawdopodobieństwa przejścia między stanami wartości należnej FEV1
 - prawdopodobieństwa zgonu
 - prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc
- użyteczności stanów zdrowia:
 - użyteczność w stanie FEV1 \geq 50%
 - użyteczność w stanie FEV1 30-50%
 - użyteczność w stanie FEV1 $<$ 30%
 - użyteczność po przeszczepieniu płuc
- koszty i zużyte zasoby:
 - koszty produktu leczniczego Respreeza®
 - koszty podania leku Respreeza® w programie lekowym
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia produktem Respreeza® w programie lekowym
 - koszty leczenia standardowego (objawowego) powikłań płucnych (rozedmy)
 - koszty przeszczepienia płuc
 - koszty po przeszczepieniu płuc
- parametry globalne modelu:
 - roczna stopa dyskontowania kosztów
 - roczna stopa dyskontowania wyników

- o horyzont czasowy.

Jak każdy model farmakoekonomiczny, skonstruowany model stanowi syntezę różnych źródeł danych: badań klinicznych, rejestrów, analiz kosztów choroby, lokalnych danych o zużyciu zasobów, taryfikatorów płatnika za leki i świadczenia, badań dotyczących oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL).

Kluczowym źródłem danych klinicznych, wykorzystanym do oszacowania krótkookresowej skuteczności ocenianej interwencji (wpływu na tempo utraty gęstości tkanki płucnej oraz wczesnej śmiertelności), było rejestracyjne badania *RAPID* – jedyne randomizowane i kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem produktu Respreeza® odnalezione w ramach przeglądu systematycznego i włączone do analizy klinicznej (*Respreeza® AKL 2021*).

Ze względu na krótki horyzont badania RCT i powolne tempo progresji choroby, wyniki długookresowe (w szczególności progresję FEV1 i śmiertelność) modelowano w oparciu o analizę danych z zewnętrznego rejestru brytyjskich chorych z niedoborem alfa₁-antytrypsyny (*Stockley 2014*). Dane z rejestru brytyjskiego posłużyły także do oszacowania użyteczności stanów zdrowia w modelu.

Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia płuc w warunkach polskich oszacowano na podstawie danych publikowanych w corocznych biuletynach Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant” oraz epidemiologii AATD w Polsce.

Charakterystykę początkową kohorty modelu określono w oparciu o cechy kliniczno-demograficzne pacjentów włączonych do badania *RAPID*.

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Respreeza® otrzymano od Wnioskodawcy. Roczne koszty leczenia objawowego powikłań choroby płucnej oszacowano na podstawie publikowanych analiz kosztów leczenia POChP w Polsce, zidentyfikowanych w ramach wykonanego przeglądu. Koszty związane z przeszczepieniem płuc oparto na wycenie świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia. Koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów we wnioskowanym programie lekowym ustalono w oparciu o opis programu lekowego oraz wyceny jednostkowe świadczeń przez NFZ.

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu.

5.8 Charakterystyka wyjściowa kohorty pacjentów

Cechy kliniczno-demograficzne pacjentów: początkowy wiek, masę ciała oraz wyjściowy rozkład chorych w stanach zdrowotnych zaczerpnięto z charakterystyki wyjściowej chorych włączonych do badania *RAPID*.

Wyjściowy wiek pacjentów w badaniu *RAPID* wyniósł średnio [REDACTED] (*Chapman 2015*), a masa ciała – [REDACTED] (dane niepublikowane, dostępne w globalnym modelu ekonomicznym).

Tabela 9. Cechy kliniczno-demograficzne pacjentów.

Charakterystyka	Wartość	Źródło
Wiek początkowy	[REDACTED]	Badanie <i>RAPID</i>
Masa ciała	[REDACTED]	Badanie <i>RAPID</i>

Początkowy rozkład chorych w stanach zdrowotnych zależnych od czynności płuc ($FEV1 \geq 50\%$ / $FEV1 < 30-50\%$) i tempa utraty gęstości tkanki płucnej (bez ubytku / powolny ubytek / szybki ubytek) wyznaczono w oparciu o dane z pierwszego roku w ramieniu placebo. Wykorzystanie danych z ramienia interwencji nie było możliwe ze względu na to, że uwzględniały one średnioroczną utratę w okresie całego roku, zatem zawierały w sobie efekt terapeutyczny produktu Respreeza® z pierwszego roku leczenia.

Tabela 10. Początkowy rozkład kohorty modelu w stanach zdrowotnych ze względu na czynność płuc i tempo utraty gęstości tkanki płucnej.

Rozkład stanów zdrowotnych	Stan związany z gęstością tkanki płucnej [% (n/N)]		
	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
Stan związany z czynnością płuc			
$FEV1 \geq 50\%$	7,1% (=6/85)	12,9% (=11/85)	20,0% (=17/85)
$FEV1 30-50\%$	8,2% (=7/85)	34,1% (=29/85)	17,6% (=15/85)

Zgodnie z przedstawionym rozkładem, wyjściowo u 60% chorych występuje ciężki stopień zaawansowania obturacji ($FEV1 < 50\%$). Analogicznie, u 47% pacjentów wyjściowo występuje powolny, a u 38% - szybki ubytek gęstości tkanki płucnej.

5.9 Parametry kliniczne modelu (prawdopodobieństwa przejścia między stanami)

5.9.1 Prawdopodobieństwo zgonu

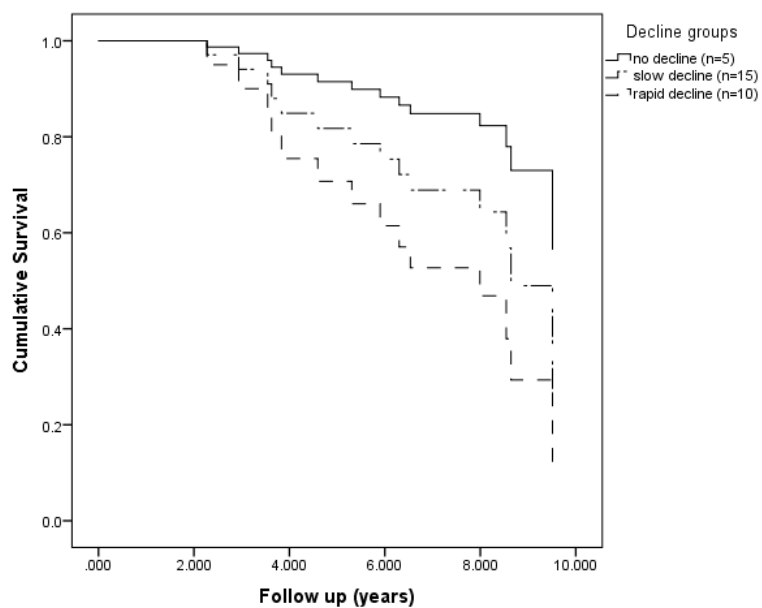
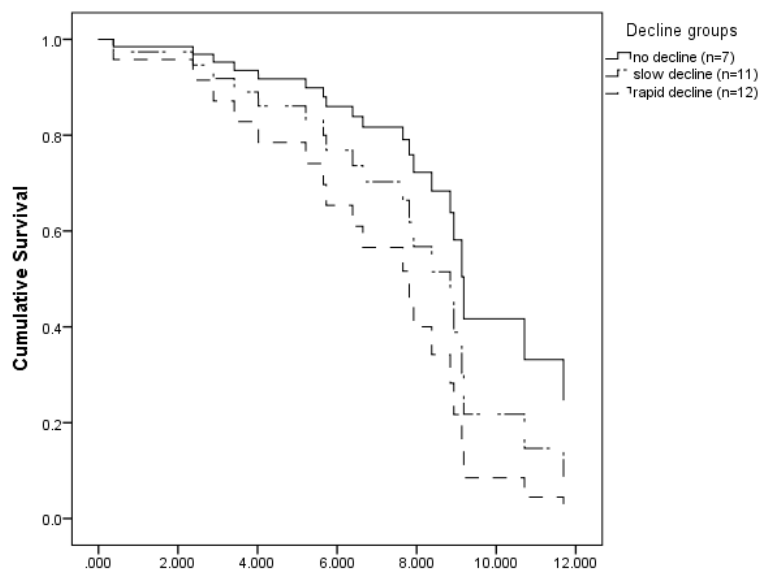
Ze względu na krótki okres obserwacji, badanie *RAPID* nie miało odpowiedniej mocy do wykazania istotnych różnic w przeżyciu między porównywanymi grupami. W dwuletnim horyzoncie obserwacji w badaniu zaobserwowano jednak mniej zgonów w ramieniu otrzymującym produkt Respreeza® (1/93) w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym (3/87). Podobnie, w okresie dwóch lat trwania fazy przedłużonej fazy badania *RAPID*, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali terapię zastępczą AAT (n=140), wystąpił tylko jeden zgon (Tabela 11). Obserwowane w badaniu roczne prawdopodobieństwa zgonu przyjęto w modelu dla pierwszych dwóch lat w ramieniu leczenia objawowego oraz pierwszych czterech lat w ramieniu ocenianej interwencji.

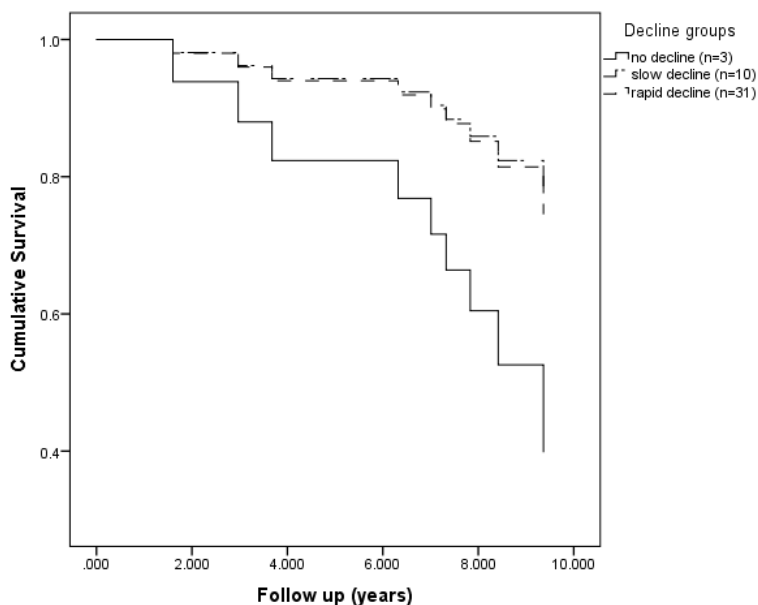
Tabela 11. Śmiertelność obserwowana w badaniu *RAPID* i fazie przedłużonej badania.

Rok	Respreeza			Placebo		
	Liczba pacjentów	Liczba zgonów	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	Liczba pacjentów	Liczba zgonów	Roczne prawdopodobieństwo zgonu
1	93	1	1,075%	87	2	2,299%
2	92	0	0,000%	85	1	1,176%
3	140	1	0,714%	-	-	-
4	139	0	0,000%	-	-	-

Długookresową śmiertelność modelowano w oparciu o dane z rejestru brytyjskich chorych z niedoborem alfa₁-antytrypsyny. W ramach rejestru zidentyfikowano 110 chorych o genotypie PiZZ, nie otrzymujących wcześniej leczenia zastępczego AAT, z co najmniej dwoma kolejnymi pomiarami ilościowymi gęstości tkanki płucnej oznaczanej metodą tomografii komputerowej (TK). W okresie obserwacji zmarło 47 (43%) pacjentów. Chorzy zostali następnie przyporządkowani do stanów zależnych od czynności płuc (FEV1 < 30%; 30-50%; ≥ 50%) oraz tempa utraty gęstości tkanki płucnej (brak ubytku; powolny ubytek; szybki ubytek), zgodnie z definicją przyjętą w niniejszym modelu (zob. Rozdział 5.6). Ocenę wpływu powyższych parametrów na przeżycie całkowite przeprowadzono za pomocą wieloczynnikowego modelu regresji Coxa, przyjmując kategorie czynności płuc oraz utraty gęstości tkanki płucnej jako zmienne objaśniające modelu. W analizie Coxa wykazano, że szybkie tempo ubytku tkanki płuc jest istotnym statystycznie czynnikiem predykcyjnym zgonu, jednak po podziale na kategorie FEV1 analiza nie miała wystarczającej mocy do wykazania różnic w podgrupach z FEV1 < 30% i FEV1 ≥ 50%).

Wykres 3. Związek między tempem utraty tkanki płucnej oraz przeżyciem chorych z: a) FEV1 < 30%, b) FEV1 30-50%, c) FEV1 ≥ 50%.





Dane przeżycia z krzywych Coxa zostały wykorzystane do dopasowania parametrycznych modeli przeżycia dla każdego ze stanów modelu zależnych od stopnia zaawansowania obturacji oraz tempa ubytku gęstości tkanki płucnej. W grupie chorych z $FEV1 \geq 50\%$, na publikowanym wykresie nie było możliwe dokładne rozróżnienie krzywych dla ramion szybkiego i powolnego ubytku tkanki płucnej. Ponadto, ze względu na bardzo niską liczebność ($n=3$) grupy chorych bez utraty gęstości tkanki płucnej i $FEV1 \geq 50\%$, przebieg krzywej przeżycia w tej grupie był sprzeczny z intuicją. W związku z powyższym w analizie pominięto dane przeżycia chorych bez utraty gęstości tkanki oraz przyjęto wspólne prawdopodobieństwo zgonu dla wszystkich pacjentów z $FEV1 \geq 50\%$, obliczone jako średnia z prawdopodobieństw w podgrupach powolnego i szybkiego ubytku gęstości tkanki płucnej. W przypadku pozostałych kategorii zaawansowania czynności płuc, krzywe przeżycia dopasowano oddzielnie dla stanów: braku, wolnej i szybkiej utraty tkanki płuc.

Bezpośrednie dane przeżycia z poziomu pacjenta (IPD) nie były dostępne, w związku z czym dane te estymowano z publikowanych krzywych przeżycia, z wykorzystaniem algorytmu opisanego w *Guyot 2012*. W oparciu o odtworzone IPD przeprowadzono następnie – z użyciem pakietu *flexsurv* w programie R – dopasowanie alternatywnych modeli parametrycznych, testując wszystkie najważniejsze typy krzywych wykorzystywanych w analizach przeżycia: Weibulla, log-logistyczną, logarytmiczno-normalną, wykładniczą, Gompertza i uogólniony rozkład gamma.

Wykresy dopasowanych modeli dla każdego ze stanów zdrowotnych przedstawiono w załączniku 13.3 (Wykres 14 - Wykres 20).

Podstawowe modele przeżycia dla każdego z wyróżnionych stanów wybrano w oparciu o formalne kryterium jakości dopasowania do danych (AIC), ocenę wizualną krzywych przeżycia oraz zasadność biologiczną i kliniczną długookresowych projekcji. Wartości AIC dla poszczególnych modeli przedstawiono w załączniku 13.3 (zob. Tabela 70). Na tej podstawie w analizie podstawowej przyjęto:

- Model Gompertza dla stanów
 - $FEV1 \geq 50\%$,
 - $FEV1 < 50\%$, z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej
 - $FEV1 < 50\%$, z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej
- Model Weibulla dla stanu
 - $FEV1 \geq 50\%$, bez ubytku gęstości tkanki płucnej.

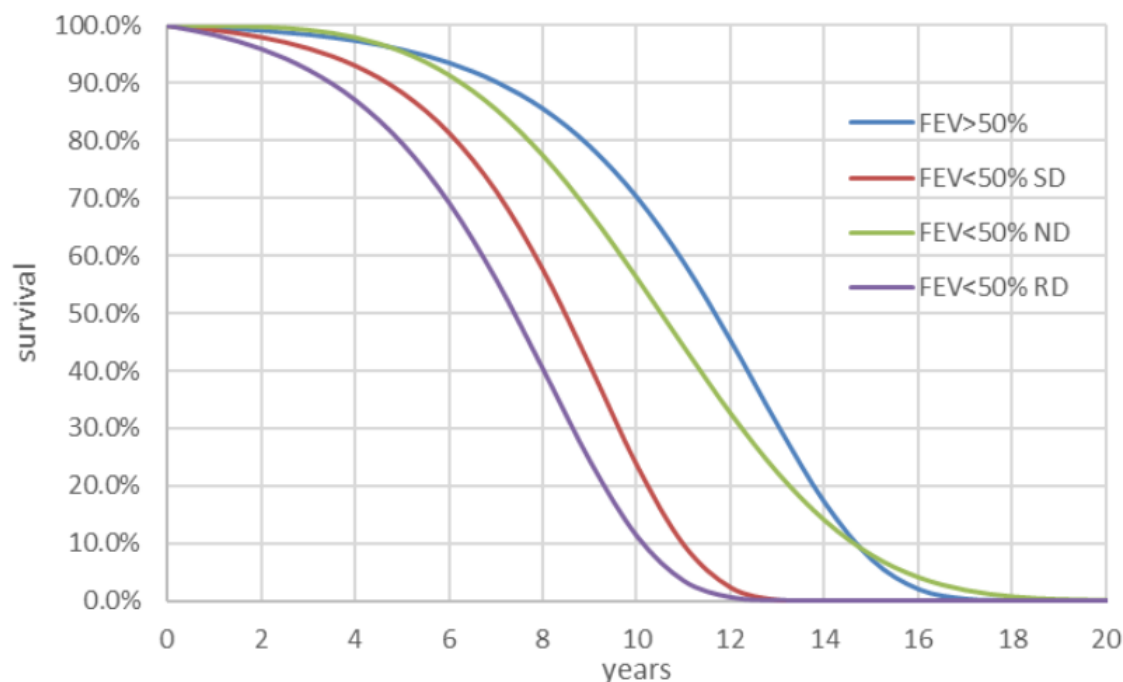
dla których uzyskano najlepszą jakość dopasowania do danych oraz realistyczną projekcję długookresowego przeżycia chorych z AATD.

Przebieg dopasowanych krzywych przeżycia wydaje się logiczny i uzasadniony klinicznie:

- Dla każdej z krzywych, ryzyko (hazard) zgonu wzrasta w czasie (w konsekwencji nie występują nierealistycznie długie przeżycia, charakterystyczne dla modeli z „długim ogonem”)
- Ryzyko zgonu wzrasta wraz ze stopniem zaawansowania obturacji: najwyższe odsetki przeżyć występują w podgrupie chorych z $FEV1 \geq 50\%$
- Ryzyko zgonu wzrasta wraz z tempem utraty gęstości tkanki płucnej: najwyższe odsetki przeżyć występują w podgrupie chorych bez ubytku tkanki płuc, a najniższe – w podgrupie z szybkim ubytkiem.

Ostateczne krzywe przeżycia przyjęte w modelu ekonomicznym przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego wykorzystane w modelu ekonomicznym.



W ramach analizy wrażliwości alternatywne modele o akceptowalnej jakości dopasowania do danych (Weibulla w przypadkach gdy w analizie podstawowej wybrano model Gompertza i *vice versa*). Parametry krzywych przeżycia wykorzystanych w analizie podstawowej i AW przedstawiono w załączniku 13.3 (zob. Tabela 71).

Dane dotyczące śmiertelności po przeszczepieniu w chorych na AATD w Polsce nie są dostępne (Poltransplant publikuje wyłącznie dane przeżycia po LT bez względu na przyczynę), w związku z czym roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc obliczono na podstawie danych z Rejestru Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca oraz Płuc (ISHLT) obejmujących 55 795 przeszczepień płuc w 30-letnim horyzoncie istnienia rejestru (Yusen 2016), zidentyfikowane w ramach szybkiego przeglądu literatury w bazie Pubmed i zasobów internetowych (szczegółowe wyniki przeglądu w załączniku 13.2). Wykorzystany rejestr stanowi największe i najbardziej kompletne źródło danych dotyczących przeszczepień płuca na świecie, stąd uznano za zasadne wykorzystanie ich w analizie podstawowej. W publikacji przedstawiono m.in. dane dotyczące śmiertelności o wykonanym LT w podziale na przyczynę przeszczepienia, w tym u pacjentów z niedoborem alfa 1 antytrypsyny (n=3 004). Mediana przeżycia całkowitego w tej grupie wyniosła 6,7 lat, a 1-, 5-, 10-, 15- i 20-letnie odsetki przeżyć wynosiły odpowiednio 80,4%, 57,9%, 34,8%, 18,9% i 7,2% (Yusen 2016; odsetki OS odczytane z wykresu Kaplana-

Meiera). Ze względu na fakt, że ryzyko zgonu po przeszczepie jest najwyższe w pierwszym roku i stabilizuje się w kolejnych latach, w modelu ekonomicznym przyjęto oddzielne prawdopodobieństwo zgonu dla pierwszego i kolejnych lat, przy czym – z uwagi na mniejszą wiarygodność estymacji przeżycia w dłuższym horyzoncie – śmiertelność w kolejnych latach (2+) obliczono w oparciu o odsetki przeżyć 1- i 5-letnich.

Tabela 12. Roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc (analiza podstawowa).

Parametr	Wartość	Źródło	Sposób oszacowania
Roczne prawdopodobieństwo zgonu po LT, rok 1	17,80%	Na podst. <i>Yusen 2016</i>	$1 - \exp(80,4\% - 1)$, gdzie 80,4%- śmiertelność w 1 roku wg rejestru
Roczne prawdopodobieństwo zgonu po LT, rok 2+	7,88%	Na podst. <i>Yusen 2016</i>	$1 - \exp(\ln(57,9\%/80,4\%)/4)$, gdzie 80,4% i 57,9%- śmiertelność w 1 i 5 roku wg rejestru

W ramach analizy wrażliwości testowano skrajne dane z innych źródeł odnalezionych w ramach przeglądu: *Tanash 2014* (wariant z maksymalnym przeżyciem) i *Banga 2014* (wariant z minimalnym przeżyciem). Dodatkowo testowano śmiertelność z rejestru polskiego (*Poltransplant 2019*). Prawdopodobieństwa zgonu w wariantach AW zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc (analiza wrażliwości).

Parametr	Min. Przeżycie (<i>Banga 2014</i>)	Max przeżycie (<i>Tanash 2014</i>)	dane polskie, LT ogółem (<i>Poltransplant 2019</i>)
Roczne prawdopodobieństwo zgonu po LT, rok 1	23,66%	12,19%	30,23%
Roczne prawdopodobieństwo zgonu po LT, rok 2+	15,06%	3,64%	6,46%

Dane Poltransplantu wykorzystano jedynie w ramach AW, gdyż analiza przeżycia obejmowała pacjentów bez względu na przyczynę przeszczepienia płuc, przez co dane te mogą nie odzwierciedlać śmiertelności u chorych z rozedmą (w tym z niedoborem AATD).

5.9.2 Prawdopodobieństwa przejścia między stanami ubytku gęstości tkanki płucnej oraz czynności płuc (FEV1)

Utrata gęstości płuc mierzona densytometrycznie metodą tomografii komputerowej (TK) stanowiła pierwszorzędowny punkt końcowy badania rejestracyjnego *RAPID*. W 24-miesięcznym okresie obserwacji wykazano istotne statystycznie, 34% spowolnienie rocznej utraty gęstości tkanki płucnej określanej na podstawie pomiaru całkowitej pojemności płuc (TLC) w obrazowaniu TK ($p=0,03$; *Chapman 2015*). W publikacjach do badania *RAPID*, wyniki dotyczące oceny densytometrycznej przedstawiano jedynie na skali

ciągłej, podczas gdy w wykorzystanym modelu posługiwano się dyskretnymi stanami zdrowotnymi zależnymi od utraty gęstości płuc (bez ubytku; powolny ubytek; szybki ubytek). W związku z tym, w celu obliczenia rocznych prawdopodobieństw przejścia pomiędzy stanami zdefiniowanymi w modelu, przeprowadzono dodatkową analizę *post-hoc* danych z badania *RAPID*. Analizę wykonano oddzielnie dla stanów umiarkowanego ($FEV1 \geq 50\%$) i ciężkiego ($FEV1 < 50\%$) stopnia zaawansowania obturacji. Pomiary gęstości tkanki płucnej oznaczanej metodą tomografii komputerowej (TK) w badaniu *RAPID* wykonywano wyjściowo oraz po 3, 12, 21 i 24 miesiącach. Proporcję chorych w stanach: braku, powolnej i szybkiej utraty gęstości płuc po pierwszym roku wyznaczono metodą regresji liniowej, dopasowanej do danych w punktach czasowych 0, 3 i 12 miesięcy dla każdego pacjenta. Kolejną regresję liniową wykonano dla danych z 12, 21 i 24 miesiąca, uzyskując prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy rokiem 1 i 2. Ze względu na niewielkie różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w ramionach Respreeza® i placebo, wyniki analizy skorygowano poprzez uwzględnienie charakterystyk początkowych jako zmiennych towarzyszących w modelu regresji.

Dodatkowych danych dotyczących wpływu produktu Respreeza® na tempo utraty gęstości tkanki płucnej dostarczała faza przedłużona badania *RAPID*, obejmująca okres obserwacji 24 miesięcy po zakończeniu fazy randomizowanej (tj. lata 3-4 od rozpoczęcia badania). W ramach fazy przedłużonej wszyscy pacjenci z ramienia placebo przechodzili na leczenie produktem Respreeza®, a chorzy z grupy leczenia zastępczego mogli kontynuować terapię ludzkim preparatem alfa₁-antytrypsyny. Dane pochodzące z fazy przedłużonej badania analizowano analogicznie jak dla lat 1 i 2, uwzględniając punkty czasowe: 24, 36 i 48 miesięcy. Zgodnie z założeniem Markowa, dane z fazy przedłużonej połączono z wynikami z ramienia Respreeza® w pierwszych dwóch latach, otrzymując łączny rozkład przejścia między stanami u chorych stosujących terapię zastępczą AATD.

Ostateczny rozkład przejścia pacjentów pomiędzy stanami utraty gęstości płuc przedstawiono w poniższych tabelach (zob. Tabela 14 i Tabela 15 dla leczenia wyłącznie objawowego oraz Tabela 16 i Tabela 17 dla ramienia otrzymującego produkt Respreeza®).

Tabela 14. Rozkład pacjentów w stanach zależnych od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej (ramię leczenia placebo, $FEV1 \geq 50\%$).

Placebo; wyjściowo $FEV1 \geq 50\%$		Rok 1-2		
		Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
Rok 0-1	Bez ubytku	0	6	0
	Powolny ubytek	0	10	1
	Szybki ubytek	0	9	8

Tabela 15. Rozkład pacjentów w stanach zależnych od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej (ramię leczenia placebo, FEV1<50%).

Placebo; wyjściowo FEV1<50%		Rok 1-2		
		Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
Rok 0-1	Bez ubytku	2	4	1
	Powolny ubytek	0	17	12
	Szybki ubytek	0	3	12

Tabela 16. Rozkład pacjentów w stanach zależnych od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej (ramię leczenia Respreeza®, FEV1≥50%).

Respreeza; wyjściowo FEV1≥50%		Rok 1-2		
		Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
Rok 0-1	Bez ubytku	13	15	2
	Powolny ubytek	1	27	4
	Szybki ubytek	13	15	2

Tabela 17. Rozkład pacjentów w stanach zależnych od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej (ramię leczenia Respreeza®, FEV1<50%).

Respreeza; wyjściowo FEV1<50%		Rok 1-2		
		Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
Rok 0-1	Bez ubytku	6	15	1
	Powolny ubytek	8	87	8
	Szybki ubytek	0	11	14

Na podstawie powyższych wyników można wyciągnąć następujące wnioski:

- W ramieniu chorych leczonych wyłącznie objawowo, z wyjściowym FEV1 ≥ 50% (zob. Tabela 14):
 - Pacjenci bez utraty gęstości tkanki płucnej w pierwszym roku mają powolną utratę gęstości tkanki płucnej w następnym roku
 - U niemal wszystkich pacjentów z powolną utratą gęstości płuc w pierwszym roku stan ten utrzymuje się w kolejnym roku
 - U około połowy chorych z szybkim ubytkiem gęstości płuc, stan ten utrzymuje się w następnym roku, a u pozostałych pacjentów następuje zmniejszenie tempa ubytku tkanki płucnej.
- W ramieniu chorych leczonych wyłącznie objawowo, z wyjściowym FEV1 < 50% (zob. Tabela 15):

- U większości pacjentów bez utraty gęstości tkanki płucnej w pierwszym roku, w następnym roku wystąpi powolny (lub z mniejszym prawdopodobieństwem szybki) ubytek gęstości tkanki płucnej
- W przypadku wyjściowo powolnego tempa utraty gęstości tkanki płucnej w pierwszym roku, w następnym roku stan ten utrzyma się lub nastąpi progresja do stanu szybkiego ubytku
- U zdecydowanej większości pacjentów z szybkim tempem utraty tkanki płucnej, stan ten utrzyma się w kolejnym roku.

W ramieniu chorych stosujących terapię zastępczą AATD, z wyjściowym FEV1 \geq 50% (zob. Tabela 16):

- U prawie 50% pacjentów bez utraty gęstości tkanki płucnej w pierwszym roku, nie wystąpi ubytek w roku następnym.
- U większości chorych z szybkim ubytkiem gęstości płuc, w drugim roku nastąpi zmniejszenie tempa ubytku tkanki płucnej.

W ramieniu chorych stosujących terapię zastępczą AATD, z wyjściowym FEV1 $<$ 50% (zob. Tabela 17):

- U prawie 50% z szybkim ubytkiem gęstości płuc, w drugim roku nastąpi zmniejszenie tempa ubytku tkanki płucnej.

Wyjściowy rozkład kohorty w stanach zdrowotnych przedstawiono we wcześniejszym rozdziale (zob. Rozdział 5.8, Tabela 10).

Prawdopodobieństwo progresji ze stanu FEV1 \geq 50% do FEV1 30-50% oraz ze stanu FEV1 30-50% do FEV1 $<$ 30% w ramieniu placebo obliczono na podstawie brytyjskich danych z naturalnej historii choroby (rejestr obejmujący 406 pacjentów z AATD, którzy nigdy nie otrzymali terapii zastępczej; *Stockley 2014*), a w oszacowaniu przejść dla ramienia Respreeza[®] wykorzystano dodatkowo wyniki zaktualizowanej metaanalizy stanowiącej część przeglądu systematycznego *Chapman 2009*, w którym oceniano wpływ terapii zastępczej na spowolnienie tempa progresji FEV1.

Średnia roczna utrata FEV1 w grupie 406 pacjentów z AATD wyniosła 1,45% (*Stockley 2014*). Wyjściowa wartość FEV1% w podgrupach chorych z FEV1 \geq 50% oraz FEV1 30-50% w badaniu *RAPID* wynosiła odpowiednio 59,76% i 39,60%. Zakładając redukcję FEV1 na poziomie 1,45% rocznie, średni czas do osiągnięcia FEV1 = 50% u pacjenta z wyjściowym poziomem FEV1 równym 59,76% wartości należnej wynosi 6,7 lat. Podobnie, średni czas do osiągnięcia FEV1 = 30% u pacjenta z wyjściowym poziomem FEV1 rów-

nym 39,60% wartości należnej wynosi 6,6 lat. Przyjmując wykładniczy rozkład czasu do wystąpienia zdarzenia, roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu FEV1 \geq 50% do FEV1 30-50% wynosi 14,82% ($1 - e^{-h}$, gdzie hazard $h = -\ln(1 - \frac{1}{6,7})$), a roczne prawdopodobieństwo przejścia ze stanu FEV1 30-50% do FEV1 <30% wynosi 15,07% ($1 - e^{-h}$, gdzie hazard $h = -\ln(1 - \frac{1}{6,6})$).

W przeprowadzonej metaanalizie skuteczności terapii zastępczej, średnie zmniejszenie utraty FEV1 względem braku terapii zastępczej wyniosło 18,90 ml/rok w grupie FEV1 \geq 50% oraz 1,28 ml/rok w grupie FEV1 30-50%. Odnosząc ten efekt do średniej utraty FEV1 w grupie nieleczonej (52,10 ml/rok; *Stockley 2014*) oszacowano względne ryzyko utraty FEV1 (tj. progresji do kolejnej kategorii FEV1) w ramieniu Respreeza® na 64% (FEV1 \geq 50%) i 98% (FEV1 < 50%). Na tej podstawie wyznaczono prawdopodobieństwa przejścia ze stanu FEV1 \geq 50% do FEV1 30-50% na 9,44% (=14,82% \times 64%) oraz ze stanu FEV1 30-50% do FEV1 <30% na 14,79% (=15,07% \times 98%); zob. Tabela 18.

Tabela 18. Kalkulacja prawdopodobieństw przejścia pomiędzy kolejnymi kategoriami FEV1 w ramieniu Respreeza.

Kategoria FEV1	Średnia roczna utrata FEV1 (ml/rok)	Roczne prawdopodobieństwo przejścia do następnej kategorii FEV1: placebo	Ryzyko względne przejścia dla terapii zastępczej AATD	Roczne prawdopodobieństwo przejścia: terapia zastępcza AATD
FEV1 \geq 50%	18,90	14,82%	64% (= (52,10 - 18,90) / 52,10)	9,44% (= 14,82% \times 64%)
FEV1 30-50%	1,28	15,07%	98% (= (52,10 - 1,28) / 52,10)	14,79% (= 15,07% \times 98%)
FEV1 < 30%	-	-	-	-

Ostatecznie, łącząc prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami FEV1 oraz rozkład przejścia między stanami utraty gęstości tkanki płucnej (i zakładając niezależność przejść między stanami FEV1 i gęstości tkanki płucnej), wyznaczono – oddzielnie dla porównywanych ramion leczenia – macierze przejścia między stanami zdrowotnymi modelu zależnymi jednocześnie od FEV1% i utraty gęstości tkanki płucnej (zob. Tabela 19, Tabela 20).

Tabela 19. Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami zależnymi od FEV1% i utratą tkanki płucnej (BSC).

Przejście ze stanu (\downarrow) do stanu (\rightarrow)	FEV1 \geq 50%			FEV1 30-50%			FEV1 < 30%			
	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	
FEV1 \geq 50%	Bez ubytku	0%	85%	0%	0%	15%	0%	-	-	-
	Powolny uby-	0%	77%	8%	0%	13%	1%	-	-	-

Przejście ze stanu (↓) do stanu (→)	FEV1≥50%			FEV130-50%			FEV1 <30%		
	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
Szybki ubytek	0%	45%	40%	0%	8%	7%	-	-	-
FEV1 30-50%									
Bez ubytku	-	-	-	24%	49%	12%	4%	9%	2%
Powolny uby-	-	-	-	0%	50%	35%	0%	9%	6%
Szybki ubytek	-	-	-	0%	17%	68%	0%	3%	12%

Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami zależnymi od FEV1% i utratą tkanki płucnej (Respreeza®).

Przejście ze stanu (↓) do stanu (→)	FEV1≥50%			FEV130-50%			FEV1 <30%		
	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Powolny ubytek	Szybki ubytek
FEV1 ≥ 50%									
Bez ubytku	39%	45%	6%	4%	5%	1%	-	-	-
Powolny uby-	3%	76%	11%	0%	8%	1%	-	-	-
Szybki ubytek	0%	71%	19%	0%	7%	2%	-	-	-
FEV1 30-50%									
Bez ubytku	-	-	-	23%	58%	4%	4%	10%	1%
Powolny uby-	-	-	-	7%	72%	7%	1%	12%	1%
Szybki ubytek	-	-	-	0%	38%	48%	0%	6%	8%

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono ponadto konserwatywny wariant zakładający efekt leku Respreeza® w zakresie FEV1 wyłącznie dla przejścia ze stanu FEV1 30-50% do FEV1 <30% (na poziomie 9,60%/rok), testowany przez ERG w ramach oceny wniosku refundacyjnego dla produktu Respreeza® w Anglii i Walii (NICE ID856).

5.9.3 Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc

Przeszczepienie płuc stanowi jedną z alternatyw leczenia schyłkowej fazy AATD (Stoller 2004; ATS/ERS 2003). W modelu założono, że do przeszczepienia płuc będzie kwalifikować się część chorych z FEV1 < 30%; innymi słowy, niezerowe prawdopodobieństwo przejścia do stanu przeszczepienia płuc występuje jedynie w trzech stanach zdrowotnych: „FEV1 < 30%, brak utraty gęstości tkanki płucnej”, „FEV1 < 30%, powolna utrata gęstości tkanki płucnej” i „FEV1 < 30%, szybka utrata gęstości tkanki płucnej”. Ponadto, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat rzadko wykonywane jest przeszczepienie płuc ze względu na obecność czynników ryzyka. Z tego względu – biorąc pod uwagę początkowy wiek kohorty (██████████ zob. Rozdział 5.8), prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu uwzględniano wyłącznie w pierwszych 14 latach modelu, tj. w okresie odpowiadającym wiekowi chorych ██████████

Roczne prawdopodobieństwo wykonania przeszczepu oszacowano w następujących krokach:

- W Polsce w 2019 r. wykonano 57 przeszczepień płuc (*Poltransplant 2020*);
 - Ze względu na brak polskich danych dotyczących struktury wykonania przeszczepów płuc wg przyczyny, założono w oparciu o dane międzynarodowe, że 4,7% przeszczepień dotyczy chorych z AATD (*Chambers 2019*); dane te pochodzą z Rejestru Międzynarodowego Towarzystwa Przeszczepiania Serca oraz Płuc (ISHLT), wg. którego niedobór AATD stanowił przyczynę 2 969 spośród 63 530 przeszczepień płuc u osób dorosłych w latach styczeń 1995-czerwiec 2019 (Table 1 w *Chambers 2019*)
 - Szacowana liczba zdiagnozowanych chorych z ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny w Polsce wynosi [redacted] osób (dane otrzymane od [redacted] w ramach badania ankietowego, szczególnie w *Respreeza® BIA 2021*),
 - U 35% chorych z ciężkimi niedoborami alfa₁-antytrypsyny występuje FEV1 < 30% (*Seersholm 1997*)
- [redacted] Ostatecznie, roczne prawdopodobieństwo otrzymania przeszczepu chorych w stanach zdrowotnych „FEV1 < 50%, powolna utrata gęstości tkanki płucnej” i „FEV1 < 50%, szybka utrata gęstości tkanki płucnej” oszacowano na [redacted]

5.10 Użyteczności stanów zdrowia

5.10.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*), przeprowadzono systematyczny przegląd badań użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazach bibliograficznych Embase i Pubmed. Wyszukiwanie użyteczności przeprowadzono 22 października 2021 r. Uzupełniająco wykonano również szybki przegląd zasobów internetu (*google.com*). Kryteria włączenia i wyłączenia badań na etapie selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono w tabeli.

Tabela 21. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w AATD.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Populacja dorosłych chorych z wrodzonym niedoborem alfa ₁ -antytrypsyny (AATD)	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania Metoda pomiaru użyteczności	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D, SF-6D	Publikacje niezawierające oszacowań użyteczności

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	lub HUI (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	
Punkt końcowy	Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (stany zdrowotne zależne od FEV1 i/lub gęstości utraty tkanki płucnej; stan po przeszczepieniu płuc *)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających stanom modelu
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję.

* w przypadku stanu zdrowotnego po przeszczepieniu płuc dopuszczano ocenę w szerszej populacji chorych z rozedmą płuc, obejmującej m.in. chorych z ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazach Pubmed oraz Embase zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższych tabelach.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z AATD (PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	"alpha 1-Antitrypsin Deficiency"[Mesh] OR "alpha 1-Antitrypsin"[Mesh] OR antitrypsin[all]	15 981
2	"health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab] OR "standard gamble"[tiab] OR sg[tiab] OR "time trade-off"[tiab] OR TTO[tiab] OR QALY*[tiab] OR "quality adjusted life years"[tiab]) OR (utilit* AND ("cost"/exp OR cost OR "health"/exp OR health OR quality OR index))	181 127
3	#1 AND #2	72

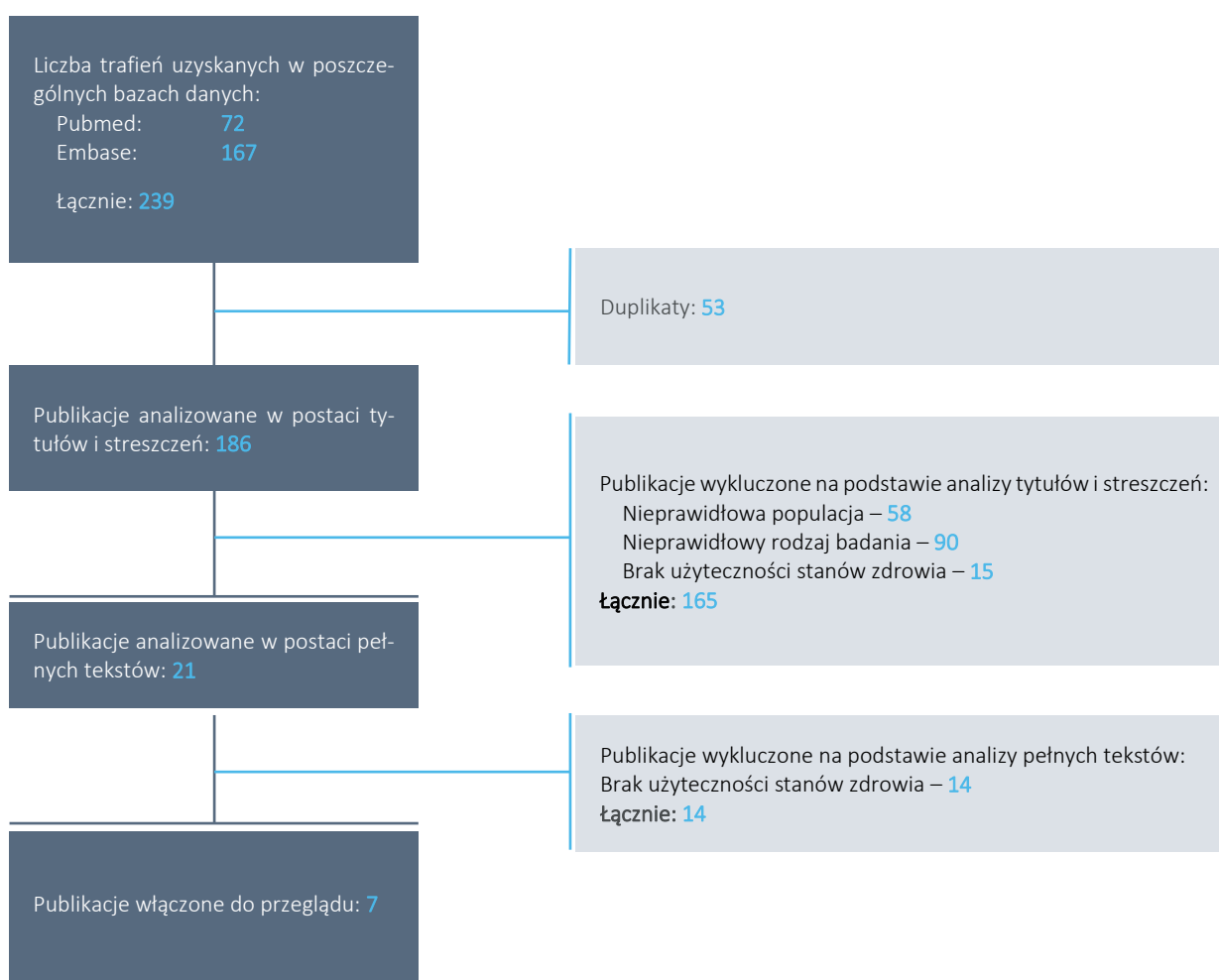
Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z AATD (Embase).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
1	'alpha 1 antitrypsin deficiency'/exp OR 'alpha 1 antitrypsin'/exp OR antitrypsin:de,ab,ti	20 934
2	'health status':ab,ti OR 'health preference':ab,ti OR 'preference based measure':ab,ti OR 'preference based measures':ab,ti OR eq5d:ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR euroqol:ab,ti OR 'euro qol':ab,ti OR 'hui':ab,ti OR 'hui3':ab,ti OR 'hui-3':ab,ti OR 'huiiii':ab,ti OR 'hui-iii':ab,ti OR 'sf-6d':ab,ti OR 'sf6d':ab,ti OR 'short-form six-dimension':ab,ti OR 'standard gamble':ab,ti OR sg:ab,ti OR 'time trade-off':ab,ti OR tto:ab,ti OR qaly*:ab,ti OR 'quality adjusted life years':ab,ti OR (utilit* AND ('cost'/exp OR cost OR 'health'/exp OR health OR quality OR index))	230 327
3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	167

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **239 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 21 publikacji, z czego 7 publikacji spełniało zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia.

Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań zawierających użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania badań użyteczności.



Charakterystykę badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w analizie, wraz z oszacowaniami użyteczności, przedstawiono poniżej w formie tabelarycznej.

Tabela 24. Przegląd publikowanych badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu AATD.

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w badaniu	Użyteczności: średnia (SD)
<i>Ejiofor 2015</i>	Rodzaj badania: badanie pierwotne użyteczności stanów zdrowotnych AATD – ocena zależności między FEV1 a HRQoL (mierzonym za pomocą kwestionariuszy EQ-5D i SGRQ);	██████████ *	██████████ *
	Kraj: Wielka Brytania;	██████████ *	██████████ *
		██████████ *	██████████ *
	Populacja, w której przeprowadzono ocenę użyteczności: Pacjenci nieotrzymujący leczenia zastępczego AAT, uczestniczący w programie ADAPT w 2014 r. (n = 244);	██████████ *	██████████ *
		██████████ *	██████████ *
	Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D.	██████████ *	██████████ *
<i>Gildea 2003, Sherman 2005</i>	Rodzaj badania: analiza użyteczności kosztów	FEV1 < 35%	0,26
	Kraj: USA;		
	Populacja, w której przeprowadzono ocenę użyteczności: ocenę użyteczności stanów zdrowotnych na potrzeby CUA przeprowadzono wśród pulmonologów z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z niedoborem AAT (n=14);	FEV1 35-49%	0,75
Metoda pomiaru użyteczności: Health Utilities Index (Mark III).	FEV1 50-79%	0,93	
<i>Anyanwu 2001</i>	Rodzaj badania: ocena jakości życia Kraj: Wielka Brytania Populacja: chorzy oczekujący na przeszczepienie płuc lub chorzy po przeszczepieniu płuc Metoda pomiaru użyteczności: EuroQol	0-6 mies. po przeszczepieniu pojedynczego płuca	0,69 (0,31)
		0-6 mies. po podwójnym przeszczepieniu płuc	0,75 (0,17)
		7-18 mies. po przeszczepieniu pojedynczego płuca	0,66 (0,21)
		7-18 mies. po podwójnym przeszczepieniu płuc	0,83 (0,17)
		19-36 mies. po przeszczepieniu pojedynczego płuca	0,65 (0,24)
		19-36 mies. po podwójnym przeszczepieniu płuc	0,81 (0,19)
		> 36 mies. po przeszczepieniu pojedynczego płuca	0,61 (0,31)
		> 36 mies. po podwójnym przeszczepieniu płuc	0,82 (0,19)
<i>Manca 2014</i>	Rodzaj badania: obserwacyjne badanie przekrojowe pierwotne, przeprowadzone celem oceny użyteczności różnych instrumentów oceny HRQoL (EQ-5D, CAT, LCOVD i COPDSS) w populacji chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny w porównaniu z populacją z POChP bez stwierdzonego AATD; Kraj: Wielka Brytania;	AATD	0,74 (0,23); Zależność między FEV1% a EQ-5D (prosta regresja liniowa): EQ-5D Index = 0,547 + 0,004 × FEV1% ** zależność nieistotna statystycznie (r ² = 0,098 p = 0,067)

Badanie	Rodzaj badania/metoda	Stany zdrowotne wyróżnione w badaniu	Użyteczności: średnia (SD)
	Populacja, w której przeprowadzono ocenę użyteczności: Chorzy z niedoborem alfa1-antytrypsyny (n = 35); Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D.		
Groen 2004	Rodzaj badania: analiza użyteczności kosztów; Kraj: Holandia;	1 miesiąc po przeszczepieniu płuc	0,69
	Populacja, w której przeprowadzono ocenę użyteczności: pacjenci uczestniczący w programie przeszczepiania płuc od 1991 do 1995 r. (w tym chorzy z AATD);	3-12 mies. po przeszczepieniu płuc	0,83-0,85
	Metoda pomiaru użyteczności: EQ-5D. Ocenę użyteczności przeprowadzono co 3 miesiące (na liście oczekujących), 1, 4 i 7 miesięcy po przeszczepieniu a następnie co 6 miesięcy.	>12 miesięcy po przeszczepieniu płuc	0,91
Mittler 2012	Rodzaj badania: prospektywne badanie kohortowe; Kraj: Wielka Brytania;	Ocena ogólnego stanu zdrowia, 6 miesięcy po przeszczepieniu płuc	0,74 (0,33); mediana 0,88 ^
	Populacja, w której przeprowadzono ocenę użyteczności: Pacjenci z POChP (w tym 18% z AATD) oczekujący na przeszczepienie płuc oraz 6 miesięcy po przeszczepieniu płuc (n=114); Metoda pomiaru użyteczności: metoda loterii (wspomagana komputerowo, z wykorzystaniem oprogramowania U-Titer II).	Ocena stanu duszności, 6 miesięcy po przeszczepieniu płuc	0,76 (0,34); mediana 0,94 ^

* wartości niepublikowane (w abstrakcie przedstawione jedynie w formie graficznej bez podziału na kategorie FEV1%); szczegółowe dane dostępne w centralnym modelu ekonomicznym otrzymanym od Wnioskodawcy;

** równanie regresji odczytane z opublikowanego wykresu (Fig 3, str. 485; Manca 2014);

^ statystycznie i klinicznie istotna poprawa względem stanu przed przeszczepieniem (p<0,001).

Spśród siedmiu badań użyteczności włączonych do przeglądu, cztery obejmowały ocenę HRQoL ze względu na stopień zaawansowania obturacji (tj. zależnie od wartości FEV1) w populacji chorych z niedoborem alfa₁-antytrypsyny, natomiast w trzech badaniach oceniano użyteczność po przeszczepieniu płuc w szerokiej populacji chorych poddawanych przeszczepieniu płuc (obejmującej również chorych z AATD), bez podziału na przyczynę kwalifikacji do przeszczepienia. Odnalezione oszacowania charakteryzują się następującymi ograniczeniami:

- w żadnym w badań nie oceniano jakości życia chorych z AATD w zależności od tempa utraty gęstości tkanki płucnej;
- istotną statystycznie korelację między wartościami FEV1% a użytecznością mierzoną instrumentem EQ-5D wykazano jedynie w badaniu *Ejiofor 2015*; w drugim z odnalezionych badań (*Manca 2014*), korelacja ta nie była istotna;
- wyniki użyteczności po przeszczepieniu płuc nie były dostępne w podziale na przyczynę kwalifikacji do przeszczepu (w szczególności AATD).

W świetle nielicznych opublikowanych danych HRQoL w populacji chorych z niedoborem alfa₁-antytrypsyny, odnalezione oszacowania uznano za akceptowalne do określenia użyteczności stanów zdrowotnych modelu ekonomicznego. Mając świadomość ograniczenia dostępnych danych, w ramach analizy wrażliwości rozważono szereg alternatywnych wariantów uwzględniających niepewność oszacowań wynikającą ze wskazanych zastrzeżeń. Proces wyboru zestawów użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przedstawiono w kolejnym rozdziale.

5.10.2 Zestaw użyteczności uwzględniony w modelu

W rejestracyjnym badaniu RCT III fazy (*RAPID*) nie przeprowadzono oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL). W związku z powyższym zestaw użyteczności stanów zdrowia w modelu określono w oparciu o wykonany przegląd systematyczny (zob. Rozdział 5.10.1).

Oszacowania użyteczności w analizie podstawowej zaczerpnięto z badania *Ejiofor 2015*, w ramach którego przeprowadzono ocenę HRQoL u 244 pacjentów z niedoborem alfa₁-antytrypsyny, nieotrzymujących terapii zastępczej AAT, objętych brytyjskim rejestrem ADAPT w 2014 roku. Celem analizy była ocena związku między czynnością płuc (mierzoną FEV1% wartości należnej) a jakością życia mierzoną za pomocą instrumentów EQ-5D i SGRQ. W przypadku obu kwestionariuszy wykazano istotną korelację z FEV1. Średnie użyteczności, skategoryzowane ze względu na poziom FEV1 (wartości niepublikowane, dostępne dla autorów modelu globalnego), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Użyteczności zależnie od FEV1% w rejestrze brytyjskim (*Ejiofor 2015*).

Kategoria FEV1%	Użyteczność (EQ-5D)	SD	Liczba badanych
<30	■	■	■
30-35	■	■	■
35-40	■	■	■
40-45	■	■	■
45-50	■	■	■
>50	■	■	■

Średnią użyteczność dla stanu FEV1 30-50%, wynoszącą ■, obliczono jako średnią z użyteczności dla FEV1% w zakresach, 30-35, 35-40, 40-45 i 45-50%, ważoną liczebnością chorych w danej kategorii FEV1%.

W badaniu *Ejiofor 2015* nie oceniano jakości życia chorych z AATD w zależności od tempa utraty gęstości tkanki płucnej; nie odnaleziono również innych badań użyteczności dla stanów zdrowotnych AATD zależnych od gęstości płuc. W związku z powyższym w analizie założono, że jakość życia chorych jest determinowana jedynie statusem FEV1% ($\geq 50\%$, 30-50%, $< 30\%$); przykładowo, użyteczności dla każdego stanu FEV1% $\geq 50\%$ przyjęto na jednakowym poziomie (■) niezależnie od tempa utraty gęstości płuc (szybka utrata; powolna utrata; bez utraty gęstości płuc).

Wybór badania *Ejiofor 2015* jako podstawowego źródła oszacowań użyteczności wynika z następujących przesłanek:

- Zgodność z populacją docelową i stanami zdrowotnymi modelu: dostępne dane z badania *Ejiofor 2015* umożliwiły obliczenie średnich użyteczności w stanach FEV1 $\geq 50\%$, 30-50% i FEV1 $< 30\%$. Dla porównania, wyznaczenie użyteczności w stanach FEV1 $< 30\%$ i 30-50% na podstawie badań *Gildea 2003* i *Shermock 2005* wymagałoby dodatkowego założenia dotyczącego rozkładu chorych w stanach FEV1 $< 35\%$ i FEV1 $\geq 35\%$;
- Metody pomiaru użyteczności: pomiar użyteczności przeprowadzono na dużej próbie kolejnych pacjentów objętych rejestracją brytyjską (n=242), z użyciem preferowanego instrumentu EQ-5D. Dla porównania, w badaniu *Manca 2014* ocenie EQ-5D poddano jedynie n=35 chorych, natomiast w badaniach *Gildea 2003*, *Shermock 2005* oszacowania użyteczności (metoda HUI3) pochodziły od ekspertów klinicznych.

Podstawowe użyteczności związane z przeszczepieniem płuc oraz okresem po przeszczepie zaczerpnięto z badania *Anyanwu 2001*, natomiast w analizie wrażliwości testowano użyteczności z badania *Groen 2004*. Ponieważ jakość życia chorych w roku wykonania przeszczepu jest generalnie niższa i wzrasta w następnych latach, w modelu przyjęto oddzielne oszacowania dla pierwszego i kolejnych lat po przeszczepieniu. Z tego też względu, w analizie nie uwzględniano trzeciego z odnalezionych źródeł danych dotyczących użyteczności po przeszczepieniu płuc (*Mittler 2012*; zob. Tabela 24), w którym ocenę HRQoL przeprowadzono jedynie po 6 miesiącach od wykonania przeszczepienia.

Ocenę HRQoL z zastosowaniem kwestionariusza EQ-5D w badaniu *Anyanwu 2001* przeprowadzono w ramach badania przekrojowego w grupie 87 pacjentów oczekujących na przeszczepienie płuc oraz 255 pacjentów po wykonanym przeszczepieniu płuc z różnych przyczyn. Użyteczności przedstawiono w podziale na okresy po przeszczepieniu (0-6, 7-18, 19-36 i > 36 mies.) oraz rodzaj przeszczepienia (pojedyncze płuco, oba płuca). W związku z tym, na potrzeby modelu obliczono średnie użyteczności w sta-

nach zdefiniowanych w modelu ekonomicznym, ważone udziałem poszczególnych typów przeszczepienia (pojedyncze - 8%, podwójne - 92%; na podst. danych Poltransplantu; szczegóły w analizie kosztów, zob. Rozdział 6.4). Użyteczności w pierwszym roku obliczono jako średnią z użyteczności w 0-6 i 7-18 mies., a użyteczności w kolejnych latach do przeszczepienia – jako średnią z użyteczności w 19-36 i >36 mies. (zob. Tabela 26).

Tabela 26. Oszacowanie użyteczności po przeszczepieniu płuc na podst. *Anyanwu 2001*.

Stan zdrowotny modelu	Stan w badaniu <i>Anyanwu 2001</i>	Użyteczność w badaniu <i>Anyanwu 2001</i>	Waga do obliczenia użyteczności w stanie zdrowotnym modelu	Użyteczność (ważona) w stanie zdrowotnym modelu
Pierwszy rok po przeszczepieniu płuc	0-6 mies. po przeszczepieniu pojedynczego płuca	0,69 (0,31)	4% (50% × 8%)	0,78
	0-6 mies. po podwójnym przeszczepieniu płuc	0,75 (0,17)	46% (50% × 92%)	
	7-18 mies. po przeszczepieniu pojedynczego płuca	0,66 (0,21)	4% (50% × 8%)	
	7-18 mies. po podwójnym przeszczepieniu płuc	0,83 (0,17)	46% (50% × 92%)	
Kolejne lata po przeszczepieniu płuc	19-36 mies. po przeszczepieniu pojedynczego płuca	0,65 (0,24)	4% (50% × 8%)	0,80
	19-36 mies. po podwójnym przeszczepieniu płuc	0,81 (0,19)	46% (50% × 92%)	
	> 36 mies. po przeszczepieniu pojedynczego płuca	0,61 (0,31)	4% (50% × 8%)	
	> 36 mies. po podwójnym przeszczepieniu płuc	0,82 (0,19)	46% (50% × 92%)	

Zestaw użyteczności stanów zdrowia, przyjęty w analizie podstawowej kosztów-użyteczności, zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Użyteczności przyjęte w modelu (analiza podstawowa).

Stan zdrowotny	Użyteczność	Źródło
FEV1 ≥50% (niezależnie od tempa utraty tkanki płucnej)	■	<i>Ejjofor 2015</i>
FEV1 30-50% (niezależnie od tempa utraty tkanki płucnej)	■	<i>Ejjofor 2015</i>
FEV1 <30% (niezależnie od tempa utraty tkanki płucnej)	■	<i>Ejjofor 2015</i>
Przeszczepienie płuc – rok 1	0,78	<i>Anyanwu 2001</i>
Przeszczepienie płuc – kolejne lata	0,80	<i>Anyanwu 2001</i>

W analizie wrażliwości przyjęto alternatywny zestaw użyteczności pochodzący z badań *Groen 2004* oraz *Gildea 2003* i *Shermock 2005*. W ramach AW testowano ponadto minimalne i maksymalne oszacowania użyteczności stanów zdrowotnych, określone w oparciu o:

- górne i dolne granice 95% CI wokół wartości średnich (*Ejiofor 2015*);
- zakresy wartości dla poszczególnych stanów w *Anyanwu 2001*.

Zestawienie oszacowań użyteczności w wariantach analizy wrażliwości zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości.

Wariant AW	Stan zdrowotny	Użyteczność	Źródło
Alternatywny zestaw użyteczności	FEV1 ≥ 50%	0,93	<i>Gildea 2003, Shermock 2005</i>
	FEV1 30-50%	0,75	<i>Gildea 2003, Shermock 2005</i> (użyteczność dla stanu FEV1 35-49%;, zob. Tabela 25)
	FEV1 <30%	0,26	<i>Gildea 2003, Shermock 2005</i> (użyteczność dla stanu FEV1 <35%;, zob. Tabela 25)
	Przeszczepienie płuc – rok 1	0,82	<i>Groen 2004</i>
	Przeszczepienie płuc – kolejne lata	0,91	<i>Groen 2004</i>
Minimalne użyteczności	FEV1 ≥ 50%	■	dolna granica 95% CI * (<i>Ejiofor 2015</i>)
	FEV1 30-50%	■	dolna granica 95% CI ** (<i>Ejiofor 2015</i>)
	FEV1 < 30%	■	dolna granica 95% CI *** (<i>Ejiofor 2015</i>)
	Przeszczepienie płuc – rok 1	0,66	<i>Anyanwu 2001</i> (min. wartości dla stanów z badania;, zob. Tabela 26)
	Przeszczepienie płuc – kolejne lata	0,61	<i>Anyanwu 2001</i> (min. wartości dla stanów z badania;, zob. Tabela 26)
Maksymalne użyteczności	FEV1 ≥ 50%	■	górną granicę 95% CI * (<i>Ejiofor 2015</i>)
	FEV1 30-50%	■	górną granicę 95% CI ** (<i>Ejiofor 2015</i>)
	FEV1 < 30%	■	górną granicę 95% CI *** (<i>Ejiofor 2015</i>)
	Przeszczepienie płuc – rok 1	0,83	<i>Anyanwu 2001</i> (max. wartości dla stanów z badania;, zob. Tabela 26)
	Przeszczepienie płuc – kolejne lata	0,82	<i>Anyanwu 2001</i> (max. wartości dla stanów z badania;, zob. Tabela 26)

* obliczone jako ■ (■) (*Ejiofor 2015*, wartości niepublikowane)

** obliczone jako ■ (■) (*Ejiofor 2015*, wartości niepublikowane)

*** obliczone jako ■ (■) (*Ejiofor 2015*, wartości niepublikowane)

Ze względu na brak oszacowań użyteczności zależnie od tempa utraty tkanki płucnej, w każdym wariantcie analizy użyteczności w stanach zależnych od kategorii FEV1 były jednakowe dla stanów „bez ubytku gęstości tkanki płucnej”, „powolny ubytek gęstości tkanki płucnej” i „szybki ubytek gęstości tkanki płucnej”.

6 Koszty i zużyte zasoby

Analizę kosztów przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem chorych z niedoborem alfa₁-antytrypsyny. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyceńskich, nie uwzględniano również kosztów pośrednich.

Na łączny roczny koszt dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny składają się następujące kategorie kosztowe:

- Koszt leczenia zastępczego AAT:
 - koszt leku Respreeza;
 - koszt podania leku Respreeza;
- Koszt diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym;
- Koszty BSC (leczenia rozedmy płuc);
- Koszt przeszczepienia płuc i koszty po przeszczepieniu płuc.

Wyceny jednostkowe zużywanych zasobów – leków i świadczeń, oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

6.1 Koszt leku Respreeza

Zgodnie z zakładanymi warunkami objęcia refundacją produktu Respreeza, leczenie z zastosowaniem ocenianej interwencji będzie realizowane w ramach programu lekowego „Leczenie ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”, finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. W związku z pełnym finansowaniem z budżetu płatnika publicznego substancji czynnych stosowanych w programach lekowych, lek będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie, w związku z czym cena leku z perspektywy płatnika publicznego jest tożsama z ceną z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP= PPP+P).

Zakłada się, że w ramach programu lekowego dostępne będą trzy prezentacje leku Respreeza:

- o zawartości 1 000 mg ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinazy (50 mg/ml w roztworze uzyskanym po rekonstytucji z użyciem 20 ml rozpuszczalnika);
- o zawartości 4 000 mg ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinazy (50 mg/ml w roztworze uzyskanym po rekonstytucji z użyciem 76 ml rozpuszczalnika);
- o zawartości 5 000 mg ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinazy (50 mg/ml w roztworze uzyskanym po rekonstytucji z użyciem 95 ml rozpuszczalnika).

Szczegółową charakterystykę wnioskowanych prezentacji produktu leczniczego Respreeza® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Charakterystyka produktu leczniczego Respreeza® (1000 mg, 4000 mg, 5000 mg).

Nazwa i numer pozwolenia EU	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Rodzaj opakowania	Zawartość (stężenie)	Wielkość opakowania
Respreeza® EU/1/15/1006/001	1 000 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do in-fuzji	Podanie dożylnie	Proszek: fiolka (szklana) Rozpuszczalnik: fiolka (szklana)	Proszek: 1000 m Rozpuszczalnik: 20 ml	1 fiolka + 1 fiolka + 1 system do transferu 20/20 (zestaw Mix2Vial)
Respreeza® EU/1/15/1006/002	4 000 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do in-fuzji	Podanie dożylnie	Proszek: fiolka (szklana) Rozpuszczalnik: fiolka (szklana)	Proszek: 4 000 m Rozpuszczalnik: 76 ml	1 fiolka + 1 fiolka + 1 system do transferu 20/20 (zestaw Mix2Vial)
Respreeza® EU/1/15/1006/003	5 000 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do in-fuzji	Podanie dożylnie	Proszek: fiolka (szklana) Rozpuszczalnik: fiolka (szklana)	Proszek: 5 000 m Rozpuszczalnik: 95 ml	1 fiolka + 1 fiolka + 1 system do transferu 20/20 (zestaw Mix2Vial)

Zgodnie z informacją otrzymaną od Wnioskodawcy, proponowana we wniosku cena zbytu netto za jedno opakowanie produktu Respreeza® o mocy 1 000 mg wynosi [REDACTED]. Po dodaniu 8% stawki VAT i urzędowej marży hurtowej (5%), cena opakowania produktu Respreeza® o mocy 1000 mg dla płatnika (CHB) wynosi [REDACTED]. Ceny opakowań produktu Respreeza® o mocy 4 000 mg oraz 5 000 mg są proporcjonalne (jednakowe za mg substancji czynnej) do kosztu opakowania Respreeza® o mocy 1 000 mg (Tabela 30).

Tabela 30. Cena produktu Respreeza® w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych (bez RSS)

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Respreeza®, 1 000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Respreeza®
(ludzki inhibitor alfa1-antytrypsyny)

w leczeniu chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc

Produkt leczniczy	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Respreeza®, 4 000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Respreeza®, 5 000 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W ramach proponowanego RSS Wnioskodawca [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 31. Cena produktu Respreeza® z uwzględnieniem proponowanego RSS (PPP=PPP+P).

Produkt leczniczy	Max cena hurtowa brutto (CHB)]
Respreeza®, 1 000 mg	[REDACTED]
Respreeza®, 4 000 mg	[REDACTED]
Respreeza®, 5 000 mg	[REDACTED]

Średni roczny koszt leku Respreeza® w analizie obliczono na podstawie następujących założeń:

- Dawkowania leku Respreeza® w programie 60 mg/kg masy ciała raz w tygodniu (*PPL Respreeza*);
- Cen jednostkowych produktu Respreeza® dla płatnika w wariantcie bez RSS:
 - [REDACTED] za opakowanie 1 000 mg
 - [REDACTED] za opakowanie 4 000 mg
 - [REDACTED] za opakowanie 5 000 mg
- Cen jednostkowych produktu Respreeza® dla płatnika w wariantcie z RSS:
 - [REDACTED] za opakowanie 1 000 mg
 - [REDACTED] za opakowanie 4 000 mg
 - [REDACTED] za opakowanie 5 000 mg
- Rozkładu zużycia fiolek o poszczególnych mocach: 1 000 mg, 4 000 mg oraz 5 000 mg oszacowanego na podstawie rozkładu normalnego masy ciała chorych w badaniu *RAPID*, z parametrami rozkładu: średnia = [REDACTED] (zgodnie z charakterystyką wyjściową pacjentów z badania *RAPID*); szczegóły w załączniku 13.4 (Tabela 72)
- W oparciu o opinię eksperta klinicznego przedstawioną w badaniu ankietowym ([REDACTED]) przyjęto, że podawanie leku odbywać się będzie w warunkach domowych,

w związku z czym zgodnie z zasadami rozliczania leków wydawanych pacjentom założono, że płatnik publiczny będzie finansował pełne fiołki leku (tj. z uwzględnieniem kosztu niewykorzystanej części leku), z wyjątkiem trzech pierwszych podań w pierwszym roku terapii, które odbywają się w ośrodku specjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego (wówczas płatnik ponosi koszt podanej pacjentowi części fiołek).

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie rocznego kosztu leczenia lekiem Respreeza®.

Tabela 32. Roczny koszt terapii lekiem Respreeza® (z RSS/ bez RSS; PPP=PPP+P).

Kategoria	Respreeza® 1 000 mg	Respreeza® 4 000 mg	Respreeza® 5 000 mg
Zapotrzebowanie na fiołki (fiol/podanie/pacj.) ¹ – bez uwzględnienia <i>wastage</i> (tylko zużycie miligramy)	■	■	■
Rzeczywiste zużycie fiołki (fiol/podanie/pacj.) ¹ - z uwzględnieniem <i>wastage</i> (pełne fiołki)	■	■	■
Liczba podań na rok na pacjenta ² w ośrodku specjalistycznym w 1 roku	3	3	3
Liczba podań na rok na pacjenta ² w warunkach domowych w 1 roku	49,18	49,18	49,18
Liczba podań na rok na pacjenta ² w warunkach domowych od 2 roku	52,18	52,18	52,18
Z uwzględnieniem RSS			
Koszt jednostkowy opakowania [zł]	■	■	■
Koszt roczny bez uwzględnienia <i>wastage</i> ³	■	■	■
Łącznie		■	
Koszt roczny z uwzględnieniem <i>wastage</i> ³	■	■	■
Łącznie		■	
Koszt roczny ważony- Rok 1⁴	■	■	■
Łącznie – Rok 1		■	
Koszt roczny ważony – Od 2 roku	■	■	■
Łącznie – Od 2 roku		■	
Bez uwzględnienia RSS			
Koszt jednostkowy opakowania [zł]	■	■	■
Koszt roczny bez uwzględnienia <i>wastage</i> ³	■	■	■
Łącznie		■	
Koszt roczny z uwzględnieniem <i>wastage</i> ³	■	■	■
Łącznie		■	
Koszt roczny ważony- Rok 1⁴	■	■	■

Kategoria	Respreeza® 1 000 mg	Respreeza® 4 000 mg	Respreeza® 5 000 mg
łącznie – Rok 1			
Koszt roczny ważony- Od 2 roku			
łącznie – Od 2 roku			

- dawka zależna od masy ciała (60 mg/kg), oszacowanie na podstawie rozkładu normalnego masy ciała chorych z badania RAPID (szczegóły w załączniku 13.4 (Tabela 72)
- roczna liczba podań jest ilorazem średniej liczby dni w roku (365,25 dni) i długości tygodnia wyrażonego liczbą dni (7 dni);
- liczba zużytych fiolek × cena za fiolkę × roczna liczba podań;
- w pierwszym roku terapii pierwsze 3 wizyty odbywają się w specjalistycznym ośrodku – koszt leku bez uwzględnienia *wastage*.

Łączny roczny koszt leku Respreeza® w przeliczeniu na pacjenta z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta w pierwszym roku leczenia wynosi [redacted] z RSS oraz [redacted] bez RSS, natomiast w kolejnych latach terapii jest równy [redacted] z RSS oraz [redacted] bez RSS.

6.1 Koszt podania leku Respreeza®

Świadczenia w celu podania substancji czynnych w programach lekowych mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym, hospitalizacji lub w warunkach domowych, a o wyborze trybu podawania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych.

Zgodnie z opisem wnioskowanego programu lekowego, rozpoczęcie leczenia produktem Respreeza® odbywa się w ośrodku wysokospecjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego wskazanym przez Prezesa NFZ i obejmuje podanie leku przez co najmniej 3 kolejne tygodnie.

Biorąc pod uwagę zakładany sposób refundacji (program lekowy) oraz sposób podania leku założono, że pierwsze trzy podania leku Respreeza® świadczeniobiorcom będą rozliczane poprzez świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)” (NFZ 167/2021). Koszt ten będzie naliczony wyłącznie w pierwszym roku leczenia.

Wycenę uwzględnionego świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wycena świadczenia w celu podania leku świadczeniobiorcom – inicjacja leczenia (NFZ 167/2021).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Całkowity koszt świadczenia	Częstotliwość	Całkowity koszt świadczenia
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 zł	3 jednodniowe hospitalizacje w pierwszym roku leczenia	1 460,16 zł/pierwszy rok

Respreeza®
(ludzki inhibitor alfa1-antytrypsyny)

w leczeniu chorych z wrodzonym niedoborem alfa1-antytrypsyny i rozedmą płuc

Po rozpoczęciu leczenia produktem Respreeza® w ośrodku wysokospecjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego wskazanym przez Prezesa NFZ leczenie może być kontynuowane przez ośrodek specjalistyczny kwalifikujący do programu, lokalny ośrodek opieki zdrowotnej pod nadzorem specjalisty chorób płuc, chorób wewnętrznych lub medycyny rodzinnej w warunkach ambulatoryjnych lub w warunkach domowych, o ile jest wykonywane przez uprawniony personel medyczny w porozumieniu z lokalnym ośrodkiem opieki zdrowotnej zatrudniającym specjalistów chorób płuc, chorób wewnętrznych lub chorób medycyny rodzinnej, przy czym lek do podawania w warunkach domowych może być wydany na okres nie przekraczający 3 miesięcy.

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE] u wszystkich pacjentów leczenie ludzkim alfa1 inhibitorem proteinaz będzie kontynuowane w warunkach domowych przez uprawniony personel medyczny. W analizie przyjęto, że zostanie utworzone świadczenie „leczenie w warunkach domowych”, którego koszt będzie zawarty w wycenie ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy. Analogiczne rozwiązanie aktualnie jest stosowane w przypadku programu lekowego zapobiegania krwawieniom u dzieci z hemofilią, gdzie koszt leczenia w warunkach domowych zawarty jest w wycenie koncentratu czynnika krzepnięcia (NFZ 167/2021). W związku z czym w celu otrzymania recepty na lek, pacjent będzie odbywał co 3 miesiące wizytą ambulatoryjną.

Wycenę uwzględnionego świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Wycena świadczenia w celu wydania leku świadczeniobiorcom – kontynuacja leczenia (NFZ 167/2021).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Całkowity koszt świadczenia	Częstotliwość	Całkowity koszt świadczenia
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 zł	4 wizyty/ rok ¹	432,64 zł/rok ¹

1 zgodnie z wnioskowanym programem lekowym lek może zostać wydany pacjentowi na okres nie dłuższy niż 3 miesiące, natomiast badania związane z monitorowaniem leczenia należy wykonywać raz na 6 miesięcy. Przyjęto, że w czasie dwóch wizyt w trybie ambulatoryjnym zostaną wykonane zarówno badania związane z monitorowaniem leczenia jak i wydany lek. Natomiast dwie wizyty będą związane wyłącznie z wydaniem leku (szczegółowy opis oszacowania kosztu monitorowania leczenia opisano Rozdziale 6.2).

Podsumowując przyjęty w modelu koszt podania produktu Respreeza® świadczeniobiorcom wynosi 1 892,80 zł (1 460,16 zł + 432,64 zł) w przeliczeniu na roczny cykl w pierwszym roku leczenia oraz 432,64 zł w kolejnych latach.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywny wariant, w którym inicjacja leczenia odbywa się w ośrodku wysokospecjalistycznym w zakresie chorób układu oddechowego wskazanym przez Prezesa

NFZ, obejmuje podanie leku przez co najmniej 3 kolejne tygodnie, a następnie kontynuacja leczenia odbywa się w warunkach ambulatoryjnych (cotygodniowe wizyta pacjenta w trybie ambulatoryjnym). W tym wariantcie ze względu na podanie leków w ośrodku wysokospecjalistycznym płatnik publiczny będzie finansował wyłącznie zużyte mg i leku (tj. bez uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części leku).

6.2 Koszt kwalifikacji do programu leczenia i monitorowaniem leczenia

Zgodnie z zasadami finansowania świadczeń w programach lekowych założono, że badania diagnostyczne wykonywane w programie będą rozliczane w ramach ryczału za diagnostykę.

Wartość rocznego ryczału we wnioskowanym programie oszacowano w oparciu o zakres badań diagnostycznych wykonywanych przy kwalifikacji oraz w ramach monitorowania leczenia, określonych w opisie projektu programu (*Respreeza® APD 2021*).

1. stężenie A1AT (pomiar metodą nefelometryczną);
2. badanie genetyczne – wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat programu zewnątrz laboratoryjnej kontroli jakości dla danego testu (dopuszczalne wyniki w dokumentacji medycznej);
3. spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, pletyzmografia całego ciała i ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO;
4. tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej, badanie wykonane do 12 miesięcy przed włączeniem do programu;
5. pomiar wzrostu i masy ciała;
6. badania wirusologiczne w kierunku zakażeń HAV, HBV, HCV, HIV;
7. stężenie przeciwciał IgA.

Natomiast monitorowanie leczenia w programie obejmuje wykonanie następujących badań co 6 miesięcy:

1. stężenie A1AT przed wykonaniem wlewu leku (pomiar metodą nefelometryczną);
2. spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO;
3. pomiar masy ciała celem dostosowania dawki na kolejny okres leczenia.

W ramach kwalifikacji do programu wymagane są badania genetyczne, przy czym nie jest konieczna weryfikacja ww. oznaczeń wykonanych w przeszłości. W wycenie kosztów diagnostyki uwzględniono koszt badania genetycznego, co można uznać za podejście konserwatywne zważywszy, że u większości pacjentów diagnostyka genetyczna będzie przeprowadzona w ramach badań przesiewowych (chorzy objęci Krajowym Rejestrem Chorych z Wrodzonym Niedoborem Alfa₁-Antytrypsyny).

Ceny jednostkowe badań zaczerpnięto z następujących źródeł:

- cenę tomografii komputerowej obliczono w oparciu o wartość punktową badania z katalogu Ambulatoryjnych Świadczeń Diagnostycznych Kosztochłonnych (ASDK) (NFZ 182/2019)
- ze względu na brak oddzielnego kontraktowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia badań laboratoryjnych, genetycznych oraz niektórych badań obrazowych, ceny tych badań oszacowano w oparciu o najbardziej aktualne, dostępne *online* cenniki usług wybranych świadczeniodawców. Szczegółowe ceny w poszczególnych ośrodkach przedstawiono w Rozdziale 13.5

Roczną wartość ryczaftu za diagnostykę obliczono jako sumę iloczynów jednostkowych kosztów oraz liczby wykonań poszczególnych badań w okresie rocznym, przy czym liczbę wykonanych badań określono na podstawie zasad diagnostyki w projekcie programu lekowego. Kalkulacje rocznego ryczaftu przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Kalkulacja rocznego ryczaftu za diagnostykę w programie.

Badanie	Koszt jednostkowy	Liczba jednostek na rok	Koszt roczny
Badania wykonywane przy kwalifikacji			
1. stężenie A1AT (pomiar metodą nefelometryczną)	44,00 zł	1	44,00 zł
2. badanie genetyczne – wykonane w laboratorium posiadającym certyfikat programu zewnątrzlaboratoryjnej kontroli jakości dla danego testu (dopuszczalne wyniki w dokumentacji medycznej);	356,75 zł	1	356,75 zł
3. spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, pletyzmografia całego ciała i ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO	317,10 z	1	317,10 z
4. tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości klatki piersiowej, badanie wykonane do 12 miesięcy przed włączeniem do programu	320,00 zł	1	320,00 zł
5. pomiar wzrostu i masy ciała;	-	1	-
6. badania wirusologiczne w kierunku zakażeń HAV, HBV, HCV, HIV;	161,50 zł	1	161,50 zł
7. stężenie przeciwciał IgA.	27,75 zł		27,75 zł
Razem			1 227,10 zł
Badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia			

Badanie	Koszt jednostkowy	Liczba jednostek na rok	Koszt roczny
1. stężenie A1AT przed wykonaniem wlewu leku (pomiar metodą nefelometryczną)	44,00 zł	2	88,00 zł
2. spirometria podstawowa przed i po leku rozszerzającym oskrzela, ocena zdolności dyfuzyjnej płuc dla CO	208,43 zł	2	416,86 zł
3. pomiar masy ciała celem dostosowania dawki na kolejny okres leczenia	-	2	-
Razem			504,86 zł

Koszt ryczałtu za badania wykonywane przy kwalifikacji naliczono jednorazowo (w pierwszym roku po wejściu do programu), natomiast ryczałt za badania wykonywane w ramach monitorowania leczenia – w każdym roku pobytu pacjenta w programie.

W ramach monitorowania leczenia pacjenta co 6 miesięcy zostanie rozliczona wizyta pacjenta w trybie ambulatoryjnym związana z monitorowaniem programu. Przyjęto, że badania związane z monitorowaniem leczenia będą wykonywane w czasie tej samej wizyty ambulatoryjnej co wydanie leku. W związku z tym nie doliczono dodatkowo kosztu wizyty ambulatoryjnej związanej z monitorowaniem leczenia, gdyż zawiera się ona w koszcie wizyt związanych z wydaniem leku (zob. Rozdział 6.1) (NFZ 167/2021).

6.3 Koszty BSC (leczenia rozedmy płuc)

Leczenie rozedmy płuc w przebiegu ciężkich niedoborów alfa₁-antytrypsyny powinno się odbywać zgodnie z obowiązującymi wytycznymi postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i obejmuje m.in. leczenie farmakologiczne, leczenie zaostrzeń, tlenoterapię i rehabilitację oddechową (Kaczor 2012). Koszty leczenia rozedmy płuc zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej dla leku Prolastin (inhibitor alfa1 proteinyazy) - wykonane oszacowanie zostało zaakceptowane przez Agencję (AE Prolastin 2017, AWA Prolastin 2017). Koszt za 2017 r. zaktualizowano na rok bieżący przy użyciu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie” publikowanego przez główny Urząd Statystyczny (GUS CPI 2020). Skumulowana wartość CPI w latach 2017-2020 wyniosła 12%.

Tabela 36. Koszty leczenia rozedmy płuc (PPP, PPP+P).

	FEV1 > 50%		30% ≤ FEV1 < 50%		FEV1 < 30%	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
AWA Prolastin 2017	2 243,80 zł	2 372,06 zł	4 620,76 zł	5 151,47 zł	7 800,21 zł	8 482,04 zł
Zaktualizowane koszty ¹	2 504,99 zł	2 648,18 zł	5 158,64 zł	5 751,13 zł	8 708,19 zł	9 470,17 zł

¹ zaktualizowano na rok 2020 przy użyciu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) w kategorii „Zdrowie”.

Koszt leczenia rozedmy płuc w podgrupie chorych z $FEV1 > 50\%$ wynosi 2 504,99 zł (PPP) oraz 2 648,18 zł (PPP+P), w podgrupie chorych z $30\% \leq FEV1 < 50\%$ jest równy 5 158,64 zł (PPP) i 5 751,13 zł (PPP+P), natomiast u pacjentów z $FEV1 < 30\%$ wynosi 8 708,19 zł (PPP) oraz 9 470,17 zł (PPP+P).

6.4 Koszty związane z przeszczepieniem płuc

W analizie przyjęto, że koszt procedury przeszczepienia płuc jest naliczany jednorazowo wszystkim nowym pacjentom przechodzącym do stanu „przeszczepienie płuc”. Dodatkowo w każdym kolejnym cyklu naliczany jest koszt leczenia immunosupresyjnego.

Koszt procedury przeszczepienia płuc ustalono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 55/2021/DSOZ z dnia 31 marca 2021 r. (NFZ 55/2021). Charakterystykę i wycenę procedur przeszczepienia pojedynczego płuca oraz obu płuc zamieszczono w tabeli.

Tabela 37. Koszt jednostkowy procedury przeszczepienia płuc (NFZ 55/2021).

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego
03.4662.033.02	Przeszczepienie płuca	5.54.01.0000017	wariant 1- przeszczepienie jednego płuca	3 783,98	204 638
		5.54.01.0000018	wariant 2- przeszczepienie obu płuc	4 035,38	218 233

Według Biuletynu Informacyjnego Centrum Organizacyjno-Koordinacyjnego ds. Transplantacji „Poltransplant”, w latach 2018-2019 w Polsce łącznie w 92 przypadkach wykorzystano do przeszczepienia oba płuca, a 8 razy przeszczepiono pojedyncze płuco (*Poltransplant 2019, Poltransplant 2020*). Obliczony na tej podstawie udział procedur przeszczepienia jednego płuca (8/100, tj. 8%) i obu płuc (92/100, tj. 92%) posłużył do wyznaczenia średniego ważonego kosztu transplantacji płuc w pierwszym roku.

Tabela 38. Średni koszt przeszczepienia płuc – pierwszy rok (*Poltransplant 2019, Poltransplant 2020, NFZ 55/2021*)

Nazwa świadczenia	Liczba wykonań (%)			Koszt przeszczepienia
	2018 rok	2019 rok	2018 rok +2019 rok	
przeszczepienie jednego płuca	8 (19%)	0 (0%)	8 (8%)	204 638 zł
przeszczepienie obu płuc	35 (81%)	57 (100%)	92 (92%)	218 233 zł
Średni ważony koszt przeszczepienia				217 145 zł

* Średni koszt ważony liczbę przeszczepień jednego i obu płuc (waga: udział przeszczepienia jednego płuca i przeszczepienia obu płuc w latach 2018-2019)

Średni koszt procedury przeszczepienia płuca w pierwszym roku oszacowano na 217 145,40 zł.

Po wykonaniu zabiegu przeszczepienia płuc konieczne jest leczenie immunosupresyjne, czyli hamujące układ odpornościowy, w celu niedopuszczenia do odrzucenia przeszczepu. Na podstawie *Durlik 2011* określono schemat leczenia immunosupresyjnego pacjentów po przeszczepieniu płuc. Przyjęto, że pacjenci przyjmują leki zawierające prednizon, cyklosporynę i azatioprynę. Ponadto założono, że wizyty kontrolne po przeszczepieniu płuc odbywają się co kwartał.

Dawkowanie prednizonu ustalono na podstawie *Durlik 2011*, natomiast dawkowanie cyklosporyny i azatiopryny przyjęto zgodnie z zalecanymi zawartymi w charakterystykach produktów leczniczych (*ChPL Imuran*, *ChPL Equoral*). Przyjęte w analizie sposoby dawkowania leków immunosupresyjnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Dawkowanie leków immunosupresyjnych przyjęte w analizie.

Substancja czynna	Dawkowanie	Źródło
Prednizon	5 mg / dzień	<i>Durlik 2011</i>
Azatiopryna	2,5 mg / kg m.c. / dzień ¹	<i>ChPL Imuran</i>
Cyklosporyna	3 mg / kg m.c. / dzień ²	<i>ChPL Equoral</i>

1 Zaleca się dawkę podtrzymującą w zakresie od 1 do 4 mg/kg mc. na dobę;

2 od 2 do 6 mg/kg mc. Na dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Koszt jednostkowy substancji czynnych przyjęto na poziomie preparatu będącego podstawą limitu. W przypadku cyklosporyny, której preparaty znajdują się w dwóch grupach limitowych ze względu na postać („137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne, oraz „138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne”) wybrano preparat o wyższej cenie jednostkowej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 40. Koszt za 1 mg leków immunosupresyjnych (*MZ 21/10/2021*).

Substancja czynna	Podstawa limitu	Koszt jednostkowy	
		PPP	PPP+P
Prednizon	Encorton 5 mg x 100 szt (EAN 05909990641192)	0,04854 zł/mg	0,05920 zł/mg
Azatiopryna	Imuran, tabl. Powl.50 mg (EAN 05909990277810)	0,01014 zł/mg	0,01085 zł/mg
Cyklosporyna	Equoral, roztwór doustny 100mg/ml (EAN 05909990946716)	0,06149 zł/mg	0,06213 zł/mg

Na podstawie obliczonych kosztów za 1 mg leków immunosupresyjnych oraz przyjętego sposobu dawkowania dla pacjenta o masie ciała [REDAKTOWANE], wyznaczono roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej (zob. Tabela 41).

Tabela 41. Roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej (PPP, PPP+P).

Substancja czynna	Podstawa limitu	Koszt jednostkowy	
		PPP	PPP+P
Prednizon	5 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Azatiopryna	189.75 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Cyklosporyna	227.70 mg	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Całkowity roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Całkowity roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej wynosi [REDAKTOWANE] z perspektywy płatnika publicznego oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

W analizie przyjęto również, że pacjenci po przeszczepieniu płuc korzystają z jednej wizyty kontrolnej u specjalisty w ciągu 3 miesięcy. Założono, że na co drugiej wizycie wykonywana jest bronchoskopia. W przypadku wizyty bez bronchoskopii wykonywane są inne badania oceniające stan pacjenta, tj. RTG klatki piersiowej i badanie spirometryczne. Koszt wizyt specjalistycznych zaczerpnięto z Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 9 lipca 2021 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

Tabela 42. Koszt bronchoskopii (NFZ 129/2021).

Nazwa procedury	Kod produktu	Kod grupy	Wartość punktowa /koszt NFZ
Bronchoskopia przez przetokę	5.31.00.0000057	Z57	324,00 zł
Bronchoskopia fiberoskopowa	5.31.00.0000057	Z57	324,00 zł
Bronchoskopia autofluorescencyjna	5.31.00.0000057	Z57	324,00 zł
Bronchoskopia – inna	5.31.00.0000057	Z57	324,00 zł

Średni koszt wizyty z wykonaniem bronchoskopii wynosi 324,00 zł.

Tabela 43. Koszt wizyty kontrolnej bez bronchoskopii (NFZ 129/2021).

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość punktowa /koszt NFZ
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	5.30.00.0000012	75,00 zł

Koszt wizyty bez wykonania bronchoskopii wynosi 75,00 zł.

Średni koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie.

Rodzaj wizyty	Koszt
Wizyta kontrolna z bronchoskopią	324,00 zł
Wizyta kontrolna bez bronchoskopii	75,00 zł
Średni koszt wizyty kontrolnej	199,50 zł/ wizyta (798,00 zł/rok ¹)

¹ pacjenci po przeszczepieniu płuc korzystają z jednej wizyty kontrolnej u specjalisty w ciągu 3 miesięcy.

Obliczony średni koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc wynosi 199,50 zł.

Całkowity koszt rocznego leczenia pacjentów po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45. Roczny koszt leczenia pacjenta po przeszczepieniu płuca (PPP).

Kategoria kosztowa	Koszt roczny	
	PPP	PPP+P
Koszt farmakoterapii	████████	████████
Koszt wizyt kontrolnych	798,00 zł	798,00 zł
Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego	████████	████████

Z perspektywy płatnika publicznego całkowity koszt leczenia immunosupresyjnego w rocznym cyklu wynosi ██████████, natomiast z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta jest on równy ██████████ – jest to koszt naliczany corocznie w każdym kolejnym roku po przeszczepieniu płuc.

Należy zwrócić uwagę, że wiele elementów uwzględnionych w ramach tych oszacowań obarczonych jest istotną niepewnością – wybór konkretnych preparatów immunosupresyjnych i ich dawek może być określony odmiennie od przyjętych założeń (w szczególności, dawki dopasowuje się indywidualnie i modyfikuje wraz z upływem czasu), nie odnaleziono informacji dotyczących standardów prowadzenia diagnostyki u pacjentów po przeszczepieniu. Pomimo skali tej niepewności, nie wpływa ona znacząco na ostateczne wyniki analizy ze względu na niski odsetek pacjentów u których wykonuje się przeszczepienie płuc w warunkach polskich.

6.5 Zestawienie kosztów przyjętych w modelu

W poniższej tabeli zestawiono koszty jednostkowe przyjęte w analizie ekonomicznej.

Tabela 46. Koszty jednostkowe przyjęte w analizie ekonomicznej.

Kategoria kosztowa		Koszt
Koszt leku Respreeza® w pierwszym roku	Z RSS	PPP/ PPP+P : ██████████
	Bez RSS	PPP/ PPP+P: ██████████
Koszt leku Respreeza® w kolejnych latach terapii	Z RSS	PPP/ PPP+P: ██████████
	Bez RSS	PPP/ PPP+P: ██████████
Koszt kwalifikacji i inicjacji leczenia w pierwszym roku		2 687,26 zł
Koszt podania leku i monitorowania leczenia		937,50 zł
Koszt leczenie POChP	FEV1 > 50%	PPP: 2 504,99 zł
		PPP+P: 2 648,18 zł
	30% ≤ FEV1 < 50%	PPP: 5 158,64 zł PPP+P: 5 751,13 zł
Koszt przeszczepienia płuc	FEV1 < 30%	PPP: 8 708,19 zł
		PPP+P: 9 470,17 zł
Roczny koszt leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu płuc		PPP: ██████████ PPP+P: ██████████

7 Walidacja modelu

Wytyczne *AOTMiT 2016* zalecają, aby w celu oceny wiarygodności o modelowania przeprowadzone zostały następujące walidacje:

- walidacja wewnętrzna modelu, tj. analiza poprawności obliczeń w modelu;
- walidacja konwergencji wyników modelowania, tj. porównanie wyników niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz ekonomicznych;
- walidacja zewnętrzna wyników modelowania, tj. porównanie niniejszej analizy ekonomicznej z wynikami badań klinicznych o długich okresach obserwacji.

7.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu wykrycia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz wynikających ze struktury modelu. W ramach walidacji wewnętrznej przeprowadzono następujące standardowe procedury testowania:

- przeprowadzono weryfikację poprawności formuł obliczeniowych w modelu (skoroszyt kalkulacyjny Microsoft Excel);
- przeprowadzono analizę kodu (VBA, ang. *Visual Basic for Application*) w modelu;
- sprawdzono poprawność wyniku przy użyciu zerowych i skrajnych wartości;
- sprawdzono powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wejściowych.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie AW wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego;
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY);
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- założenie wyższej (niższej) od podstawowej stopy dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się;
- modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Walidacja wskazała na potwierdzenie oczekiwanych wyników przy modyfikacji wartości parametrów wejściowych do modelu.

7.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem alfa₁-antytrypsyny (zob. Rozdział 4).

Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (zob. Rozdział 11).

7.3 Walidacja zewnętrzna

W celu oceny zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, projekcje przeżycia całkowitego uzyskane w modelu ekonomicznym, zestawiono z długookresowymi danymi przeżycia pochodzącymi z rejestrów pacjentów z ciężkimi niedoborami alfa₁-antytrypsyny. Wyniki przeżycia chorych z AATD z fenotypem PiZZ w horyzoncie co najmniej 15 lat odnaleziono w dwóch badaniach skandynawskich, opartych na rejestrach pacjentów z AATD w Szwecji (*Tanash 2010*) i Danii (*Seersholm 1995*). W poniższej tabeli zestawiono mediany OS oraz odsetki przeżyć: 5, 10 i 15 letnich, uzyskane w modelu ekonomicznym oraz odnalezionych rejestrach.

Tabela 47. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z rejestrów pacjentów z AATD (fenotyp PiZZ).

Parametr	Średni wiek początkowy	Mediana OS [mies.]	Przeżycia 5-letnie [%]	Przeżycia 10-letnie [%]	Przeżycia 15-letnie [%]
Projekcja modelu ekonomicznego (ramię Respreeza®)	■	11 lat	96%	58%	8%
Projekcja modelu ekonomicznego (ramię BSC)	■	8 lat	89%	30%	4%
<i>Tanash 2010</i> (pacjenci diagnozowani na podstawie objawów ze strony układu oddechowego)	54 lata	14 lat *	84%	64%	48%
<i>Seersholm 1995</i> (FEV1 > 50%)	42,3 lat	14,2 lat	97%	78%	43%
<i>Seersholm 1995</i> (FEV1 < 50%)	46,6 lat	10,5 lat	84%	54%	27%

* w publikacji podano medianę OS równą 12 lat (kohorta pacjentów diagnozowanych na podstawie objawów ze strony układu oddechowego), jednak wartość tę obliczono prostą metodą bez uwzględnienia cenzurowania danych przeżycia; w celu zapewnienia lepszej porównywalności wyników, w tabeli uwzględniono medianę otrzymaną analogicznie jak w modelu i pozostałych badaniach (estymator Kaplana-Meiera)

Porównanie odsetków przeżyć ogólnych wskazuje na akceptowalne projekcje przeżycia w modelu w początkowym okresie oraz niższe przeżycia w modelu w horyzoncie długookresowym. Zaobserwowane różnice można tłumaczyć różnicami w charakterystyce wyjściowej pacjentów oraz małą liczebnością populacji w badaniach i rejestrach, zwłaszcza z ponad 5-letnią obserwacją, co zmniejsza wiarygodność estymatorów K-M w horyzoncie długookresowym.

8 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej, wraz ze wskazaniem źródeł oszacowania, zamieszczono poniżej (Tabela 48).

Tabela 48. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej		Źródło
Charakterystyka początkowa kohorty modelu			
Wiek pacjentów	[REDACTED]		Badanie <i>RAPID</i>
Masa ciała pacjentów	[REDACTED]		Badanie <i>RAPID</i>
Początkowy rozkład stanów zdrowia zależnych od FEV1% i utratą tkanki płucnej	Tabela 10		Badanie <i>RAPID</i>
Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami			
Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami zależnymi od FEV1% i utratą tkanki płucnej	Respreeza®	Tabela 20	Badanie <i>RAPID</i> ; Stockley 2014, Chapman 2009
	BSC	Tabela 19	Badanie <i>RAPID</i> ; Stockley 2014
Prawdopodobieństwo zgonu w horyzoncie badania klinicznego	Respreeza®	1,075% (Rok 1); 0% (Rok 2); 0,714% (Rok 3); 0% (Rok 4)	Badanie <i>RAPID</i>
	BSC	2,299% (Rok 1); 1,176% (Rok 2)	Badanie <i>RAPID</i>
Krzywa przeżycia całkowitego (OS) – poza horyzontem badania klinicznego	FEV1 ≥ 50%	Parametry modelu Gompertza: $\gamma = 0,398; \lambda = 0,003$	Na podst. danych z rejestru brytyjskich chorych z niedoborem alfa1-antytrypsyny
	FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej	Parametry modelu Weibulla: $\gamma = 3,644; \lambda = 11,621$	
	FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej	Parametry modelu Gompertza: $\gamma = 0,473; \lambda = 0,006$	
	FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej	Parametry modelu Gompertza: $\gamma = 0,429; \lambda = 0,013$	
Roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc	Rok 1: 17,80% Kolejne lata: 7,88%		<i>Yusen 2016</i>
Roczne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc w stanach FEV1 < 30%	7,13%		<i>Poltransplant 2020, Chambers 2019, Respreeza® BIA 2021, Seersholm 1997</i>
Parametry kosztowe			
Roczny koszt produktu Respreeza® (PPP; PPP+P)	Z RSS: [REDACTED] (Rok 1) [REDACTED] (Rok 2+)		Na podstawie: cen jednostkowych od Wnioskodawcy, rozkładu masy ciała z badania <i>RAPID</i> i dawkowania zgodnie z wnioskowanym programem lekowym
	Bez RSS: [REDACTED] (Rok 1) [REDACTED] (Rok 2+)		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło	
Roczny koszt podania produktu Respreeza® (PPP; PPP+P)	1 892,80 zł	zgodnie z wnioskowanym programem lekowym oraz NFZ 167/2021	
Koszt kwalifikacji do programu (jednorazowy) (PPP; PPP+P)	1 227,10 zł	Zob. Rozdział	
Roczny koszt monitorowania leczenia w programie (PPP; PPP+P)	504,86 zł	Zob. Rozdział	
Roczny koszt leczenia rozzedmy płuc (FEV1 ≥ 50%)	PPP	2 504,99 zł	Na podst. AE Prolastin 2017
	PPP+P	2 648,18 zł	Na podst. AE Prolastin 2017
Roczny koszt leczenia rozzedmy płuc (FEV1 30-50%)	PPP	5 158,64 zł	Na podst. AE Prolastin 2017
	PPP+P	5 751,13 zł	Na podst. AE Prolastin 2017
Roczny koszt leczenia rozzedmy płuc (FEV1 < 30%)	PPP	8 708,19 zł	Na podst. AE Prolastin 2017
	PPP+P	9 470,17 zł	Na podst. AE Prolastin 2017
Koszt przeszczepienia płuc	PPP; PPP+P	217 145,40 zł	NFZ 55/2021, Poltransplant 2019, Poltransplant 2020
Roczny koszt w stanie po przeszczepieniu płuc	PPP	████████	Zob. Rozdział 6.4
	PPP+P	████████	Zob. Rozdział 6.4
Użyteczności stanów			
Użyteczność w stanie FEV1 ≥50%	████	Ejiofor 2015	
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%	████	Ejiofor 2015	
Użyteczność w stanie FEV1 <30%	████	Ejiofor 2015	
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1)	0,78	Anyanwu 2001	
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata)	0,80	Anyanwu 2001	
Parametry ogólne			
Stopa dyskutowania kosztów	5% / rok	Wytyczne AOTMiT 2016	
Stopa dyskutowania efektów klinicznych	3,5% / rok	Wytyczne AOTMiT 2016	
Długość cyklu modelu	1 rok	Założenie własne	
Horyzont czasowy	Dożywotni (████)	Zgodnie z AOTMiT 2016	

9 Wyniki analizy ekonomicznej

Jak wskazano w dokumencie *Polityka lekowa państwa 2018 – 2022* w ocenie leków stosowanych w chorobach rzadkich zastosowanie mogłaby znaleźć wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA, z ang. *Multiple-Criteria Decision Analysis*) w miejsce standardowej oceny efektywności kosztów. W związku z powyższym, dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeprowadzono analizę MCDA wykorzystując metodykę dostosowaną do warunków polskich przedstawioną w dokumencie *MCDA 2020* (Rozdział 9.5).

9.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

W analizie kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (całkowitych i w podziale na wyróżnione kategorie) oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia, uzyskane w analizie podstawowej.

9.1.1 Zestawienie kosztów

9.1.1.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia (w podziale na wyróżnione składowe koszty całkowitego), przypadających na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym, przyjmując perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP). Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 49. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia AATD (PPP).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Respreeza®	BSC	Różnica
Koszt ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy	Z RSS: ██████ Bez RSS: ██████	0	Z RSS: ██████ Bez RSS: ██████
Koszt podania leku, diagnostyki i monitorowania w programie	7 794	0	7 794
Koszt leczenia rozedmy płuc	41 556	32 053	9 503
Koszt przeszczepienia płuc i leczenia po przeszczepie	█████	█████	█████
Łączny koszt	Z RSS: ██████ Bez RSS: ██████	█████	Z RSS: ██████ Bez RSS: ██████

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zastępczego z zastosowaniem ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy wynosi [REDACTED] na pacjenta w horyzoncie dożywotnim ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS), z czego [REDACTED] przypada na refundację produktu Respreeza®. Dożywotni koszt standardowego leczenia jednego chorego oszacowano na [REDACTED].

9.1.1.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Analogiczne zestawienie wyróżnionych składowych kosztu leczenia AATD z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), zamieszczono w poniższej tabeli. Oszacowania przedstawiono w wartościach dyskontowanych na poziomie 5% rocznie.

Tabela 50. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia AATD (PPP+P).

Składowa kosztu całkowitego [zł]	Respreeza®	BSC	Różnica
Koszt ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy	Z RSS: [REDACTED] Bez RSS: [REDACTED]	0	Z RSS: [REDACTED] Bez RSS: [REDACTED]
Koszt podania leku, diagnostyki i monitorowania w programie	7 794	0	7 794
Koszt leczenia rozedmy płuc	45 487	35 147	10 340
Koszt przeszczepienia płuc i leczenia po przeszczepie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt	Z RSS: [REDACTED] Bez RSS: [REDACTED]	[REDACTED]	Z RSS: [REDACTED] Bez RSS: [REDACTED]

Całkowity dyskontowany koszt leczenia zastępczego z zastosowaniem ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy wynosi [REDACTED] na pacjenta w horyzoncie dożywotnim ([REDACTED] bez uwzględnienia RSS), z czego [REDACTED] przypada na refundację produktu Respreeza®. Dożywotni koszt standardowego leczenia jednego chorego oszacowano na [REDACTED].

9.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie dyskontowanych (na poziomie 3,5% rocznie) i niedyskontowanych wyników zdrowotnych dla porównywanych w modelu strategii leczenia AATD.

Tabela 51. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia AATD.

Wyniki zdrowotne	Wyniki dyskontowane			Wyniki niedyskontowane		
	Respreeza®	BSC	Różnica	Respreeza®	BSC	Różnica
Czas spędzony w stanach zdrowotnych						

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa₁-proteinyazy

Wyniki zdrowotne	Wyniki dyskontowane			Wyniki niedyskontowane		
	Respreeza®	BSC	Różnica	Respreeza®	BSC	Różnica
FEV1 ≥ 50%	2,306	1,596	0,710	2,649	1,756	0,894
FEV1 30-50%	3,434	2,996	0,438	3,911	3,315	0,595
FEV1 < 30%	2,406	1,638	0,768	2,969	1,927	1,042
Przeszczepienie płuc	0,986	0,624	0,362	1,682	1,017	0,665
Lata życia- łącznie	9,132	6,854	2,278	11,211	8,015	3,195
QALY zyskane w stanach zdrowotnych						
FEV1 ≥ 50%	■	■	■	■	■	■
FEV1 30-50%	■	■	■	■	■	■
FEV1 < 30%	■	■	■	■	■	■
Przeszczepienie płuc	■	■	■	■	■	■
QALY- łącznie	■	■	■	■	■	■

Zastosowanie ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny zamiast leczenia wyłącznie objawowego prowadzi do wydłużenia czasu przeżycia: zarówno całkowitego (dyskontowany efekt inkrementalny: 2,278 LYG), jak i skorygowanego o jakość (dyskontowany efekt inkrementalny: ■).

9.2 Analiza kosztów-użyteczności (analiza podstawowa)

9.2.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono średnie koszty i efekty zdrowotne porównywanych strategii leczenia AATD, inkrementalne koszty i efekty wynikające z zastosowania ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny zamiast wyłącznie leczenia objawowego powikłań niedoboru AAT oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (analiza podstawowa; PPP).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Wariant z uwzględnieniem RSS					
Respreeza®	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■
Wariant bez uwzględnienia RSS					
Respreeza®	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa₁-proteiny

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny zamiast wyłącznie leczenia objawowego powikłań niedoboru AAT, wynosi [REDACTED] z uwzględnieniem RSS (oraz [REDACTED] bez uwzględnienia RSS) z perspektywy płatnika publicznego.

Efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny wynosi [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] ([REDACTED] bez RSS) w horyzoncie dożywnym.

9.2.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Wariant z uwzględnieniem RSS					
Respreeza®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez uwzględnienia RSS					
Respreeza®	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w wyniku zastosowania ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny zamiast wyłącznie leczenia objawowego powikłań niedoboru AAT, wynosi [REDACTED] z uwzględnieniem RSS (oraz [REDACTED] bez uwzględnienia RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

Efekt zdrowotny netto strategii leczenia z zastosowaniem ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny wynosi [REDACTED] w przeliczeniu na jednego pacjenta, przy dodatkowym koszcie w wysokości [REDACTED] ([REDACTED] bez RSS) w horyzoncie dożywnym.

9.3 Analiza kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (analiza podstawowa)

W ramach analizy kosztów-efektywności, jako jednostkę wyników zdrowotnych przyjęto zyskane lata życia (LYG), które są drugą obok QALY rekomendowaną miarą efektu zdrowotnego technologii medycznych. Wynikiem analizy kosztów-efektywności jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu wnioskowanej technologii (Respreeza®) zamiast komparatora (BSC).

9.3.1 Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

Wyniki analizy kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy względem BSC, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-efektywności: Respreeza® vs BSC (PPP).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Wariant z uwzględnieniem RSS					
Respreeza®	██████████	████	██████████	████	██████████
BSC	██████	████			
Wariant bez uwzględnienia RSS					
Respreeza®	██████████	████	██████████	████	██████████
BSC	██████	████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) w przypadku zastosowania ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy zamiast wyłącznie leczenia objawowego powikłań niedoboru AAT, wynosi ██████████ z uwzględnieniem RSS (oraz ██████████ bez uwzględnienia RSS) z perspektywy płatnika publicznego.

9.3.2 Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Wyniki analizy kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy z perspektywy poszerzonej (płatnika publicznego + pacjenta) przedstawiono w poniższej tabeli.

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa₁-proteinyazy

Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-efektywności: Respreeza® vs BSC (PPP+P).

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [LY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [LYG]	ICER [zł/LYG]
Wariant z uwzględnieniem RSS					
Respreeza®	██████	████	██████	████	██████
BSC	██████	████			
Wariant bez uwzględnienia RSS					
Respreeza®	██████	████	██████	████	██████
BSC	██████	████			

Wartość współczynnika ICER dla strategii Respreeza® ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy wynosi ██████████ z uwzględnieniem RSS (oraz ██████████ bez uwzględnienia RSS).

9.4 Analiza progowa (analiza podstawowa)

W ramach analizy progowej dla ceny wnioskowanej technologii obliczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Respreeza®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla strategii ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto per capita (166 758 zł).

Zgodnie z wnioskowanymi warunkami cenowymi, oszacowanie cen progowych przeprowadzono przy założeniu jednakowej ceny za mg substancji czynnej dla każdej prezentacji produktu Respreeza® (1000 mg, 4000 mg i 5000 mg). Ze względu na charakter proponowanego RSS (██████████), obliczone ceny progowe odnoszą się zarówno do wariantu z uwzględnieniem jak i bez uwzględnienia RSS.

Wyniki analizy progowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 56. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Respreeza®.

Perspektywa	Progowa CZN produktu Respreeza® [zł]		
	Fiol. 1000 mg	Fiol. 4000 mg	Fiol. 5000 mg
Płatnika publicznego (PPP)	████	████	████
Wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)	████	████	████

* Maksymalna cena zbytu netto opakowania produktu Respreeza®, przy której koszt uzyskania 1 QALY nie przekracza przyjętego progu opłacalności (166 758 zł)

Maksymalna cena zbytu netto produktu leczniczego Respreeza®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza wysokości progu kosztowej efektywności, wynosi ██████████ z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz ██████████ z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) za fiolkę 1000 mg (ceny progowe prezentacji o mocy 4000 mg i 5000 mg są proporcjonalnie wyższe).

9.5 Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA)

Analiza wielokryterialna jest narzędziem służącym do przeprowadzenia oceny, w ramach której uwzględnia się wiele różnych czynników jednocześnie. Ze względu na skomplikowany charakter oceny technologii medycznych stosowanych w chorobach rzadkich i ultraradkich, w której z jednej strony dużą barierą dla refundacji technologii są znaczące koszty dla płatnika, a z drugiej strony nowoczesne interwencje stanowią odpowiedź na niezaspokojone do tej pory potrzeby pacjentów, analiza wielokryterialna jest użytecznym narzędziem, które pozwala połączyć w systematyczny sposób korzyści odnoszone przez pacjentów, koszty ponoszone przez płatnika oraz aktualny stan leczenia danej jednostki chorobowej w jeden syntetyczny wskaźnik (IZWOZ 2016).

W ramach przeprowadzonej analizy wykorzystano model przedstawiony w publikacji *MCDA 2020*, przygotowany przez firmy HealthQuest, HTA Consulting oraz MAHTA na potrzeby oceny nieonkologicznych chorób rzadkich. W modelu tym uwzględniono siedem najistotniejszych kryteriów, dla których zdefiniowano odpowiedzi i odpowiadające im wagi. Wagi zostały ustalone na podstawie badania przeprowadzonego wśród polskich ekspertów, specjalizujących się w tematyce chorób sierocych oraz oceny technologii medycznych.

Ostatecznym wynikiem analizy wielokryterialnej jest pojedynczy wskaźnik, obliczany jako suma wag związanych z poszczególnymi odpowiedziami. Wartość wskaźnika porównuje się z predefiniowaną wartością progową, jeżeli przekroczy ona próg, należy uznać, że rekomendowane jest finansowanie technologii ze środków publicznych. W ramach raportu *MCDA 2020* zaproponowano próg w wysokości **21,7%**, który wyznaczono przy założeniu, że punktem odcięcia jest decyzja dotycząca finansowania hipotetycznej darmowej technologii medycznej (nie wiążącej się z żadnymi kosztami dla płatnika), niegenerującej żadnych korzyści ani zdarzeń niepożądanych.

Tabela 57 przedstawia wynik przeprowadzonej oceny. W przypadku gdy wartość ocenianego w danym kryterium punktu końcowego znajdowała się pomiędzy zdefiniowanymi w możliwych odpowiedziach wartościami, zastosowano metodę interpolacji liniowej.

Tabela 57. Wielokryterialna analiza decyzyjna dla terapii Respreeza.

Kryterium	Atrybut	Waga	Wynik dla terapii Respreeza
Efekt terapeutyczny nowej terapii w porównaniu do obecnie stosowanego leczenia (w postaci wydłużenia życia lub poprawy jakości):	Brak efektu	■	Różnica QALY względem SoC: ■ QALY * Ocena: ■
	1 rok życia w pełnym zdrowiu	■	
	5 lat życia w pełnym zdrowiu	■	
	10 lat życia w pełnym zdrowiu	■	
	15 lat życia w pełnym zdrowiu	■	
Rokowanie	1 rok życia w pełnym zdrowiu	■	Wynik w QALY w ramieniu SoC: ■ QALY * Ocena: ■
	10 lat życia w pełnym zdrowiu	■	
	20 lat życia w pełnym zdrowiu	■	
	30 lat życia w pełnym zdrowiu	■	
Bezpieczeństwo	Wzrost częstości ciężkich działań niepożądanych (wymagających specjalistycznej opieki medycznej)	0,0%	Brak zmian częstości ciężkich działań niepożądanych Ocena: 8,40%
	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%	Mieszana Ocena: 0,00%
	W większości dzieci	2,6%	
Wpływ na rodzinę	Brak wyraźnego wpływu na funkcjonowanie	0,0%	Umożliwia powrót do częściowego funkcjonowania dzięki drastycznej poprawie funkcji płuc Ocena: 11,40%
	Umożliwienie powrotu do częściowego funkcjonowania	11,4%	
	Umożliwienie powrotu do całkowitego funkcjonowania	18,3%	
Dostępność leczenia	Dostępne ukierunkowane leczenie	0,0%	Dostępne jedynie leczenie objawowe Ocena: 5,80%
	Brak ukierunkowanego leczenia	5,8%	
Koszt inkrementalny	■	■	■
	■	■	
	■	■	
	■	■	
Wynik analizy			■

* wyniki niedyskontowane zgonie z analizą podstawową CUA (zob. Tabela 51)

Ostateczna wartość wskaźnika wyniosła [REDAKTOWANE] i znacznie przekracza próg 21,70%, co oznacza, że w ramach wielokryterialnej analizy decyzyjnej otrzymano wynik wskazujący na silną rekomendację refundowania terapii produktem Respreeza® w rozważanej populacji docelowej.

Największy wpływ na wartość wskaźnika miał istotny efekt terapeutyczny suplementacji AAT, które prowadzi do uzyskania dodatkowych [REDAKTOWANE] QALY w porównaniu do obecnego standardu leczenia. Ważnymi aspektami rozważanej interwencji są również pozytywny wpływ na rodzinę oraz [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

9.6 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości – deterministyczną (AW) i probabilistyczną (PSA) – wykonano celem identyfikacji niepewnych parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

9.6.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

9.6.1.1 Zestawienie wariantów deterministycznej analizy wrażliwości

Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 58. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Krzywa przeżycia całkowitego (OS): FEV1 \geq 50%	Model Gompertza	Model Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
Krzywa przeżycia całkowitego (OS): FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej	Model Weibulla	Model Gompertza	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
Krzywa przeżycia całkowitego (OS): FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej	Model Gompertza	Model Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
Krzywa przeżycia całkowitego (OS): FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej	Model Gompertza	Model Weibulla	Zalecane jest testowanie w analizie wrażliwości alternatywnych dopasowanych modeli przeżycia (NICE DSU TSD14)
Roczne prawdopodobieństwo zgonu w ramieniu Respreeza® w horyzoncie badania klinicznego	1,075% (Rok 1); 0,000% (Rok 2); 0,714% (Rok 3); 0,000% (Rok 4)	Oszacowanie minimalne: 0,028% (Rok 1); 0,000% (Rok 2); 0,018% (Rok 3); 0,000% (Rok 4)	Na poziomie 2,5% percentyla rozkładu beta przyjętego w PSA
		Oszacowanie maksymalne: 2,299% (Rok 1); 1,176% (Rok 2); 2,619% (Rok 3); 1,176% (Rok 4)	Rok 1: na poziomie placebo w 1 roku; Rok 2: na poziomie placebo w 2 roku; Rok 3: Na poziomie 97,5% percentyla rozkładu beta przyjętego w PSA; Rok 4: na poziomie placebo w 2 roku
Roczne prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 \geq 50% do FEV1 30-50% (placebo)	14,82%	Oszacowanie minimalne: 11,54%	Na poziomie 2,5% percentyla rozkładu beta przyjętego w PSA
		Oszacowanie maksymalne: 18,43%	Na poziomie 97,5% percentyla rozkładu beta przyjętego w PSA
Roczne prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo)	15,07%	Oszacowanie minimalne: 11,76%	Na poziomie 2,5% percentyla rozkładu beta przyjętego w PSA
		Oszacowanie maksymalne: 18,70%	Na poziomie 97,5% percentyla rozkładu beta przyjętego w PSA
Efekt Respreeza® w zakresie FEV1 w grupie FEV1 30-50%	Tak (RR=64%)	Nie (RR=100%)	Zgodnie z ERG (NICE ID856)

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Roczne prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc		Oszacowanie minimalne: 	Na poziomie 2,5% percentyla rozkładu beta przyjętego w PSA
		Oszacowanie maksymalne: 	Na poziomie 97,5% percentyla rozkładu beta przyjętego w PSA
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc	17,80% (Rok 1) 7,88% (Rok 2+)	Oszacowanie minimalne: 12,19% (Rok 1) 3,64% (Rok 2+)	W oparciu o przegląd literatury (<i>Tanash 2014</i>)
		Oszacowanie maksymalne: 23,66% (Rok 1) 15,06% (Rok 2+)	W oparciu o przegląd literatury (<i>Banga 2014</i>)
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc	5,14%	Oszacowanie alternatywne: 30,23% (Rok 1) 6,46% (Rok 2+)	Na podstawie alternatywnego źródła (dane Poltransplantu – bez podziału na przyczynę wykonania przeszczepienia)
Masa ciała pacjenta		Oszacowanie minimalne: 	Zakres zmienności na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów w badaniu <i>RAPID</i> (95% CI)
		Oszacowanie maksymalne: 	
Zestaw użyteczności	FEV1 ≥ 50%:	FEV1 ≥ 50%: 0,93	Na podstawie alternatywnego źródła odnalezionego w ramach przeglądu (stany FEV1- <i>Gildea 2003</i> , <i>Shermock 2005</i> ; stany po przeszczepieniu płuc – <i>Groen 2004</i>)
	FEV1 30-50%:	FEV1 30-50%: 0,75	
	FEV1 < 30%:	FEV1 < 30%: 0,26	
	Po LT (1 rok):	Po LT (1 rok): 0,82	
	Po LT (2+ rok):	Po LT (2+ rok): 0,91	
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%			dolna granica 95% CI (<i>Ejiofor 2015</i>)
			górną granicą 95% CI (<i>Ejiofor 2015</i>)
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%			dolna granica 95% CI (<i>Ejiofor 2015</i>)
			górną granicą 95% CI (<i>Ejiofor 2015</i>)
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%			dolna granica 95% CI (<i>Ejiofor 2015</i>)
			górną granicą 95% CI (<i>Ejiofor 2015</i>)
Użyteczność po przeszczepieniu płuc (1 rok)	0,78	Oszacowanie minimalne: 0,66	<i>Anyanwu 2001</i> (min. wartości dla stanów z badania)
		Oszacowanie maksymalne: 0,83	<i>Anyanwu 2001</i> (max. wartości dla stanów z badania)
Użyteczność po przeszczepieniu płuc (kolejne lata)	0,80	Oszacowanie minimalne: 0,61	<i>Anyanwu 2001</i> (min. wartości dla stanów z badania)

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
		Oszacowanie maksymalne: 0,82	<i>Anyanwu 2001</i> (max. wartości dla stanów z badania)
Roczna stopa dyskontowanie	koszty – 5%; wyniki – 3,5%	koszty – 5%; wyniki – 5% koszty – 0%; wyniki – 0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi <i>AOTMIT 2016</i>
Horyzont analizy	51 lat	10 lat 20 lat 30 lat	Horyzont pośredni; uznano, że jest to wystarczający zakres, aby wskazać tendencję zmiany ICUR w zależności od długości horyzontu czasowego

9.6.1.2 Wyniki - perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, z wyszczególnieniem:

- całkowitych kosztów porównywanych strategii oraz kosztów inkrementalnych strategii z zastosowaniem produktu Respreeza®;
- efektów zdrowotnych porównywanych strategii oraz efektu inkrementalnego strategii z zastosowaniem produktu Respreeza®;
- inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności strategii Respreeza® oraz zmiany ICUR względem analizy podstawowej;
- ceny zbytu netto produktu Respreeza®, przy której ICUR osiąga wartość progową (166 758 zł/QALY).

Tabela 59. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
OS dla FEV1 ≥ 50%: model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej model Gompertza	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 1 roku (Respreeza®): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 1 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 2 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 3 roku (Respreeza®): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 3 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 4 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 ≥ 50% do FEV1 30-50% (placebo): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 ≥ 50% do FEV1 30-50% (placebo): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak efektu Respreeza® w zakresie FEV1 w grupie FEV1 30-50%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: na podstawie danych Poltransplantu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Alternatywny zestaw użyteczności	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%: min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%: max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%: min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%: max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1): min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1): max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata): min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata): max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5 i 5%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont 10 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont 20 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

* Cena zbytu netto za opakowanie Respreeza®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY)

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Tabela 60. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (PPP); wariant bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
OS dla FEV1 ≥ 50%: model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej model Gompertza	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 1 roku (Respreeza®): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 1 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 2 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 3 roku (Respreeza®): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 3 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 4 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 ≥ 50% do FEV1 30-50% (placebo): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 ≥ 50% do FEV1 30-50% (placebo): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak efektu Respreeza® w zakresie FEV1 w grupie FEV1 30-50%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: na podstawie danych Poltransplantu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Alternatywny zestaw użyteczności	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%: min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%: max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%: min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%: max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1): min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1): max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata): min	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata): max	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Dyskontowanie: 5 i 5%	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Brak dyskontowania	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont 10 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont 20 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Horyzont 30 lat	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

* Cena zbytu netto za opakowanie Respreeza®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY)

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

9.6.1.3 Wyniki - perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

Poniżej przedstawiono – w formie tabelarycznej i graficznej – wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Tabela 61. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (PPP+P); wariant z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
OS dla FEV1 ≥ 50%: model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej model Gompertza	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 1 roku (Respreeza®): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 1 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 2 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 3 roku (Respreeza®): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 3 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 4 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 ≥ 50% do FEV1 30-50% (placebo): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 ≥ 50% do FEV1 30-50% (placebo): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak efektu Respreeza® w zakresie FEV1 w grupie FEV1 30-50%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: na podstawie danych Poltransplantu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Alternatywny zestaw użyteczności	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Horyzont 10 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Horyzont 20 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████
Horyzont 30 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████

* Cena zbytu netto za opakowanie Respreeza®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY)

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Tabela 62. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (PPP+P); wariant bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Wariant podstawowy	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	█	██████	██████	██████
OS dla FEV1 ≥ 50%: model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej model Gompertza	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
OS dla FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej model Weibulla	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 1 roku (Respreeza®): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 1 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 2 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 3 roku (Respreeza®): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 3 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu w 4 roku (Respreeza®): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 ≥ 50% do FEV1 30-50% (placebo): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 ≥ 50% do FEV1 30-50% (placebo): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 < 30% (placebo): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak efektu Respreeza® w zakresie FEV1 w grupie FEV1 30-50%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo przeszczepienia płuc: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc: na podstawie danych Poltransplantu	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Masa ciała pacjenta: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Alternatywny zestaw użyteczności	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 ≥ 50%: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wariant	Koszt (Respreeza) [zł]	Koszt (BSC) [zł]	Różnica kosztów (Respreeza vs BSC) [zł]	QALY (Respreeza)	QALY (BSC)	Różnica QALY (Respreeza vs BSC)	ICUR [zł/QALY]	Zmiana ICUR	Progowa CZN Respreeza 1000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 4000 mg [zł]*	Progowa CZN Respreeza 5000 mg [zł]*
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%: min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie FEV1 < 30%: max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata): min	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata): max	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Dyskontowanie: 5 i 5%	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Brak dyskontowania	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 10 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 20 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Horyzont 30 lat	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

* Cena zbytu netto za opakowanie Respreeza®, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy wysokości progu kosztowej efektywności (166 758 zł/QALY)

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

9.6.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

9.6.2.1 Zestawienie rozkładów parametrów w probabilistycznej analizie wrażliwości

W odróżnieniu od prostej deterministycznej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednocześnie uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skończoność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;
- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnej analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
 - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora, przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, z ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. Należy mieć przy tym na uwadze, że zmienne określone rozkładem normalnym przyjmują nieograniczone wartości rzeczywiste, w związku z czym zawsze istnieje niezerowe prawdopodobieństwo wylosowania wartości nieujemnych, które mogą być nierealistyczne w odniesieniu do takich parametrów jak koszty, użyteczności i prawdopodobieństwa. W takich przypadkach rozkład normalny jest akceptowalny jedynie wówczas, gdy prawdopodobieństwo wylosowania nierealistycznej wartości jest bardzo niskie (nawet w 1000 i więcej próbach symulacji). Alternatywnie można przypisać parametrowi rozkład określony na żądanym, realistycznym przedziale wartości. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym $[0; 1]$ i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (proporcją). Dla parametrów względnych skuteczności, takich jak hazard względny (HR) lub ryzyko względne (RR), obliczanych standardowo przy użyciu metod statystycznych zakładających rozkład normalny na skali logarytmicznej, racjonalnym wyborem jest rozkład logarytmiczno-normalny (*Briggs 2002*). Z kolei parametry o znacznym stopniu niepewności (np. oparte na opinii ekspertów), dla których znane są wartości najbardziej prawdopodobna, minimalna i maksymalna, mogą być opisane za pomocą szczególnej parametryzacji rozkładu beta, tzw. beta-PERT.

W oparciu o powyższe kryteria określono rozkłady prawdopodobieństwa dla następujących kategorii zmiennych:

- parametry krzywych przeżycia całkowitego;
- prawdopodobieństwa przejścia między stanami;
- użyteczności stanów zdrowia;
- zużycie zasobów;
- koszty.

W przypadku braku wiarygodnych danych dotyczących niepewności oszacowań parametrów (parametry kosztowe), w PSA zakładano błąd standardowy w wysokości 20% wartości średniej (tj. współczynnik zmienności równy 20%). Zestawienie założonych rozkładów dla poszczególnych parametrów modelu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 63. Rozkłady prawdopodobieństw założone w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu									
Prawdopodobieństwo zgonu – rok 1 (Respreeza®)	1,075%	Beta	$r = 1, n-r = 92$	Na podstawie liczby pacjentów: ze zdarzeniem ($r=1$) i ogółem ($n=93$) w badaniu <i>RAPID</i>									
Prawdopodobieństwo zgonu – rok 2 (Respreeza®)	0,000%	Beta	$r = 0, n-r = 92$	Na podstawie liczby pacjentów: ze zdarzeniem ($r=0$) i ogółem ($n=92$) w badaniu <i>RAPID</i>									
Prawdopodobieństwo zgonu – rok 3 (Respreeza®)	0,714%	Beta	$r = 1, n-r = 139$	Na podstawie liczby pacjentów: ze zdarzeniem ($r=1$) i ogółem ($n=140$) w badaniu <i>RAPID</i>									
Prawdopodobieństwo zgonu – rok 4 (Respreeza®)	0,000%	Beta	$r = 0, n-r = 139$	Na podstawie liczby pacjentów: ze zdarzeniem ($r=0$) i ogółem ($n=139$) w badaniu <i>RAPID</i>									
Prawdopodobieństwo zgonu – rok 1 (BSC)	2,299%	Beta	$r = 2, n-r = 85$	Na podstawie liczby pacjentów: ze zdarzeniem ($r=2$) i ogółem ($n=87$) w badaniu <i>RAPID</i>									
Prawdopodobieństwo zgonu – rok 2 (BSC)	1,176%	Beta	$r = 1, n-r = 84$	Na podstawie liczby pacjentów: ze zdarzeniem ($r=1$) i ogółem ($n=85$) w badaniu <i>RAPID</i>									
			$\gamma = 0,398;$ $\lambda = 0,003$										
			Macierz kowariancji:										
Parametry regresji krzywej Gompertza OS (FEV1 $\geq 50\%$)	$\gamma = 0,398;$ $\lambda = 0,003$	Normalny dwuwymiarowy	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>γ</td> <td>λ</td> </tr> <tr> <td>γ</td> <td>0,10</td> <td>-0,05</td> </tr> <tr> <td>λ</td> <td>-0,05</td> <td>0,04</td> </tr> </table>		γ	λ	γ	0,10	-0,05	λ	-0,05	0,04	Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia
	γ	λ											
γ	0,10	-0,05											
λ	-0,05	0,04											
			$\gamma = 3,644,$ $\lambda = 11,621$										
			Macierz kowariancji:										
Parametry regresji krzywej Weibulla OS (FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej)	$\gamma = 3,644,$ $\lambda = 11,621$	Normalny dwuwymiarowy	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>γ</td> <td>λ</td> </tr> <tr> <td>γ</td> <td>0,44</td> <td>-0,10</td> </tr> <tr> <td>λ</td> <td>-0,10</td> <td>0,06</td> </tr> </table>		γ	λ	γ	0,44	-0,10	λ	-0,10	0,06	Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia
	γ	λ											
γ	0,44	-0,10											
λ	-0,10	0,06											
			$\gamma = 0,473;$ $\lambda = 0,006$										
			Macierz kowariancji:										
Parametry regresji krzywej Gompertza OS (FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej)	$\gamma = 0,473;$ $\lambda = 0,006$	Normalny dwuwymiarowy	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>γ</td> <td>λ</td> </tr> <tr> <td>γ</td> <td>0,07</td> <td>0,00</td> </tr> </table>		γ	λ	γ	0,07	0,00	Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia			
	γ	λ											
γ	0,07	0,00											

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu			Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
			λ	0,00	0,01	
Parametry regresji krzywej Gompertza OS (FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej)	$\gamma = 0,429$; $\lambda = 0,013$	Normalny dwuwymiarowy	Macierz kowariancji:			Na podstawie modelu regresji w analizie przeżycia
				γ	λ	
			γ	0,08	0,01	
			λ	0,01	0,01	
Roczne prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 \geq 50% do FEV1 30-50% (placebo)	14,822%	Beta	$\alpha = 60,18$, $\beta = 345,82$			Na podstawie rocznego prawdopodobieństwa (14,822%) i liczby pacjentów (n=406) w badaniu <i>Stockley 2014</i>
Redukcja rocznej utraty FEV1 w ramieniu Respreeza, FEV1 30-50%	18,90	Normalny	mean = 18,90, SE = 6,55			Na podstawie średniej (18,90) i SE (6,55)
Roczne prawdopodobieństwo przejścia z FEV1 30-50% do FEV1 <30% (placebo)	15,069%	Beta	$\alpha = 61,18$, $\beta = 344,82$			Na podstawie rocznego prawdopodobieństwa (15,069%) i liczby pacjentów (n=406) w badaniu <i>Stockley 2014</i>
Redukcja rocznej utraty FEV1 w ramieniu Respreeza, FEV1 <30%	1,28	Normalny	mean = 1,28, SE = 4,32			Na podstawie średniej (1,28) i SE (4,32)
Prawdopodobieństwo wykonania przeszczepienia płuc w stanie FEV1<30%	█	█	█			Na podstawie rocznego prawdopodobieństwa (█) i liczby pacjentów <i>at risk</i> (█) zob. Rozdział 5.9.3)
1-roczna przeżywalność po przeszczepieniu płuc	80,4%	Beta	$\alpha = 2\ 415,22$, $\beta = 588,78$			Na podstawie odsetka przeżyć (80,4%) i wyjściowej liczby pacjentów w <i>Yusen 2016</i> (n=3 004)
5-letnia przeżywalność po przeszczepieniu płuc	57,9%	Beta	$\alpha = 1\ 739,32$, $\beta = 1\ 264,68$			Na podstawie odsetka przeżyć (57,9%) i wyjściowej liczby pacjentów w <i>Yusen 2016</i> (n=3 004)
Masa ciała [kg]	█	█	█			Na podstawie średniej = █ i liczby pacjentów (n=93) w badaniu <i>RAPID</i>
Koszt podania leku, diagnostyki i monitorowania leczenia	17,97 zł/tydzień	Gamma	$\alpha = 25,00$, $\lambda = 0,72$			Na podstawie średniej = 17,97 i SE = 3,59 (tj. przy założeniu współczynnika zmienności = 20%)
Roczny koszt leczenia rozedmy (FEV \geq 50%)	2 504,99 zł (PPP) 2 648,18 zł (PPP+P)	Gamma	$\alpha = 25,0$, $\lambda = 100,20$ (PPP) $\alpha = 25,0$, $\lambda = 105,93$ (PPP+P)			Na podstawie średniej = 2 504,99 zł (PPP) / 2 648,18 zł (PPP+P) i SE = 501,00 (PPP) / 529,64 (PPP+P), tj. przy założeniu współczynnika zmienności = 20%

Parametr	Wartość w analizie deterministycznej	Rozkład w PSA	Parametry rozkładu	Sposób wyznaczenia parametrów rozkładu
Roczny koszt leczenia rozedmy (FEV 30-50%)	5 158,64 zł (PPP) 5 751,13 zł (PPP+P)	Gamma	$\alpha = 25,0, \lambda = 206,35$ (PPP) $\alpha = 25,0, \lambda = 230,05$ (PPP+P)	Na podstawie średniej = 5 158,64 zł (PPP) / 5 751,13 zł (PPP+P) i SE = 1 031,73 (PPP) / 1 150,23 (PPP+P), tj. przy założeniu współczynnika zmienności = 20%
Roczny koszt leczenia rozedmy (FEV<30%)	8 708,19 zł (PPP) 9 470,17 zł (PPP+P)	Gamma	$\alpha = 25,0, \lambda = 348,33$ (PPP) $\alpha = 25,0, \lambda = 378,81$ (PPP+P)	Na podstawie średniej 8 708,19 zł (PPP) / 9 470,17 zł (PPP+P) i SE = 1 741,64 (PPP) / 1 894,03 (PPP+P), tj. przy założeniu współczynnika zmienności = 20%
Koszt przeszczepienia płuc (Rok 1)	217 145,40 zł (PPP; PPP+P)	Gamma	$\alpha = 25,0, \lambda = 8 685,82$	Na podstawie średniej = 217 145,40 zł i SE = 43 429,08 zł (tj. przy założeniu współczynnika zmienności = 20%)
Koszt przeszczepienia płuc (Rok 2+)	██████████ ██████████	██████	██████████ ██████████	Na podstawie średniej = ██████████ ██████████, tj. przy założeniu współczynnika zmienności = 20%
Użyteczność w stanie FEV1 ≥50%	████	████	██████████	Na podstawie średniej = ██████████ ██████████ (Ejiofor 2015)
Użyteczność w stanie FEV1 30-50%	████	████	██████████	Na podstawie średniej = ██████████ ██████████ (Ejiofor 2015)
Użyteczność w stanie FEV1 <30%	████	████	██████████	Na podstawie średniej = ██████████ ██████████ (Ejiofor 2015)
Użyteczność w stanie przeszczepienia płuc (rok 1)	0,78	Beta	$\alpha = 4,70, \beta = 1,32$	Na podstawie średniej = 0,82 i SE = 0,16 (tj. przy założeniu współczynnika zmienności = 20%)
Użyteczność w stanie po przeszczepieniu płuc (kolejne lata)	0,80	Beta	$\alpha = 4,19, \beta = 1,05$	Na podstawie średniej = 0,91 i SE = 0,16 (tj. przy założeniu współczynnika zmienności = 20%)

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono dla 1 000 prób symulacji Monte Carlo. Wyniki PSA przedstawiono w Rozdziałach 9.6.2.2 i 9.6.2.3.

9.6.2.2 Wyniki - perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)

9.6.2.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-żyteczności dla 1000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

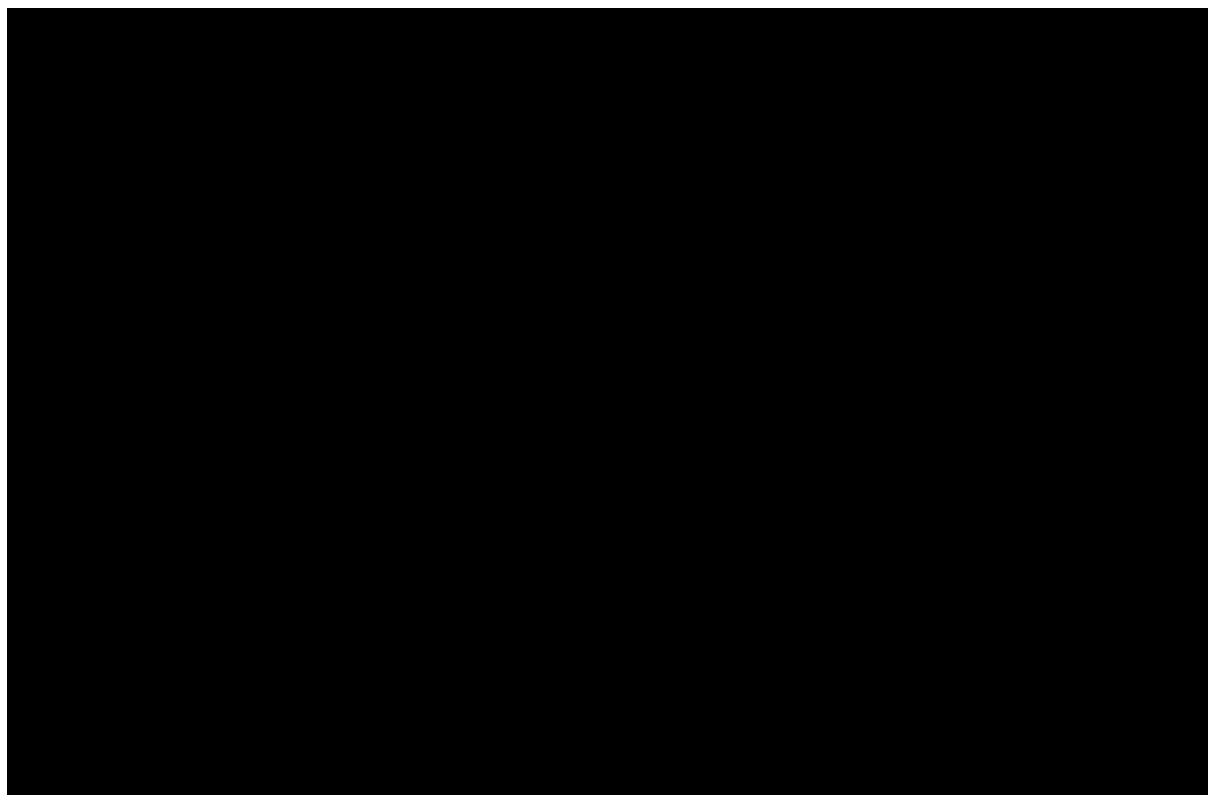
Tabela 64. Wyniki PSA: Respreeza® vs BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Respreeza®	██████	████	██████	████	██████
BSC	██████	████			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi ██████ z perspektywy płatnika publicznego i jest zbliżony do uzyskanego w analizie deterministycznej (por. Tabela 53).

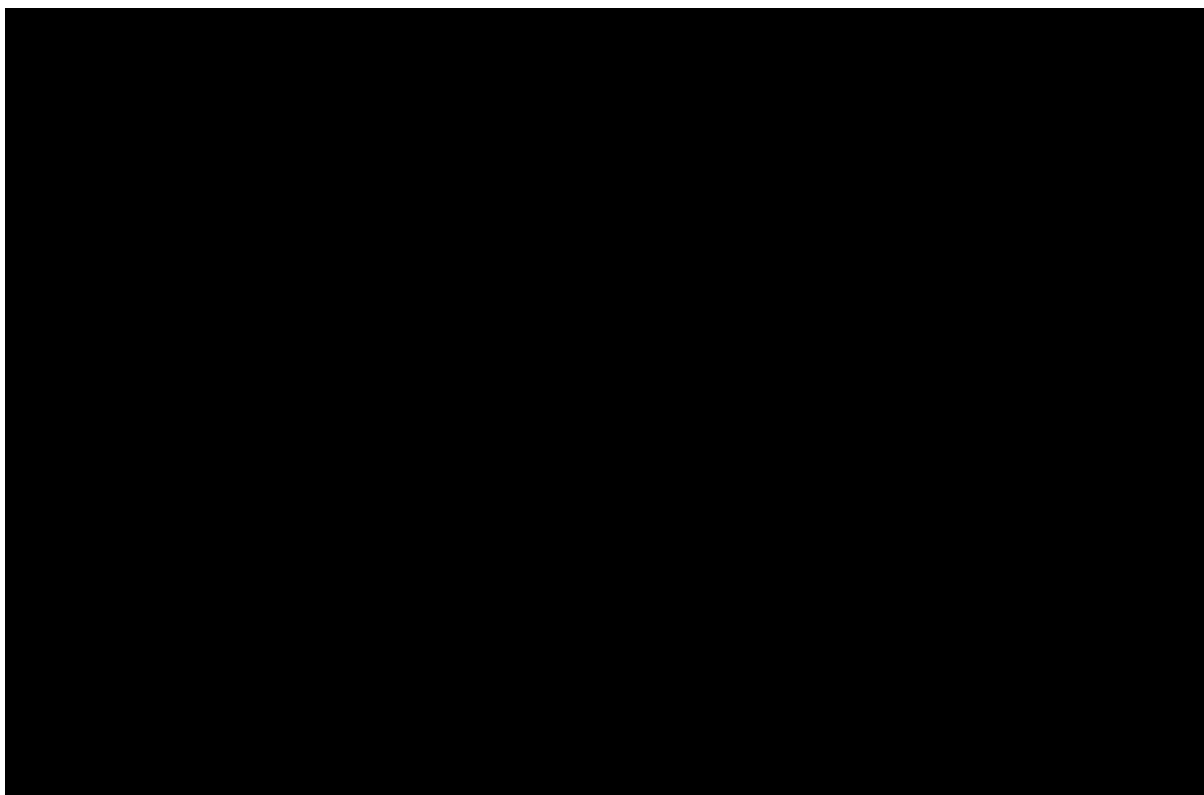
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny oraz BSC uzyskane w pojedynczym powtórzeniu symulacji Monte Carlo. Wyodróżnione punkty reprezentują wynik podstawowy analizy deterministycznej (czerwone koło) i uśredniony wynik PSA (czerwony romb).

Wykres 6. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności ludzkiego inhibitora alfa1-proteiny względem BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 7. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy względem BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY), strategia leczenia AATD z zastosowaniem produktu Respreeza® była efektywna kosztowo z prawdopodobieństwem [czarna kropka].

9.6.2.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-żyteczności dla 1000 prób symulacji PSA przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Wyniki PSA: Respreeza® vs BSC (PPP); wariant bez uwzględnienia RSS.

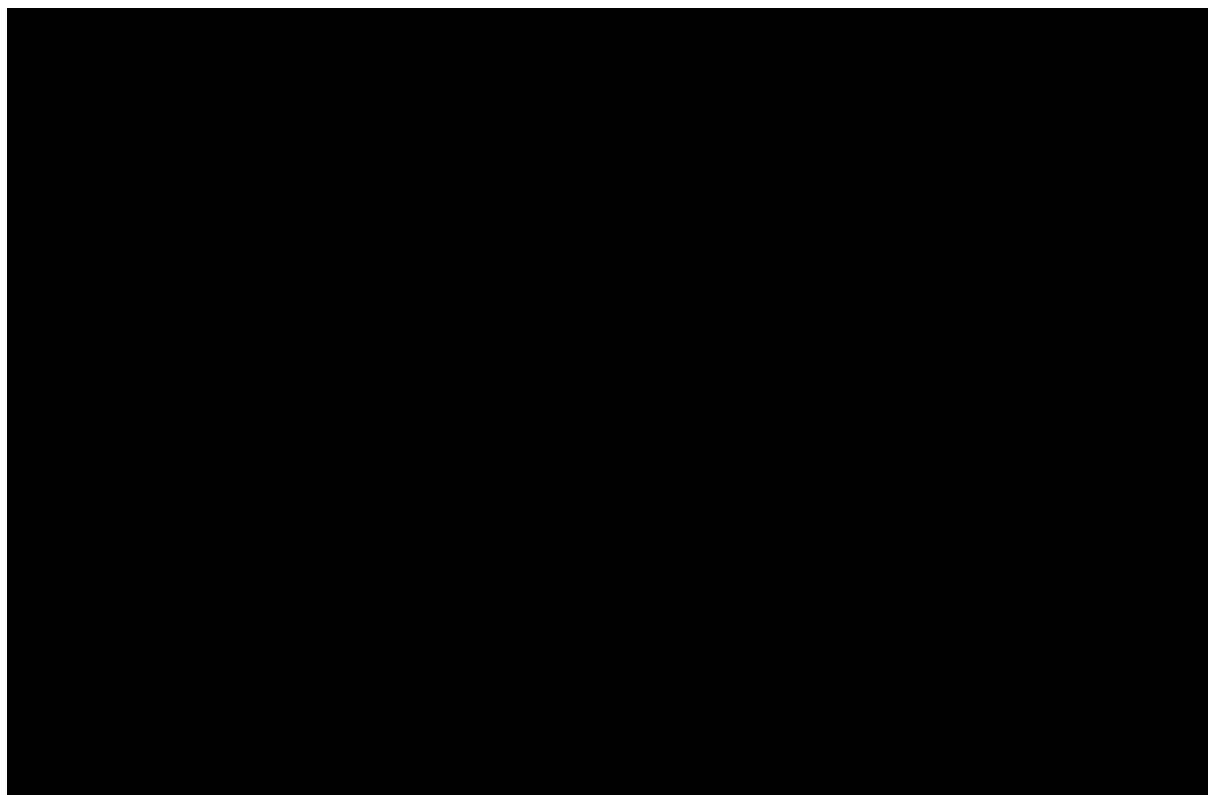
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Respreeza®	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]
BSC	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [czarna kropka] z perspektywy płatnika publicznego i jest zbliżony do uzyskanego w analizie deterministycznej.

Respreeza®

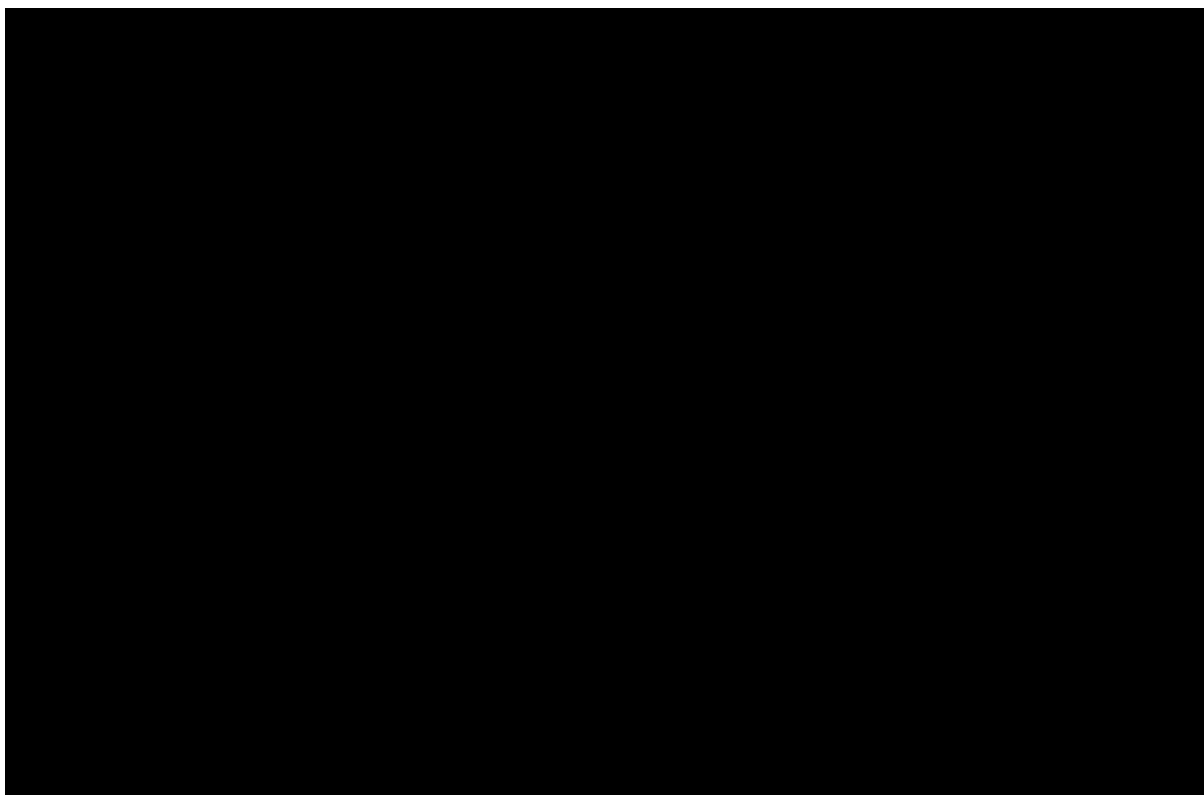
w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wykres 8. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności ludzkiego inhibitora alfa1-proteiny względem BSC (PPP); wariant bez uwzględnienia RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy względem BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.



Przyjmując gotowość do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY), strategia leczenia AATD z zastosowaniem produktu Respreeza® była efektywna kosztowo z prawdopodobieństwem ■.

9.6.2.3 Wyniki - perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P)

9.6.2.3.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Wyniki PSA: Respreeza® vs BSC (PPP+P); wariant z uwzględnieniem RSS.

Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Respreeza®	■	■	■	■	■
BSC	■	■			

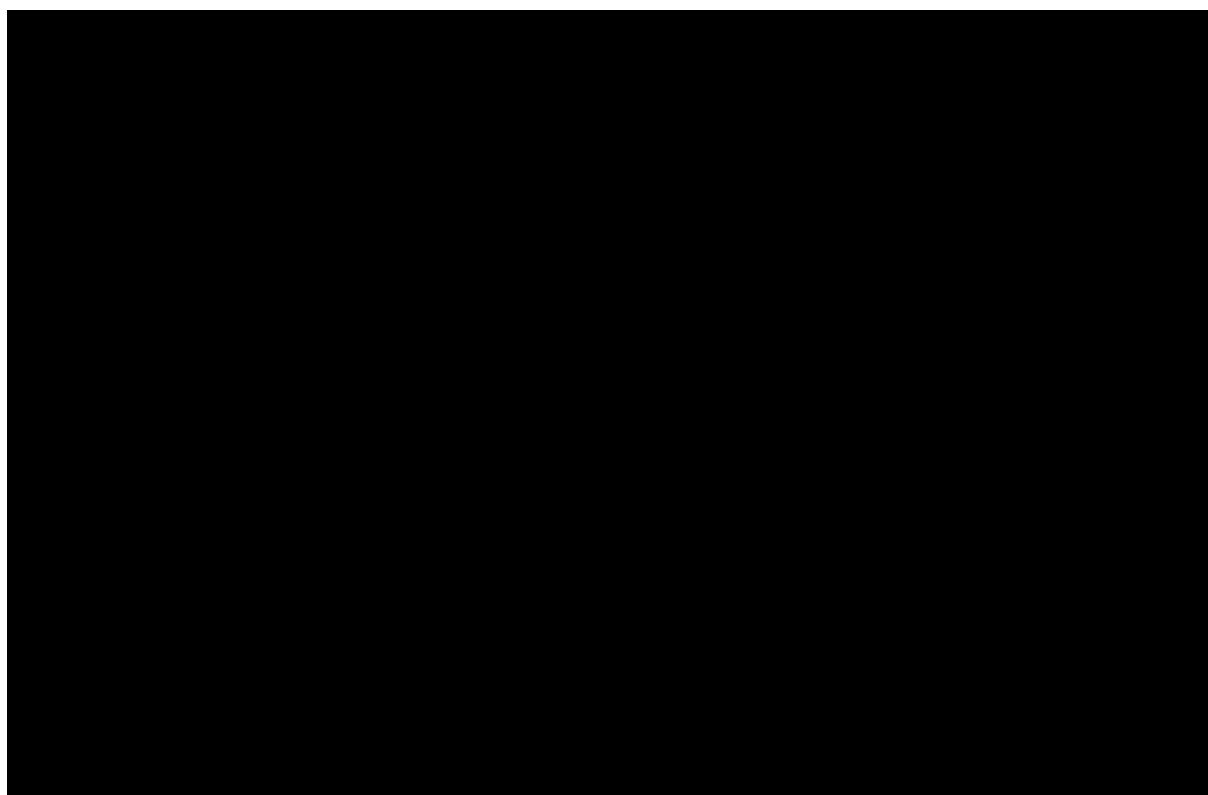
Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [REDACTED] i jest zbliżony do uzyskanego w analizie deterministycznej (por. Tabela 53).

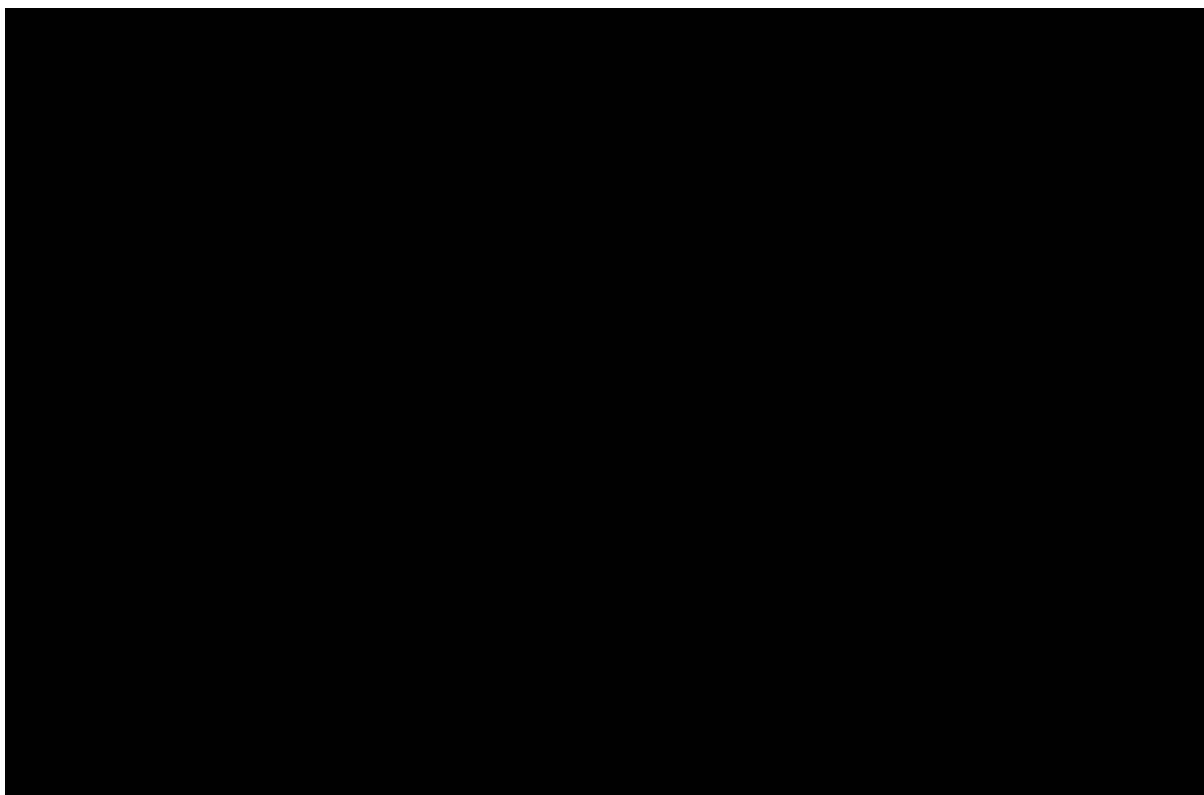
Niepewność wyników modelu w analizie probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny oraz BSC uzyskane w pojedynczym powtórzeniu symulacji Monte Carlo. Wyodróżnione punkty reprezentują wynik podstawowy analizy deterministycznej (czerwone koło) i uśredniony wynik PSA (czerwony romb).

Wykres 10. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny względem BSC (PPP+P); wariant z uwzględnieniem RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności ludzkiego inhibitora alfa₁-proteiny jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy względem BSC (PPP+P); wariant z uwzględnieniem RSS.



Strategia leczenia z zastosowaniem produktu Respreeza® jest efektywna kosztowo w [] powtórzeniach symulacji, przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY).

9.6.2.3.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Wyniki PSA: Respreeza® vs BSC (PPP+P); wariant bez uwzględnienia RSS.

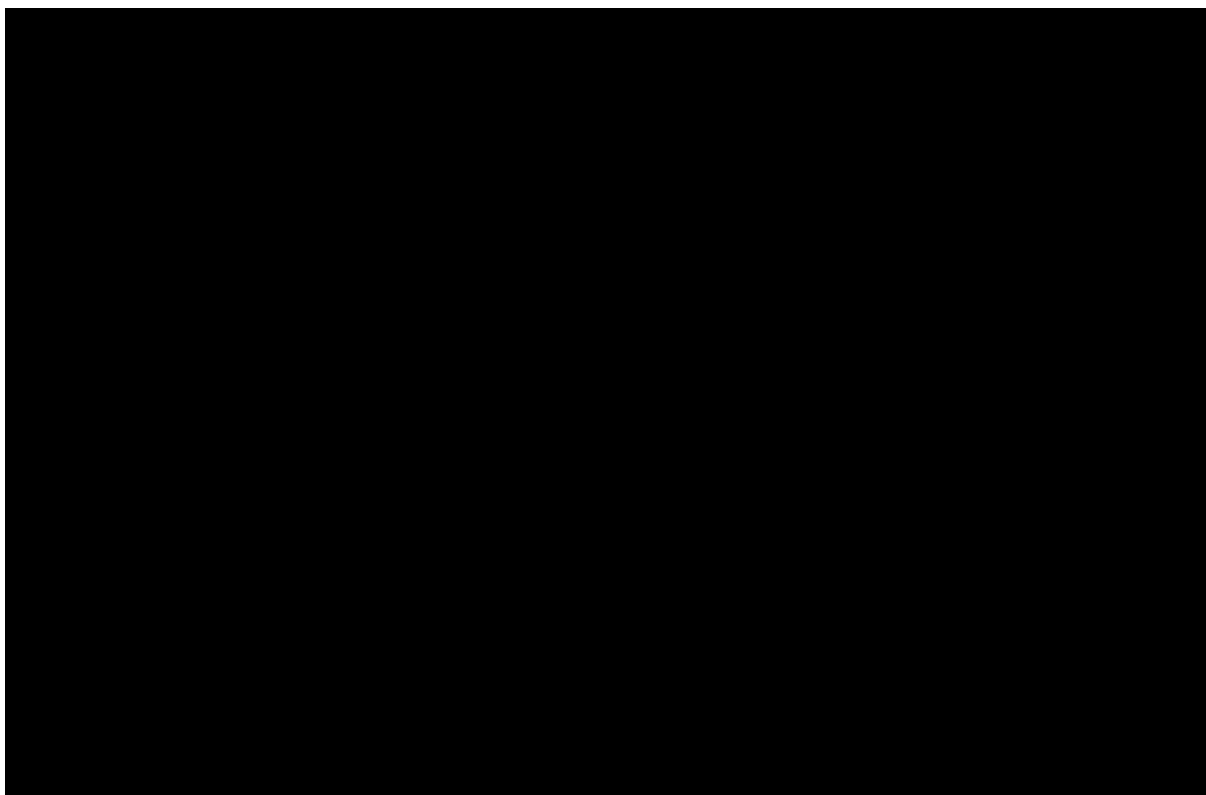
Strategia leczenia	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]
Respreeza®	[]	[]	[]	[]	[]
BSC	[]	[]	[]	[]	[]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w analizie probabilistycznej wynosi [] i jest zbliżony do uzyskanego w analizie deterministycznej.

Respreeza®

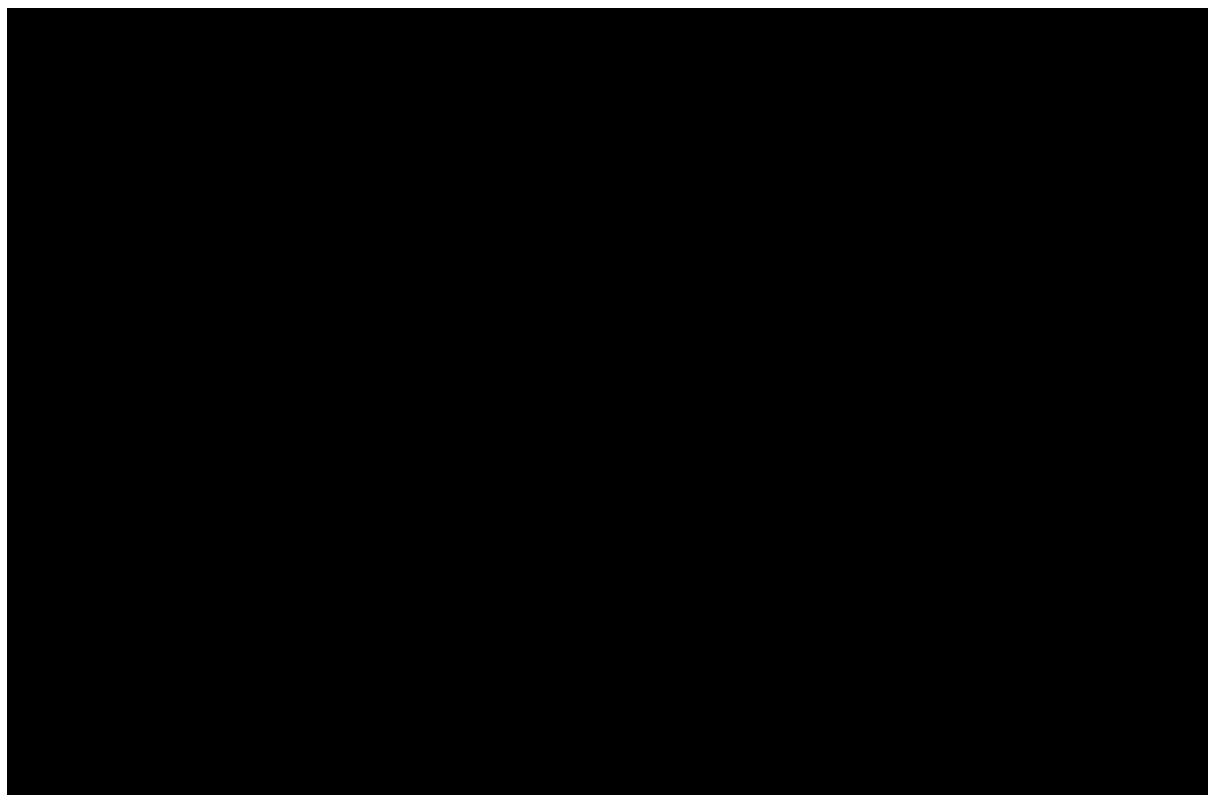
w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Wykres 12. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP+P); wariant bez uwzględnienia RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono także w postaci krzywej akceptowalności kosztów-efektywności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinazy względem BSC (PPP+P); wariant bez uwzględnienia RSS.



Strategia leczenia z zastosowaniem produktu Respreeza® jest efektywna kosztowo w ■ powtórzeniach symulacji, przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (QALY) na poziomie obecnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce (166 758 zł/QALY).

10 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia analizy podsumowano w poniższych punktach.

- W badaniu RCT stanowiącym źródło danych klinicznych w modelu (badanie *RAPID*) nie wykazano istotnego wpływu stosowania leczenia zastępczego AAT na czas przeżycia (przeprowadzenie badania, które pozwoliłoby wykazać taki efekt z odpowiednią mocą statystyczną, byłoby niepraktyczne gdyż wymagałoby bardzo długiego horyzontu obserwacji i liczby pacjentów), a uzyskany w modelu efekt badanej interwencji wynikał z założonego związku między ubytkiem gęstości tkanki płucnej oraz FEV1 a przeżyciem całkowitym. Modelowanie efektu zdrowotnego w oparciu o skuteczność w zakresie surogatów jest zawsze obciążone niepewnością, jednak należy podkreślić, że dostępne wyniki badań dowodzą, iż utrata tkanki płucnej jest wiarygodnym surogatem przeżycia pacjentów z AATD (*Green 2016*).
- Nie zidentyfikowano danych, które umożliwiłyby zróżnicowanie użyteczności stanów zdrowia ze względu na tempo utraty gęstości tkanki płucnej, w związku z czym w użyteczności w modelu uzależniono jedynie od stopnia ciężkości obturacji (FEV1 \geq 50%, FEV130-50%, FEV1<30%). Biorąc pod uwagę istotny wpływ stosowania produktu Respreeza[®] na spowolnienie tempa utraty gęstości płuc, przyjęte założenie mogło prowadzić do niedoszacowania efektu zdrowotnego badanej interwencji, a zatem stanowi podejście konserwatywne.

11 Dyskusja

Celem przeprowadzonej analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu Respreeza[®] w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie ludzkim alfa1-proteinaz inhibitorem chorych z ciężkim niedoborem alfa1-antytrypsyny (alfa1-proteinaz inhibitora) i rozedmą płuc (ICD10: J44.8 i E88.0)”. W rozważanej populacji chorych z ciężkimi niedoborami alfa₁-antytrypsyny (AATD), substytucja AAT stanowi jedyną refundowaną ze środków publicznych opcję leczenia przyczynowego u chorych z rozedmą płuc, w związku z czym jako komparator dla produktu Respreeza[®] przyjęto standardową terapię objawową powikłań płucnych (BSC).

W dwuletnim badaniu randomizowanym III fazy *RAPID* wykazano istotne statystycznie zmniejszenie wskaźnika zmniejszenia gęstości płuc w ciągu roku, określanego na podstawie pomiaru całkowitej po-

jemności płuc (TLC) metodą tomografii komputerowej (TK), w ramieniu stosującym Respreeza® względem placebo (34%; $p=0,03$). Efekt leczenia z zastosowaniem Respreeza® utrzymywał się przez następne dwa lata terapii w fazie przedłużonej badania. Wpływ leczenia zastępczego AAT na zmniejszenie utraty gęstości płuc przełożono na istotny klinicznie efekt zdrowotny (przeżycie całkowite) w oparciu o wyniki badań naturalnego przebiegu choroby, które jednoznacznie wykazały związek między tempem ubytku tkanki płucnej a ryzykiem zgonu w populacji chorych z ciężkimi niedoborami AAT. Pomimo braku udowodnionego wpływu leczenia produktem Respreeza® w ramach badania RCT – należy przy tym podkreślić, że przeprowadzenie badania, które pozwoliłoby wykazać taki efekt z odpowiednią mocą statystyczną wymagałoby bardzo długiego horyzontu obserwacji i liczby pacjentów – modelowanie długookresowej skuteczności leczenia w oparciu o zmniejszenie ubytku gęstości tkanki płucnej, jest zatem uzasadnione i nie stanowi istotnego ograniczenia analizy.

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności, koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z dodania ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy do najlepszego leczenia objawowego wynosi [REDACTED] z perspektywy płatnika i [REDACTED]

[REDACTED] Podstawowa wartość ICUR może być jednak przeszacowana, gdyż ograniczone dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby wymusiły przyjęcie szeregu konserwatywnych założeń w modelu. Przykładowo, nie odnaleziono oszacowań użyteczności stanów zdrowia zależnie od tempa utraty gęstości tkanki płucnej, w związku z czym w modelu przyjęto konserwatywnie jednakowe użyteczności w stanach braku, wolnej i szybkiej utraty tkanki płucnej. Biorąc pod uwagę istotny wpływ stosowania produktu Respreeza® na spowolnienie tempa utraty gęstości płuc, przyjęte założenie najprawdopodobniej prowadziło do niedoszacowania efektu zdrowotnego i w konsekwencji – przeszacowania wartości ICUR. Ilościowa ocena wpływu przyjętych założeń na wynik podstawowy jest jednak trudna ze względu na brak dostatecznych danych dotyczących naturalnej historii choroby.

Analiza wrażliwości potwierdziła stabilność wyników analizy podstawowej – [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]

Ocenę ekonomiczną produktu Respreeza® przeprowadzono w oparciu o skonstruowany *de novo* model farmakoekonomiczny. Na podstawie oceny naturalnej historii choroby oraz wyników skuteczności klinicznej leku Respreeza® uznano, że struktura kohortowego modelu Markowa będzie najbardziej odpowiednia do modelowania progresji AATD. Przejścia między stanami zdrowotnymi zależnymi od tempa utraty gęstości tkanki płucnej określono w oparciu o wyniki badania *RAPID* (fazy randomizowanej oraz przedłużonej). Przejścia pomiędzy stanami FEV1% modelowano na podstawie danych z dużego rejestru brytyjskiego, gdyż ze względu na powolne tempo naturalnej progresji FEV1, wykorzystanie w tym celu badania *RAPID* nie było zasadne. Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z badania *RAPID* (pierwsze 4 lata leczenia produktem Respreeza®; pierwsze 2 lata w ramieniu placebo) oraz z rejestru brytyjskiego, zależnie od wartości FEV1 i utraty gęstości tkanki płucnej (śmiertelność długookresowa). Efekt kliniczny leku Respreeza® w modelu polegał na spowolnieniu tempa progresji ubytku tkanki płucnej oraz tempa progresji FEV1 poprzez odpowiednią zmianę prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowotnymi zależnymi od ww. czynników. Efekt ten prowadził pośrednio do zysku w przeżyciu całkowitym, gdyż zgodnie z wynikami badań klinicznych, ryzyko zgonu pacjentów wzrastało wraz z tempem ubytku tkanki płucnej oraz stopniem zaawansowania obturacji.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi opracowaniami, przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych dla rozważanej interwencji w bazach publikacji medycznych, w ramach którego zidentyfikowano 7 analiz opłacalności zastosowania ludzkiego inhibitora alfa₁-proteinyazy u pacjentów z ciężkim AATD, opisanych w 10 publikacjach (zob. Rozdział 4). W większości odnalezionych badań stwierdzono, że prowadzenie dożylnego leczenia zastępczego AAT w populacji chorych z rozpoznaniem ciężkiego AATD jest interwencją kosztowną, lecz jednocześnie przynoszącą znaczną korzyść kliniczną. Uzyskane wskaźniki efektywności kosztów terapii w większości analiz ekonomicznych (z wyjątkiem pracy *Gildea 2003*) kształtowały się w zakresie wartości zbliżonych do analogicznych wartości określających opłacalność innych technologii medycznych, o uznanej wartości. W pierwotnej analizie porównawczej kosztów wykazano ponadto, że zastosowanie AAT pozwala na istotną redukcję kosztów hospitalizacji.

Wśród ograniczeń interpretacyjnych niniejszego przeglądu należy wskazać fakt znacznego zróżnicowania struktury poszczególnych modeli ekonomicznych (co utrudnia porównywanie ich wyników). W najstarszym modelu *Hay 1991* efektywność kliniczną interwencji, w tym w scenariuszu podstawowym, przyjęto jako założenie arbitralne (przetestowano szeroki zakres możliwych wartości wskaźnika efektywności klinicznej ale wybór wartości najbardziej prawdopodobnej nie został uzasadniony empirycznie), ale to ograniczenie nie dotyczy już prac późniejszych, w których efekt kliniczny modelowano na podstawie dostępnych dowodów naukowych. Rozpatrując możliwość odniesienia wyników opublikowanych

badan ekonomicznych do przedmiotowego problemu decyzyjnego nalezy miec na uwadze, ze wiekszosc analiz przeprowadzono z perspektywy amerykanskiego systemu opieki zdrowotnej, wykazujacego istotne roznicze w porownaniu do systemow krajow UE, w tym Polski. Ponadto w odnalezionych badaniach pod uwage brano inne preparaty AAT niz Respreeza/Zemaira. Z kolei badanie *Barros-Tizón 2012* wydaje sie wiarygodnym i aktualnym zrodlem danych o oszczednosciach zwiqzanych ze stosowaniem AAT – ocenionych bezposrednio w warunkach praktyki klinicznej jednego z krajow UE (Hiszpania), bez posrednictwa dodatkowych zalozen (badanie pierwotne, brak modelowania), badanie to jednak, ze wzgledu na brak oszacowania inkrementalnego kosztu uzyskania dodatkowej jednostki efektu, nie pozwala na ocene oplacalnosci terapii w odniesieniu do kryteriow efektywnosci kosztow.

Dodatkowo do standardowej analizy w formie kosztow-uzytecznosci, przeprowadzono rowniez wielokryterialna ocene przy wykorzystaniu modelu zaproponowanego w publikacji *MCDAs 2020*. Jako, ze niedobor AAT jest chorobq rzadka, a produkt leczniczy Respreeza® – posiadajacy status leku sierocego w ww. wskazaniu – w przypadku refundacji bylby pierwsza dostepna aktywna opcjq jej leczenia w rozważanej grupie pacjentow, wyniki tej oceny stanowiq istotny element calosciowego, kompleksowego podejscia do oceny HTA wnioskowanej technologii.

12 Wnioski koncowe

Zastosowanie produktu leczniczego Respreeza® w leczeniu pacjentow z ciezkiemi niedoborami alfa1-antytropsyny (AATD) stanowi bardziej skutecznq [REDACTED] strategie w stosunku do leczenia wylacznie objawowego (BSC). [REDACTED]

[REDACTED] Biorac pod uwage charakterystyke rozważanego problemu zdrowotnego (leczenie choroby rzadkiej), a takze istnienie znacznych niezaspokojonych potrzeb pacjentow w Polsce w rozważanej populacji docelowej (brak refundowanej aktywnej terapii), ocena efektywnosci kosztow wnioskowanej technologii wylacznie w oparciu o standardowy, sztywny próg oplacalnosci na poziomie trzykrotnosci PKB jest dalece niewystarczajaca, gdyz uwzglednia wylacznie uzytitarne podejscie wobec lekow sierocych, pomijajace istotne aspekty w procesie oceny, jak obciazenie chorobq pacjenta i jego rodziny, wplyw choroby na jakoqc zycia i niepełnosprawnosqc czy dostepnosqc alternatywnych opcji leczenia. Ponadto, obecny proces refundacyjny nie bierze rowniez pod uwage nieuniknionych ograniczen zwiqzanych z charakterystyka badan kli-

nicznych w chorobach rzadkich (m.in. ograniczona liczebność populacji, uproszczony schemat terapeutyczny, wąski zakres stosowanych dawek, krótki horyzont obserwacji uniemożliwiający wykazanie istotnego wpływu na twarde punkty końcowe).

W związku z powyższymi zastrzeżeniami, istotne uzupełnienie do CUA w ocenie produktów sierocych w chorobach rzadkich może stanowić wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), narzędzie coraz częściej stosowane w krajach które rozwinęły nowoczesne systemy refundacyjne. W ramach przeprowadzonej wielokryterialnej analizy decyzyjnej, Respreeza® uzyskała ostateczny wynik w wysokości [REDACTED] (zakres możliwych wartości to od 0% do 100%), który znajduje się powyżej zdefiniowanego progu 21,7%, co należy interpretować jako silną rekomendację refundacji wnioskowanej technologii. Warto zaznaczyć, że zgodnie z dokumentem *Polityka lekowa państwa 2018 – 2022* w ocenie leków stosowanych w chorobach rzadkich wielokryterialna analiza decyzyjna mogłaby znaleźć zastosowanie w miejsce standardowej oceny efektywności kosztów. Ponadto w ramach Plan dla Chorób Rzadkich (Załącznik do uchwały nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. (poz. 883)) wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA) przedstawiona jest jako rozwinięcie klasycznej oceny technologii medycznych (HTA) w ocenie leków, wyrobów medycznych i środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanych w chorobach rzadkich.

13 Załączniki

13.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 68. Autorzy analizy ekonomicznej.

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

13.2 Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po przeszczepieniu płuca w populacji chorych na niedobór alfa₁-antytrypsyny

Tabela 69. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po przeszczepieniu płuca w populacji chorych na niedobór alfa₁-antytrypsyny.

Źródło	Metodyka	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego			
		5 lat	10 lat	15 lat	20-25 lat
<i>Banga 2014</i>	Kraj: Stany Zjednoczone Rok: 1991-2008 r. Liczebność populacji: 45 Okres obserwacji OS: 15 lat Mediana OS: bd.	38%	17%	14%	-
<i>Burton 2005</i>	Kraj: Dania Rok: 1992-2003 r. Liczebność populacji: 86 Okres obserwacji OS: 10 lat Mediana OS: bd.	69,5%	29,5%	-	-
<i>Cassivi 2002</i>	Kraj: Stany Zjednoczone Rok: 1988-2000 r. Liczebność populacji: 86 Okres obserwacji OS: 5 lat Mediana OS: bd.	ST/BT: 60,5% BT: 69,7% ST: 23,1%			
<i>Christie 2008</i>	Kraj: międzynarodowe Rok: 1989-2007 r. Liczebność populacji: 1 509 (ST:644; BT:865) Okres obserwacji OS: 10 lat	54,02%	31,32%		

Źródło	Metodyka	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego			
		5 lat	10 lat	15 lat	20-25 lat
	Mediana OS: bd.				
<i>Christie 2011</i>	Kraj: międzynarodowe				
	Rok: 1985-2009 r.	1990-2008 r.: 56,6%	1990-2008 r.: 71,5%		
	Liczebność populacji: 1 953	1990-2009 r.: 71,5%	1990-2009 r.: 43,7%	-	-
	Okres obserwacji OS: 14 lat				
	Mediana OS: bd.				
<i>Conrad 2017</i>	Kraj: Niemcy				
	Rok: 1999-2012 r.				
	Liczebność populacji: 105 (Aug+:58; Aug-: 47)	Aug+:45% Aug-:71%	Aug+: 25% Aug-: 66%	-	-
	Okres obserwacji OS: 10 lat				
	Mediana OS: bd.				
<i>Gulack 2018</i>	Kraj: Stany Zjednoczone				
	Rok: 1990-2013 r.				
	Liczebność populacji: 1 394 (ST: 679; BT: 715)	ST: 45,7% BT: 61,8%	ST: 24,0% BT: 39%	-	-
	Okres obserwacji OS: 10 lat				
	Mediana OS: bd.				
<i>Gunes 2006</i>	Kraj: Australia (jeden ośrodek)				
	Rok: 1989-2003 r.				
	Liczebność populacji: ST: 24; BT: 32	ST: 58,03% BT: 50,98%	ST: 33,85% BT: 25,88%		
	Okres obserwacji OS: 10 lat				
	Mediana OS: bd.				
<i>POLTRANSPLANT 2019</i>	Kraj: Polska				
	Rok 1997-2018	49%	30%	-	-
	Liczebność populacji: 260				
	Okres obserwacji OS: 10 lat				
<i>Riley 2020</i>	Kraj: Stany Zjednoczone				ST/BT: 20 lat: 7%; 25 lat: 4%
	Rok: 1992-2019 r.				ST: 20 lat: 3%; 25 lat: 2%
	Liczebność populacji: 1 025	ST/BT: 56%	ST/BT: 34%	ST/BT: 19%	BT: 20 lat: 11%; 25 lat: 5%
	Okres obserwacji OS: 25 lat	ST: 47%	ST: 25%	ST: 12%	
	Mediana OS ST/BT: 6,4 lat (IQR 1,8–12,2 lat)	BT: 62%	BT: 40%	BT: 25%	
<i>Spratt 2019</i>	Kraj: Stany Zjednoczone				
	Rok: 1988-2015 r.	ST/BT: 67%	ST/BT: 46%		
	Liczebność populacji: 98 (ST: 55; BT: 43)	ST: 61% BT: 75%	ST: 40% BT: 53%	-	-
	Okres obserwacji OS: 10 lat				
	Mediana OS: bd.				

Źródło	Metodyka	Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego			
		5 lat	10 lat	15 lat	20-25 lat
<i>Stone 2015</i>	Kraj: Wielka Brytania Rok: 1996-2011 r. Liczebność populacji: 32 Okres obserwacji OS: 5 000 dni Mediana OS: 10,1 lat	52,9%	45%	-	-
<i>Tanash 2014</i>	Kraj: Szwecja Rok: 1990-2012 r. Liczebność populacji: 128 Okres obserwacji OS: 14 lat Mediana OS: 12 lat (95%CI: 9,6-13,5 lat)	75%	59%	-	-
<i>Yusen 2013</i>	Kraj: międzynarodowe Rok: 1990-2011 r. Liczebność populacji: 2 624 Okres obserwacji OS: 15 lat Mediana OS: 8,7 lat (populacja chorych którzy przeżyli co najmniej 1 rok po przeszczepie)	56,3%	34,6%	18,0%	-
<i>Yusen 2016</i>	Kraj: międzynarodowe Rok: 1990-2014 r. Liczebność populacji: 3 004 Okres obserwacji OS: 20 lat Mediana OS: 8,7 lat (populacja chorych którzy przeżyli co najmniej 1 rok po przeszczepie)	57,9%	34,8%	18,9%	7,2%

ST: przeszczep pojedynczego płuca

BT: przeszczep obydwu płuc

Aug+: terapia augmentacyjna

Aug-: brak terapii augmentacyjnej

13.3 Parametry i wykresy krzywych przeżycia całkowitego

Tabela 70. Wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) dla dopasowanych modeli parametrycznych OS.

Model / stan zdrowotny	FEV1 >50%	FEV1 30-50%			FEV1 <30%		
		Bez ubytku	Wolny ubytek	Szybki ubytek	Bez ubytku	Wolny ubytek	Szybki ubytek
Weibulla	88,756	17,818	65,074	48,995	33,695	56,473	65,013
Wykładniczy	93,683	18,313	75,920	56,781	37,491	65,360	74,477
Log-normalny	90,891	17,855	67,083	50,295	34,099	58,935	78,189
Uogólniony gamma	90,208	19,855	64,607	48,397	35,691	-	51,033
Gompertza	86,837	17,829	64,112	48,651	33,998	56,240	53,378
Log-logistyczny	89,297	17,937	66,967	50,687	33,877	58,336	71,948

Respreeza®

w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy

Tabela 71. Parametry dopasowanych krzywych OS – Weibulla i Gompertza – w stanach zdrowotnych zależnych od FEV1 i ubytku tkanki płucnej.

Stan zdrowotny	Parametr kształtu (γ)	Parametr skali (λ)
Model Weibulla		
FEV1 \geq 50% (niezależnie od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej)	2,570	15,565
FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej	3,644	11,621
FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej	3,300	9,210
FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej	2,985	7,965
Model Gompertza		
FEV1 \geq 50% (niezależnie od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej)	0,398	0,003
FEV1 < 50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej	0,479	0,002
FEV1 < 50%, powolny ubytek gęstości tkanki płucnej	0,473	0,006
FEV1 < 50%, szybki ubytek gęstości tkanki płucnej	0,429	0,013

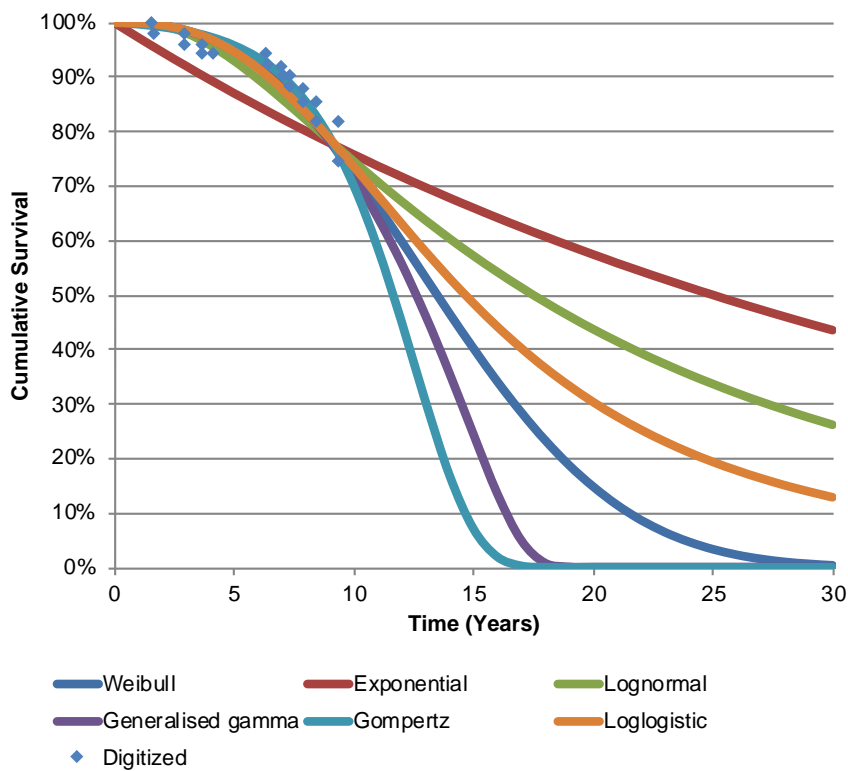
Cykliczne (roczne) prawdopodobieństwo zgonu w cyklu t modelu obliczano jako:

$$p_{zgon} = 1 - \frac{S(t)}{S(t-1)},$$

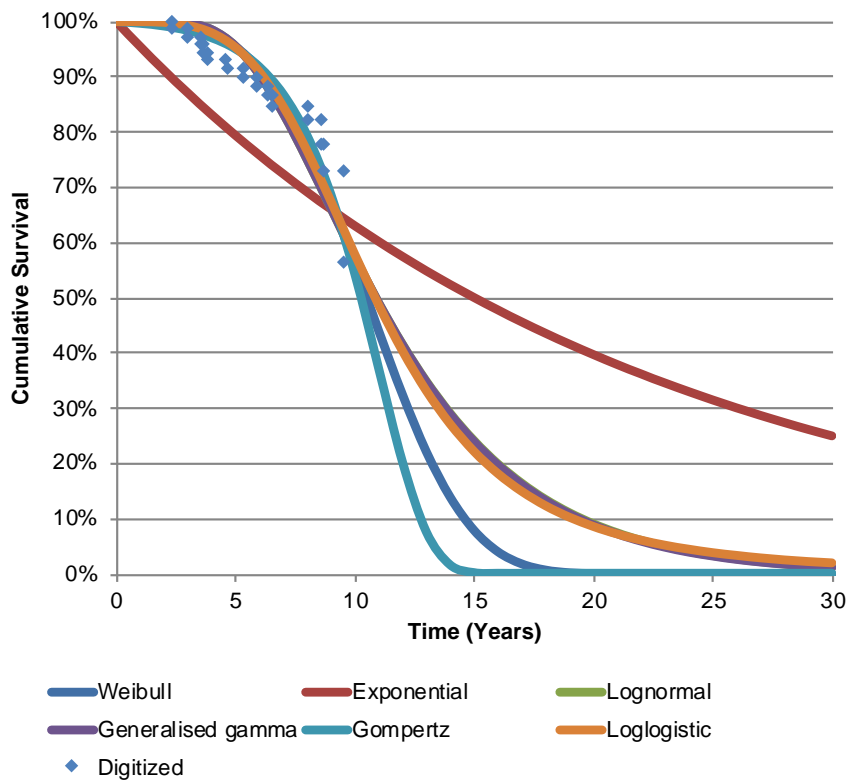
gdzie $S(t)$ oznacza skumulowaną proporcję chorych dożywających czasu t , obliczaną – w zależności od przyjętego rozkładu czasu przeżycia – za pomocą formuł:

- $S(t) = e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^\gamma}$ dla rozkładu Weibulla
- $S(t) = e^{-\frac{\lambda}{r}(e^{rt}-1)}$ dla rozkładu Gompertza,

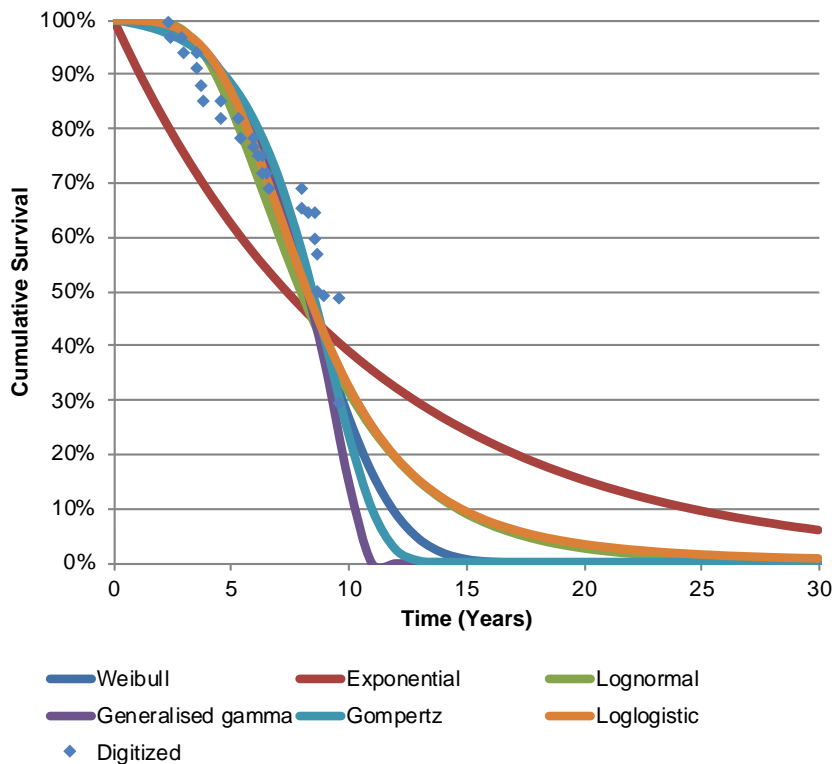
przy czym γ i λ są odpowiednio parametrami: kształtu i skali.

Wykres 14. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 \geq 50%.

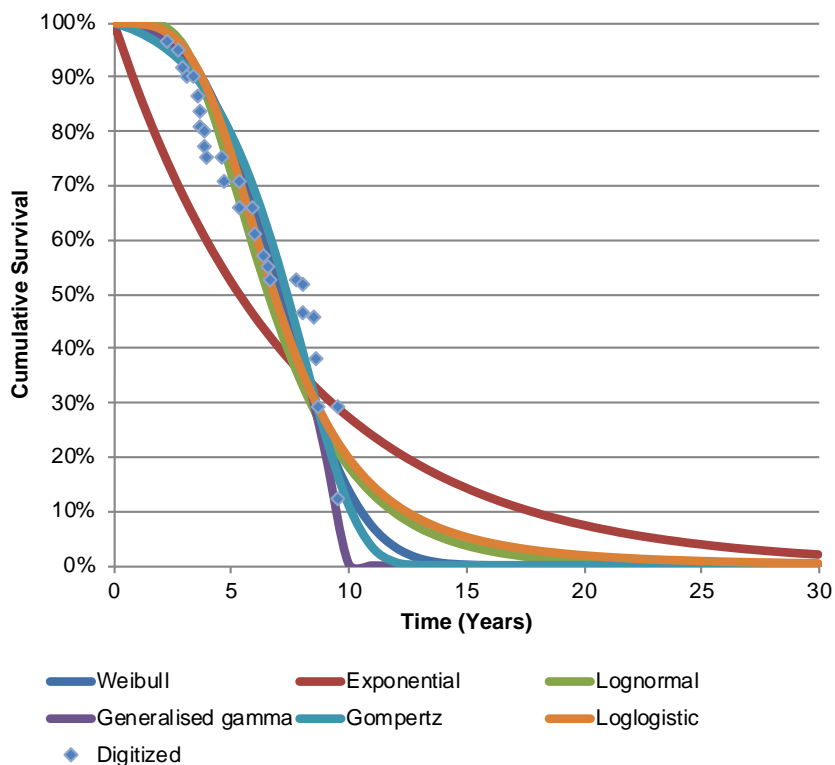
Wykres 15. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 30-50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej.



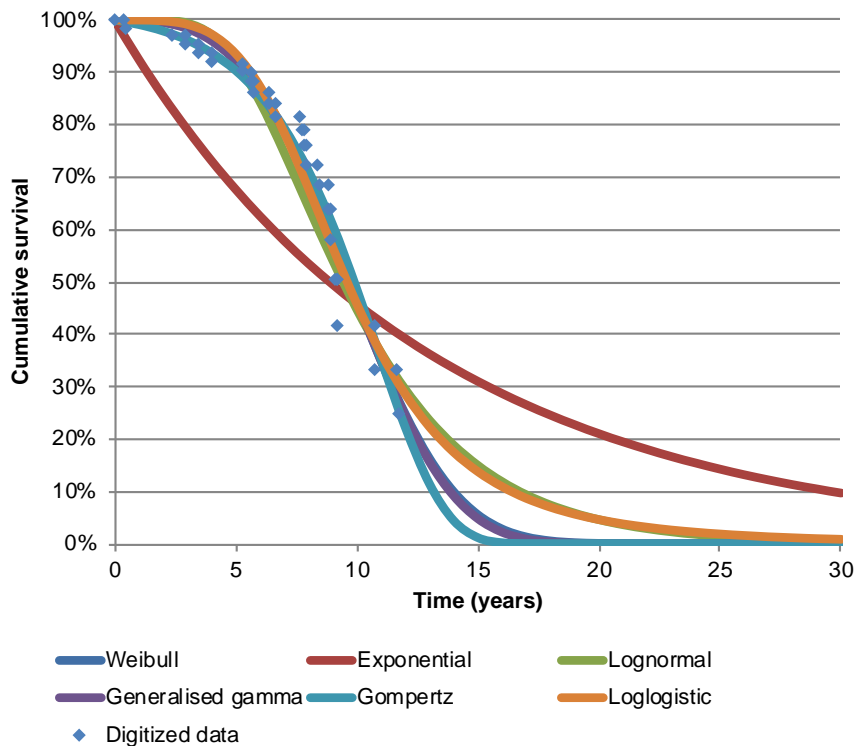
Wykres 16. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 30-50%, z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej.



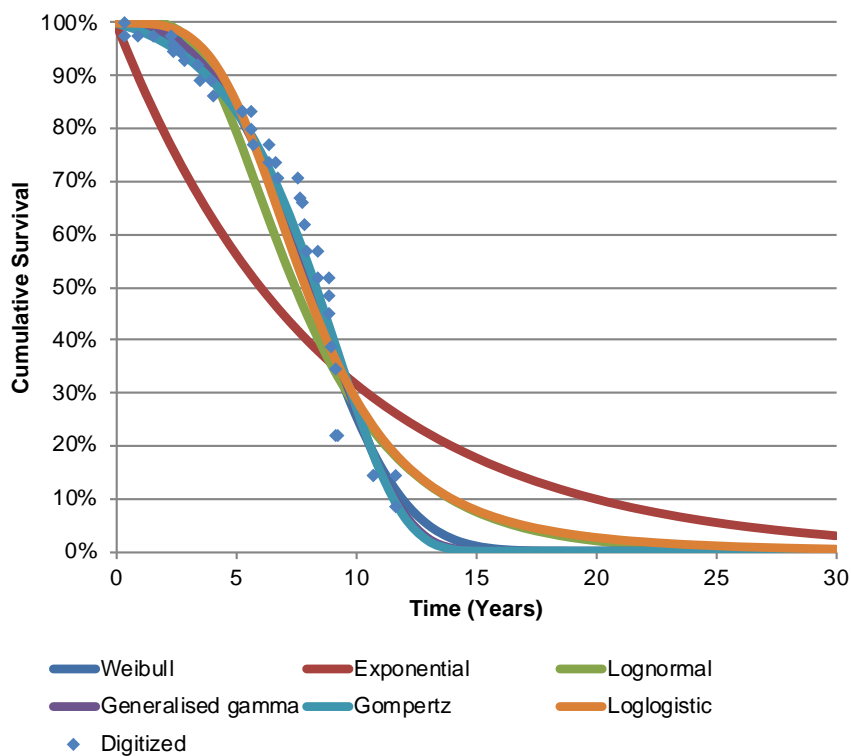
Wykres 17. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 30-50%, z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej.



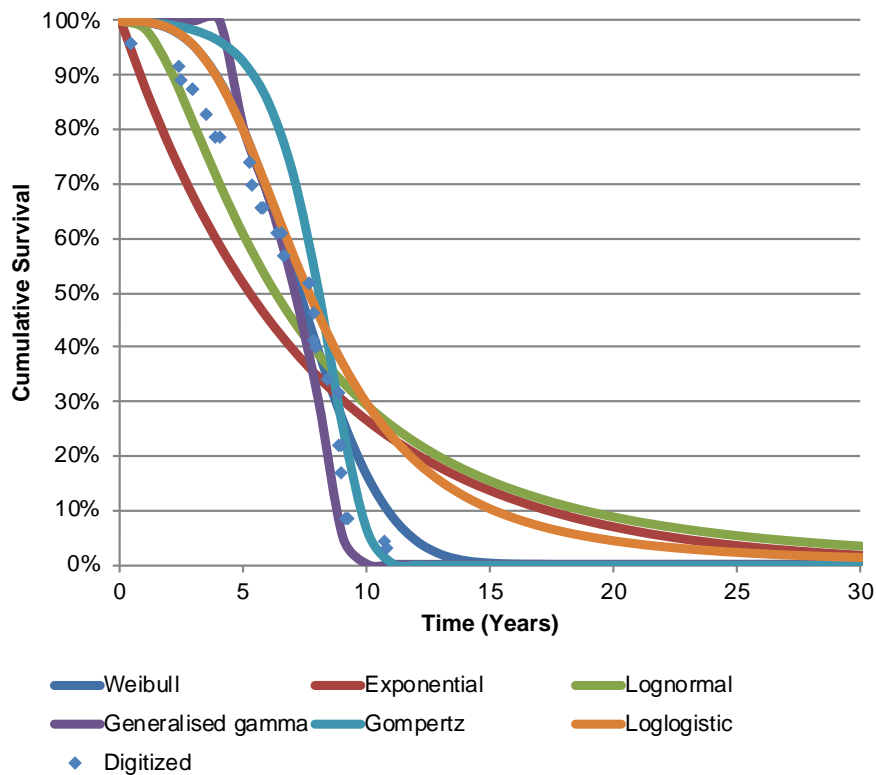
Wykres 18. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 < 30%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej.



Wykres 19. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 < 30%, z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej.



Wykres 20. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 < 30%, z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej.



13.4 Kalkulacja rozkładu masy ciała i liczby zużytych fiolek produktu Respreeza

Tabela 72. Kalkulacja rozkładu masy ciała i liczby zużytych fiolek produktu Respreeza.

dawka z wa- stage [mg]	min mc [kg]	max mc [kg]	% w danej kate- gorii mc	Liczba opakowań / podanie			Liczba opakowań (ważona % w kate- gorii masy ciała)		
				1000 mg	4000 mg	5000 mg	1000 mg	4000 mg	5000 mg
■	■	■	■	■			■	■	■
■	■	■	■	■			■	■	■
■	■	■	■	■			■	■	■
■	■	■	■		■		■	■	■
■	■	■	■			■	■	■	■
■	■	■	■	■			■	■	■
■	■	■	■	■			■	■	■
■	■	■	■	■			■	■	■
■	■	■	■		■		■	■	■
■	■	■	■			■	■	■	■
■	■	■	■			■	■	■	■
■	■	■	■	■			■	■	■
■	■	■	■	■			■	■	■

dawka z wa- stage [mg]	min mc [kg]	max mc [kg]	% w danej kate- gorii mc	Liczba opakowań / podanie			Liczba opakowań (ważona % w kate- gorii masy ciała)			
				1000 mg	4000 mg	5000 mg	1000 mg	4000 mg	5000 mg	
■	■	■	■		■		■	■	■	
		■						■	■	■
		■						■		

13.5 Ceny badań diagnostycznych

Tabela 73. Koszt badania tomografii komputerowej (NFZ 182/2019).

kod zakresu świadczeń	zakresy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych	kod świadczenia	wykaz świadczeń w ramach zakresu	wartość punktowa świadczenia
02.7220.072.02	badania tomografii komputerowej (TK)	5.03.00.0000071	TK: innej okolicy anatomicznej ze wzmocnieniem kontrastowym	320

Tabela 74. Średni koszt badań diagnostycznych na podstawie wybranych cenników badań.

Nazwa badania	Świadczeniodawca	Wycena [zł]
stężenie A1AT	Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie	45,00
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	30,00
	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	28,00
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie	65,00
	NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim	65,00
	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	19,00
	Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie	56,00
	Średnia	44,00
Spirometria z próbą rozkurczową (test odwracalności obturacji)	Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie	90,00
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze	75,00
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	75,00
	Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie	80,00
	Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu	80,00
	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	35,00
	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	100,00
	Średnia	76,43
	Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie	100,00

Nazwa badania	Świadczeniodawca	Wycena [zł]
Dyfuzja (pojemność dyfuzyjna płuc)	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze	210,00
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	100,00
	Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie	150,00
	Lubuski Szpital Specjalistyczny Pulmonologiczno-Kardiologiczny w Torzymiu	100,00
	Średnia	132,00
Badanie anty-HAV IgM	Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie	41,00
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	45,00
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie	70,00
	NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim	70,00
	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	45,00
	Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie	67,00
	Szpital Powiatowy w Jarocinie	20,00
	Średnia	51,14
Przeciwciała anty HBs	Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie	36,00
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze	36,00
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	35,00
	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	26,00
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie	40,00
	NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim	40,00
	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	35,00
	Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie	30,00
	Szpital Powiatowy w Jarocinie	47,00
	Średnia	36,11
Przeciwciała anty HCV	Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie	40,00
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze	30,00
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	40,00
	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	29,00
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie	35,00
	NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim	35,00
	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	35,00
	Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie	40,00
Średnia	35,50	
HIV ag/Ab	Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie	40,00
	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze	35,00

Nazwa badania	Świadczeniodawca	Wycena [zł]
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	35,00
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie	30,00
	NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim	30,00
	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	44,00
	Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie	45,00
	Szpital Powiatowy w Jarocinie	51,00
	Średnia	38,75
Immunoglobuliny IgA	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Św. Rafała w Czerwonej Górze	22,00
	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	20,00
	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	25,00
	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie	43,00
	NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim	45,00
	Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	30,00
	Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie	23,00
Średnia	27,75	
Boddypletyzmografia	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	120,00
	Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki w Lublinie	150,00
	Szpital Kliniczny im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	56,00
Średnia	108,67	
Alfa1-antytrypsyna-genotypowanie	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej PIASTUN w Piastowie	400,00
	NASZA KLINIKA SP. Z O.O. w Ożarowie Mazowieckim	400,00
	Specjalistyczne Centrum Rehabilitacji VITA w Pruszkowie	199,00
	Szpital Powiatowy w Jarocinie	428,00
Średnia	356,75	

13.6 Ceny leków immunosupresyjnych

Tabela 75. Ceny leków immunosupresyjnych (MZ 21/10/2021).

Opakowanie	Ilość mg w opakowaniu	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta / opak.	Koszt za mg – NFZ + pacjent	Koszt za mg – NFZ	Koszt za mg – pacjent
Prednizon						
Encorton, tabl., 1 mg x 20 tabl	20	8,20	8,20	0,4100 zł	0,0000 zł	0,4100 zł

Opakowanie	Ilość mg w opakowaniu	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta / opak.	Koszt za mg – NFZ + pacjent	Koszt za mg – NFZ	Koszt za mg – pacjent
Encorton, tabl., 10 mg x 20 tabl.	200	20,34	11,70	0,1017 zł	0,0432 zł	0,0585 zł
Encorton, tabl., 20 mg x 20 tabl.	400	27,95	8,54	0,0699 zł	0,0485 zł	0,0214 zł
Encorton, tabl., 5 mg x 100 tabl [^]	500	29,60	5,33	0,0592 zł	0,0485 zł	0,0107 zł
Encorton, tabl., 5 mg x 20 tabl.	100	12,09	9,37	0,1209 zł	0,0272 zł	0,0937 zł
Azatiopryna						
Azathioprine VIS 50 mg, 50 tabl.	1500	18,50	5,42	0,0123 zł	0,0087 zł	0,0036 zł
Azathioprine VIS 50 mg, 30 tabl.	2500	29,02	5,09	0,0116 zł	0,0096 zł	0,0020 zł
Imuran 50 mg, 100 tabl. [^]	5000	54,26	3,56	0,0109 zł	0,0101 zł	0,0007 zł
Cyklosporyna						
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	5000,00	268,46	3,54	0,0537 zł	0,0530 zł	0,0007 zł
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	1250,00	67,13	3,30	0,0537 zł	0,0511 zł	0,0026 zł
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	2500,00	134,06	3,20	0,0536 zł	0,0523 zł	0,0013 zł
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	5000,00	268,53	3,61	0,0537 zł	0,0530 zł	0,0007 zł
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml [^]	5000,00	310,64	3,20	0,0621 zł	0,0615 zł	0,0006 zł
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	1250,00	67,13	3,30	0,0537 zł	0,0511 zł	0,0026 zł
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg [^]	2500,00	134,06	3,20	0,0536 zł	0,0523 zł	0,0013 zł
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	600,00	55,86	26,89	0,0931 zł	0,0483 zł	0,0448 zł
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	5000,00	280,98	16,06	0,0562 zł	0,0530 zł	0,0032 zł
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	5000,00	355,89	48,45	0,0712 zł	0,0615 zł	0,0097 zł
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	1250,00	76,05	12,22	0,0608 zł	0,0511 zł	0,0098 zł
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	2500,00	145,39	14,53	0,0582 zł	0,0523 zł	0,0058 zł

[^] preparat lekowy będący podstawą limitu.

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia chorych do programu lekowego (<i>Respreeza</i> [®] APD 2021) oraz do badania RCT (<i>RAPID</i>).14	14
Tabela 2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego <i>Respreeza</i> [®] (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy).18	18
Tabela 3. Kryteria wykluczenia w ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych.21	21
Tabela 4. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.21	21
Tabela 5. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Embase przez Elsevier.22	22
Tabela 6. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane.22	22
Tabela 7. Przegląd badań ekonomicznych i raportów HTA dla dożylnego leczenia zastępczego AAT.24	24
Tabela 8. Przegląd raportów z zagranicznych agencji HTA dla dożylnego leczenia zastępczego AAT29	29
Tabela 9. Cechy kliniczno-demograficzne pacjentów.40	40
Tabela 10. Początkowy rozkład kohorty modelu w stanach zdrowotnych ze względu na czynność płuc i tempo utraty gęstości tkanki płucnej.40	40
Tabela 11. Śmiertelność obserwowana w badaniu <i>RAPID</i> i fazie przedłużonej badania.41	41
Tabela 12. Roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc (analiza podstawowa).46	46
Tabela 13. Roczne prawdopodobieństwo zgonu po przeszczepieniu płuc (analiza wrażliwości).46	46
Tabela 14. Rozkład pacjentów w stanach zależnych od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej (ramię leczenia placebo, FEV1≥50%).47	47
Tabela 15. Rozkład pacjentów w stanach zależnych od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej (ramię leczenia placebo, FEV1<50%).48	48
Tabela 16. Rozkład pacjentów w stanach zależnych od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej (ramię leczenia <i>Respreeza</i> [®] , FEV1≥50%).48	48
Tabela 17. Rozkład pacjentów w stanach zależnych od tempa ubytku gęstości tkanki płucnej (ramię leczenia <i>Respreeza</i> [®] , FEV1<50%).48	48
Tabela 18. Kalkulacja prawdopodobieństw przejścia pomiędzy kolejnymi kategoriami FEV1 w ramieniu <i>Respreeza</i> .50	50
Tabela 19. Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami zależnymi od FEV1% i utratą tkanki płucnej (BSC).50	50
Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami zależnymi od FEV1% i utratą tkanki płucnej (<i>Respreeza</i> [®]).51	51
Tabela 21. Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w AATD.52	52
Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z AATD (PubMed).53	53
Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z AATD (Embase)..53	53

Tabela 24. Przegląd publikowanych badań użyteczności stanów zdrowia w przebiegu AATD.	55
Tabela 25. Użyteczności zależnie od FEV1% w rejestrze brytyjskim (<i>Ejiofor 2015</i>).	57
Tabela 26. Oszacowanie użyteczności po przeszczepieniu płuc na podst. <i>Anyanwu 2001</i>	59
Tabela 27. Użyteczności przyjęte w modelu (analiza podstawowa).	59
Tabela 28. Użyteczności przyjęte w analizie wrażliwości.	60
Tabela 29. Charakterystyka produktu leczniczego Respreeza® (1000 mg, 4000 mg, 5000 mg).	62
Tabela 30. Cena produktu Respreeza® w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych (bez RSS)	62
Tabela 31. Cena produktu Respreeza® z uwzględnieniem proponowanego RSS (PPP=PPP+P).	63
Tabela 32. Roczny koszt terapii lekiem Respreeza® (z RSS/ bez RSS; PPP=PPP+P).	64
Tabela 33. Wycena świadczenia w celu podania leku świadczeniobiorcom – inicjacja leczenia (<i>NFZ 167/2021</i>).	65
Tabela 34. Wycena świadczenia w celu wydania leku świadczeniobiorcom – kontynuacja leczenia (<i>NFZ 167/2021</i>).	66
Tabela 35. Kalkulacja rocznego ryczałtu za diagnostykę w programie.	68
Tabela 36. Koszty leczenia rozedmy płuc (PPP, PPP+P).	69
Tabela 37. Koszt jednostkowy procedury przeszczepienia płuc (<i>NFZ 55/2021</i>).	70
Tabela 38. Średni koszt przeszczepienia płuc – pierwszy rok (<i>Poltransplant 2019, Poltransplant 2020, NFZ 55/2021</i>)	70
Tabela 39. Dawkowanie leków immunosupresyjnych przyjęte w analizie.	71
Tabela 40. Koszt za 1 mg leków immunosupresyjnych (<i>MZ 21/10/2021</i>).	71
Tabela 41. Roczny koszt farmakoterapii immunosupresyjnej (PPP, PPP+P).	72
Tabela 42. Koszt bronchoskopii (<i>NFZ 129/2021</i>).	72
Tabela 43. Koszt wizyty kontrolnej bez bronchoskopii (<i>NFZ 129/2021</i>).	72
Tabela 44. Koszt wizyty kontrolnej po przeszczepieniu płuc przyjęty w analizie.	73
Tabela 45. Roczny koszt leczenia pacjenta po przeszczepieniu płuca (PPP).	73
Tabela 46. Koszty jednostkowe przyjęte w analizie ekonomicznej.	74
Tabela 47. Zestawienie wyników przeżycia w modelu ekonomicznym vs wyniki empiryczne z rejestrów pacjentów z AATD (fenotyp PiZZ).	76
Tabela 48. Zestawienie wartości parametrów modelu przyjętych w analizie podstawowej.	77
Tabela 49. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia AATD (PPP).	79
Tabela 50. Zestawienie kosztów porównywanych strategii leczenia AATD (PPP+P).	80
Tabela 51. Zestawienie wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia AATD.	80
Tabela 52. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (analiza podstawowa; PPP).	81
Tabela 53. Wyniki analizy kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (analiza podstawowa; PPP+P).	82
Tabela 54. Wyniki analizy kosztów-efektywności: Respreeza® vs BSC (PPP).	83
Tabela 55. Wyniki analizy kosztów-efektywności: Respreeza® vs BSC (PPP+P).	84
Tabela 56. Wyniki analizy progowej ceny zbytu netto produktu Respreeza®.	84
Tabela 57. Wielokryterialna analiza decyzyjna dla terapii Respreeza.	86

Tabela 58. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.....	88
Tabela 59. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.	91
Tabela 60. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (PPP); wariant bez uwzględnienia RSS.	94
Tabela 61. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (PPP+P); wariant z uwzględnieniem RSS. ..	98
Tabela 62. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności: Respreeza® vs BSC (PPP+P); wariant bez uwzględnienia RSS.	101
Tabela 63. Rozkłady prawdopodobieństw założone w probabilistycznej analizie wrażliwości.	106
Tabela 64. Wyniki PSA: Respreeza® vs BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.....	109
Tabela 65. Wyniki PSA: Respreeza® vs BSC (PPP); wariant bez uwzględnienia RSS.	111
Tabela 66. Wyniki PSA: Respreeza® vs BSC (PPP+P); wariant z uwzględnieniem RSS.	113
Tabela 67. Wyniki PSA: Respreeza® vs BSC (PPP+P); wariant bez uwzględnienia RSS.....	115
Tabela 68. Autorzy analizy ekonomicznej.	124
Tabela 69. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po przeszczepieniu płuca w populacji chorych na niedobór alfa ₁ -antytrypsyny.....	124
Tabela 70. Wartości kryterium informacyjnego Akaike (AIC) dla dopasowanych modeli parametrycznych OS.....	126
Tabela 71. Parametry dopasowanych krzywych OS – Weibulla i Gompertza – w stanach zdrowotnych zależnych od FEV1 i ubytku tkanki płucnej.....	127
Tabela 72. Kalkulacja rozkadu masy ciała i liczby zużytych fiolek produktu Respreeza.	131
Tabela 73. Koszt badania tomografii komputerowej (NFZ 182/2019).	132
Tabela 74. Średni koszt badań diagnostycznych na podstawie wybranych cenników badań.....	132
Tabela 75. Ceny leków immunosupresyjnych (MZ 21/10/2021).	134

Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ludzkiego inhibitora alfa1-antytriosyny.	23
Wykres 2. Struktura modelu ekonomicznego leczenia AATD (model Markowa).	36
Wykres 3. Związek między tempem utraty tkanki płucnej oraz przeżyciem chorych z: a) FEV1 < 30%, b) FEV1 30-50%, c) FEV1 ≥ 50%.	42
Wykres 4. Krzywe przeżycia całkowitego wykorzystane w modelu ekonomicznym.	45
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania badań użyteczności.	54
Wykres 6. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.	110
Wykres 7. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.	111
Wykres 8. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP); wariant bez uwzględnienia RSS.	112
Wykres 9. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP); wariant z uwzględnieniem RSS.	113
Wykres 10. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP+P); wariant z uwzględnieniem RSS.	114
Wykres 11. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP+P); wariant z uwzględnieniem RSS.	115
Wykres 12. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP+P); wariant bez uwzględnienia RSS.	116
Wykres 13. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności ludzkiego inhibitora alfa1-proteinyazy względem BSC (PPP+P); wariant bez uwzględnienia RSS.	117
Wykres 14. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 ≥ 50%.	128
Wykres 15. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 30-50%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej.	128
Wykres 16. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 30-50%, z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej.	129
Wykres 17. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 30-50%, z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej.	129
Wykres 18. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 < 30%, bez ubytku gęstości tkanki płucnej.	130
Wykres 19. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 < 30%, z powolnym ubytkiem gęstości tkanki płucnej.	130
Wykres 20. Krzywe parametryczne OS dla FEV1 < 30%, z szybkim ubytkiem gęstości tkanki płucnej.	131

Piśmiennictwo

- AATD RSG 1998** Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):49-59.
- AE Prolastin 2017** MAHTA Sp. z o.o. Prolastin® (ludzki inhibitor alfa1-proteinazy) w długotrwałym leczeniu wspomagającym u dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy i obturacją dróg oddechowych (FEV1 35-60%) oraz na podstawie klinicznej oceny stanu chorego – analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. Warszawa, 26 kwietnia 2017 r.
Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-m2-2017/855-materialy-2017/4912-042-2017-z.c>
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- Alkins 2000** Alkins SA, O'Malley P. Should health-care systems pay for replacement therapy in patients with alpha(1)-antitrypsin deficiency? A critical review and cost-effectiveness analysis. *Chest.* 2000 Mar;117(3):875-80.
- Anyanwu 2001** Anyanwu, A. C., McGuire, A., Rogers, C. A., & Murday, A. J. (2001). Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*, 56(3), 218–222. <https://doi.org/10.1136/thorax.56.3.218>
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- ATS/ERS 2003** American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J. Respir Crit Care Med.*, 2003, 1: 818-900.
- AWA Prolastin 2017** Prolastin, inhibitor alfa1-proteinazy, 1000 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka zawierająca 1000 mg proszku oraz 1 fiolka zawierająca 40 ml rozpuszczalnika, EAN 5909990048090 w ramach programu lekowego: "Leczenie substytucyjne dorosłych chorych z niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy oraz rozedmą płuc (ICD-10 E88.0). Analiza weryfikacyjna.
Dostęp on-line: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-m2-2017/855-materialy-2017/4912-042-2017-z.c>
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- AWMSG 2016** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0217 – February 2017. Human alpha1-proteinase inhibitor (Respreeza®) 1,000 mg, powder and solvent for solution for infusion. Dostępne online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/human-alpha1-proteinase-inhibitor-respreeza/>.
Data ostatniego dostępu: 22 października 2021
- AWMSG 2017** All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 0217 – February 2017. Human alpha1-proteinase inhibitor (Respreeza®) 1,000 mg, powder and solvent for solution for infusion. Dostępne online pod adresem: <https://awmsg.nhs.wales/files/appraisals-asar-far/final-recommendation-human-alpha1-proteinase-inhibitor-respreeza-47/> Data ostatniego dostępu: 09.09.2021
- Banga 2014** Banga A, Gildea T, Rajeswaran J, Rokadia H, Blackstone EH, Stoller JK. The natural history of lung function after lung transplantation for α (1)-antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2014;190(3):274–281.

- Barros-Tizón 2012** Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT; Investigators of the rEXA study group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012 Apr;6(2):67-78.
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical RAPID Making 2002*; 22(4): 290-308.
- Burton 2005** Burton CM, Milman N, Carlsen J, Arendrup H, Eliassen K, Andersen CB, Iversen M, Copenhagen National Lung Transplant Group. The Copenhagen National Lung Transplant Group: survival after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005;24(11):1834–1843.
- Cassivi 2002** Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, Cooper JD, Patterson GA. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2002;74(5):1663–1669; discussion 1669-1670.
- Chambers 2019** Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Khush KK, Meiser B, Potena L, Rosano JW, Toll AE, Singh TP, Sadavarte A, Zuckermann A, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct;38(10):1042-1055. doi: 10.1016/j.healun.2019.08.001. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31548030; PMCID: PMC6816340.
- Chapman 2009** Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD 2009*; 6: 177-84.
- Chapman 2015** Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, Sandhaus RA, Seersholm N, Stocks JM, Stoel BC, Huang L, Yao Z, Edelman JM, McElvaney NG; RAPID Trial Study Group. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jul 25;386(9991):360-8.
- ChPL Equoral** EQUORAL - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/Equoral_25_50_100_kapsulki.pdf.
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- ChPL Imuran** Imuran - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
Dostęp on-line: http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Imuran_tabl_powl_50_mg_2778.pdf
http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Imuran_tabl_powl_50_mg_2778.pdf
Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- Christie 2008** Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Taylor DO, Kucheryavaya AY, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report--2008. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2008;27(9):957–969.
- Christie 2011** Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2011;30(10):1104–1122.
- Conrad 2017** Conrad A, Janciauskiene S, Köhnlein T, Fuge J, Ivanyi P, Tudorache I, Gottlieb J, Welte T, Fuehner T. Impact of alpha 1-antitrypsin deficiency and prior augmentation therapy on patients' survival after lung transplantation. *The European Respiratory Journal*. 2017;50(3).

- Durlik 2011** Durlik M, Rowiński W. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Warszawa 2011.
- Ejiofor 2015** Ejiofor SI, Stockley RA. Health status measurements in alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD). *European Respiratory Journal* 46 (suppl 59).
- Gildea 2003** Gildea TR, Shermock KM, Singer ME, Stoller JK. Cost-effectiveness analysis of augmentation therapy for severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 15;167(10):1387-92.
- Green 2016** Green CE, Parr DG, Edgar RG, Stockley RA, Turner AM. Lung density associates with survival in alpha 1 antitrypsin deficient patients. *Respir Med*. 2016 Mar;112:81-7.
- Groen 2004** Groen H, van der Bij W, Koëter GH, TenVergert EM. Cost-effectiveness of lung transplantation in relation to type of end-stage pulmonary disease. *Am J Transplant*. 2004 Jul;4(7):1155-62.
- Gulack 2018** Gulack BC, Mulvihill MS, Ganapathi AM, Speicher PJ, Chery G, Snyder LD, Davis RD, Hartwig MG. Survival after lung transplantation in recipients with alpha-1-antitrypsin deficiency compared to other forms of chronic obstructive pulmonary disease: a national cohort study. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2018;31(1):45–55.
- Gunes 2006** Güneş A, Aboyoun CL, Morton JM, Plit M, Malouf MA, Glanville AR. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease at St Vincent's Hospital. *Internal Medicine Journal*. 2006;36(1):5–11.
- GUS 28/10/2021** Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). Dostęp online: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html>
- GUS CPI 2020** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp on-line: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/> Data ostatniego dostępu: 15 października 2021 r.
- Guyot 2012** Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9.
- Hay 1991** Hay JW, Robin ED. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Public Health*. 1991 Apr;81(4):427-33.
- IZWOZ 2016** Nowe podejścia do oceny i finansowania terapii stosowanych w chorobach rzadkich w krajach UE i na świecie. Uczelnia Łazarskiego, Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Warszawa 2016. ISBN: 978-83-64054-50-1.
Dostęp online: https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/Choroby_rzadkie.pdf
- Kaczor 2012** Kaczor MP, Sanak M, Szczeklik A. Wytyczne rozpoznania i leczenia niedoborów a1-antytrypsyny (inhibitora proteaz 1) w świetle stanowiska American Thoracic Society i European Respiratory Society. *Medycyna Praktyczna – Pneumologia*; 2012: 2: 3-28.
- Karl 2017** Karl FM, Holle R, Bals R, Greulich T, Jörres RA, Karch A, Koch A, Karrasch S, Leidl R, Schulz H, Vogelmeier C, Wacker ME. Costs and health-related quality of life in Alpha-1-Antitrypsin Deficient COPD patients. *Respir Res* 2017; 18(1)
- Manca 2014** Manca S, Rodriguez E, Huerta A, Torres M, Lazaro L, Curi S, Pirina P, Miravittles M. Usefulness of the CAT, Lcopd, EQ-5D and COPDSS scales in understanding the impact of lung disease in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2014 Sep;11(5):480-8.

- MCDA 2020** Wielokryterialna analiza decyzyjna (MDCA, Multi-Criteria Decision Analysis) w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich. Warszawa 2020.
- Mittler 2012** Mittler B. Brown K. Yusen R.D. Impact of lung transplantation in the us lung allocation score system on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease
Journal of Heart and Lung Transplantation (2012) 31:4 SUPPL. 1 (S27).
- MZ 08/01/2021** 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 21/10/2021** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
- NCPE 2016** National Centre ofr Pharmacoeconomics. Human alpha1-proteinase inhibitor. Summary. Dostępne online pod adresem: http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/02/NCPE-website-summary_Final.pdf. Data ostatniego dostępu: 20 lipca 2021
- NCPE 2017** National Centre ofr Pharmacoeconomics. Human alpha1-proteinase inhibitor. Summary. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncpe.ie/drugs/human-alpha1-proteinase-inhibitor-respreeza/>
Data ostatniego dostępu: 22 października 2021
- NFZ 129/2021** Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ z dnia 09-07-2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 167/2021** Zarządzenie Nr 167/2021/DGL 12-10-2021 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe.
- NFZ 182/2019** Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ z dnia 31-12-2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 55/2021** Zarządzenie Nr 55/2021/DSOZ z dnia 31-03-2021 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NICE 2018** National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update). Dostępne online pod adresem:
<https://www.nice.org.uk/guidance/GID-HST10017/documents/committee-papers>
Data ostatniego dostępu: 22 października 2021
- NICE DSU TSD14** Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>
- Poltransplant 2019** Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant - Biuletyn Informacyjny, nr 2 (28), lipiec 2019; ISSN 1428-0825.
- Poltransplant 2020** Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji Poltransplant. Poltransplant - Biuletyn Informacyjny, nr 1 (29), 2020; ISSN 1428-0825.
- PTChP 2010** Chorostowska-Wynimko J, Niżankowska-Mogilnicka E, Bakuła A, Górecka D, Kalus M, Kuca P, Roszkowski-Śliż K, Sanak M, Socha P, Śliwiński P. Zasady postępowania diagnostycznego i opieki nad chorymi z wrodzonym niedoborem alfa1 antytrypsyny, Pneumol. Alergol. Pol. 2010, 78(5): 348-355.

- Ranes 2005** Raney J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005 Apr;26(2):154-66.
- Respreeza® APD 2021** [redacted]. Respreeza® w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2021.
- Respreeza® AKL 2021** [redacted]. Respreeza® w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków 2020.
- Respreeza® APD 2021** [redacted]. Respreeza® w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0, Kraków 2020.
- Respreeza® BIA 2021** [redacted]. Respreeza® w leczeniu podtrzymującym u dorosłych z potwierdzonym ciężkim niedoborem inhibitora alfa1-proteinazy. Analiza wpływu na budżet płatnika. Aestimo, Kraków 2021.
- Riley 2020** Riley L, Lascano J. Clinical outcomes and survival following lung transplantation in patients with Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respiratory Medicine.* 2020;172:106145.
- Sclar 2012** Sclar DA, Evans MA, Robison LM, Skaer TL. α 1-Proteinase inhibitor (human) in the treatment of hereditary emphysema secondary to α 1-antitrypsin deficiency: number and costs of years of life gained. *Clin Drug Investig.* 2012 May 1;32(5):353-60.
- Seersholm 1995** Seersholm N, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Feb;151(2 Pt 1):369-73.
- Seersholm 1997** Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J.* 1997 Oct;10(10):2260-3.
- Shermock 2005** Shermock KM, Gildea TR, Singer M, Stoller JK. Cost-effectiveness of population screening for alpha-1 antitrypsin deficiency: a decision analysis. *COPD.* 2005 Dec;2(4):411-8.
- Sieluk 2017** Sieluk J, Levy J, Sandhaus R, Silverman H, Mullins C. Medical costs of alpha-1 antitrypsin deficiency: Evidence from real-world claims data. *Chest* 2017; 152(4):A595
- Sieluk 2019** Sieluk J, Levy J, Sandhaus RA, Silverman H, Holm KE, Mullins CD. Costs of medical care among augmentation therapy users and non-users with alpha-1 antitrypsin deficiency in the United States. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6(1):6-16
- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium. Human alpha-1 proteinase inhibitor (Respreeza). Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/human-alpha-1-proteinase-inhibitor-respreeza-fullsubmission-115716/>
Data ostatniego dostępu: 22 października 2021
- Spratt 2019** Spratt JR, Brown RZ, Rudser K, Goswami U, Hertz MI, Patil J, Cich I, Shumway SJ, Loor G. Greater survival despite increased complication rates following lung transplant for alpha-1-antitrypsin deficiency compared to chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease.* 2019;11(4):1130–1144.
- Stockley 2014** Stockley R, Turner A, Pillai A. Decline in lung function in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and airflow obstruction. *European Respiratory Journal* 2014, 44(Suppl 58).
- Stoller 2004** Stoller JK, Aboussouan LS. alpha1-Antitrypsin deficiency 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax.* 2004 Aug;59(8):708-12.
- Stone 2015** Stone HM, Edgar RG, Thompson RD, Stockley RA. Lung Transplantation in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency. *COPD.* 2016;13(2):146–152.

- Tanash 2010** Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Piitulainen E. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PIZZ). *Respir Res.* 2010 Apr 26;11:44.
- Tanash 2014** Tanash HA, Riise GC, Ekström MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Ann Thorac Surg.* 2014 Dec;98(6):1930-5.
- Torres 2012** Torres M, Barros JC and the Spanish Group of Investigators for the Rexa Study. Reduction Of Exacerbations And Hospitalization-Derived Costs In Alpha 1 Antitrypsin Deficient Patients Treated With Alpha 1 Antitrypsin Augmentation Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 185;2012:A4349.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Wacker 2017** Wacker ME, Karl FM, Holle R, Bals R, Greulich T, Jorres RA, Karch A, Karrasch S, Koch A, Leidl R, Schulz H, Vogelmeier C. Costs and health-related quality of life in COPD patients with α -1-antitrypsin deficiency: Results of the COSYCONET cohort. *Eur Respir J* 2017; 50
- Yusen 2013** Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Lund LH, Rahmel AO, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation.* 2013;32(10):965–978.
- Yusen 2016** Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2016 Oct;35(10):1170-1184. doi: 10.1016/j.healun.2016.09.001. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27772669..