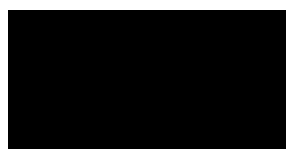




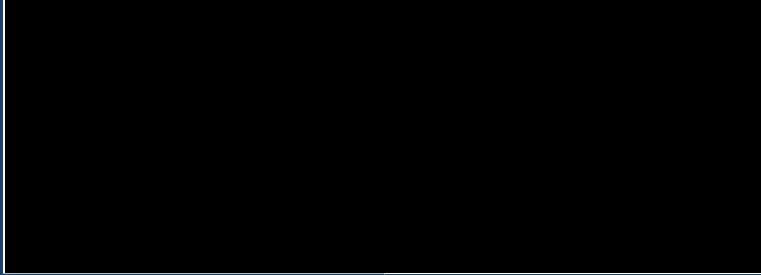
Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, maj 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
		
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU.....	4
STRESZCZENIE.....	5
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	10
2. PROBLEM DECYZYJNY	10
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	11
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	13
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	14
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	17
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	22
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	22
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	23
3.3. HORYZONT CZASOWY.....	23
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	24
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	26
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	41
3.7. DYSKONTOWANIE	54
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	54
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	57
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	62
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	62
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	64
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	72
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	72
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	72
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	72
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	74
7. Dyskusja	74
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	76
9. BIBLIOGRAFIA	77
10. SPIS TABEL	82
11. SPIS RYSUNKÓW	83
12. ANEKS.....	84
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	84
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	89
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	97
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	103

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>Best supportive care</i> ; Najlepsza terapia wspomagająca
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CESD	ang. <i>Cholesteryl Ester Storage Disease</i> ; Choroba spichrzania estrów cholesterolu
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
ERT	ang. <i>Enzyme replacement therapy</i> ; Enzymatyczna terapia zastępcza
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
LAL-D	ang. <i>Lysosomal acid lipase Deficiency</i> ; Niedobór lizosomalnej kwaśnej lipazy
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Standardów Zdrowotnych i Klinicznych
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
SA	Sebelipaza alfa
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WD	ang. <i>Wolman Disease</i> ; Choroba Wolmana

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *Lysosomal acid lipase Deficiency*; LAL-D), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (P). Z uwagi na stopień intensyfikacji opieki medycznej oraz tempo progresji choroby w opracowaniu uwzględniono dwie populacje chorych: pacjentów z wczesną postacią LAL-D manifestującą się w wieku niemowlęcym, do ukończenia 6 miesiąca życia (choroba Wolmana, ang. *Wolman Disease*, WD) oraz pacjentów z późną postacią LAL-D manifestującą się w późniejszym okresie (choroba spichrzania estrów cholesterolu; ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease*; CESD);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa, SA) w dawkach uwzględnionych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego [57] (WD: 3 mg/kg m.c. raz w tygodniu z intensyfikacją dawki do poziomu 5 mg/kg m.c. raz w tygodniu u 50% pacjentów po 1 miesiącu terapii; CESD: 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie z możliwością intensyfikacji dawki do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie u 16,7% zgodnie z wynikami badania ARISE) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów najlepszego dostępnego leczenia (BSC, ang. *Best Available Therapy*), tj. schematu nieuwzględniającego leczenia przyczynowego z wykorzystaniem sebelipazy alfa, obejmującego standardową opiekę medyczną dostępną dla pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie tempa progresji zmian chorobowych wątroby i związanych z nimi konsekwencji w postaci wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy), konieczności transplantacji wątroby i przedwczesnego zgonu. Dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności świadczą o wpływie wnioskowanej technologii na punkty końcowe będące surogatami [41]. Niemniej jednak charakter analizowanego schorzenia (rzadkie, dotyczące kilkunastu do kilkudziesięciu chorych w Polsce [122]) oraz charakter wnioskowanej technologii (dostarczenie do organizmu brakującego enzymu, którego aktywność została potwierdzona poprawą parametrów funkcji i aktywności wątroby) pozwala przypuszczać, że efekty wnioskowanej technologii przełożą się na twarde punkty końcowe. Dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (np. przedłużenie życia pacjentów z szybko postępującą chorobą, tj. choroba Wolmana, określone w ramach porównania z historyczną kohortą pacjentów [78]) oraz często występujący przedwczesny zgon wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (długość życia pacjentów z CESD wynosząca między 30 a 40 lat [77]) pozwala wiarygodnie przypuszczać, że efektem wnioskowanej technologii wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (CESD) będzie przedłużenie życia, aczkolwiek o krótszy okres niż ma to miejsce w przypadku pacjentów z chorobą Wolmana (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu

całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak refundowanego komparatora [56] oraz obecność randomizowanego badania klinicznego dla porównania wnioskowanej technologii z placebo [41].

oraz proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*, RSS)

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (brak alternatywy terapeutycznej dla wnioskowanej technologii; brak refundacji jakiegokolwiek leku wśród pacjentów z analizowanej populacji). Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. Różnica pomiędzy tymi wariantami dotyczyła kosztu sebelipazy alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu. Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie średniego kosztu leków szpitalnych w Polsce w 2023 roku [86] oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece.

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Tym samym zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania sebelipazy alfa. W opracowaniu uwzględniono najlepsze dostępne leczenie (BSC) jako komparator.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy, co również jest zgodne z uprzednio zaakceptowanym przez AOTMiT podejściem do rozważanego problemu decyzyjnego [56].

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie 6 lat w przypadku wczesnej postaci LAL-D oraz 90 lat w przypadku oceny późnej postaci LAL-D (do końca 100 roku życia przez standardowego pacjenta z CESD), zgodnie z uprzednio zaakceptowanym przez AOTMiT podejściem do rozważanego problemu decyzyjnego [56].

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

W opracowaniu zaadaptowano modele Wnioskodawcy przygotowane na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i w Kanadzie. Modele zostały dostosowane do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe). W niniejszym opracowaniu uwzględniono modele zmodyfikowane w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wcześniejsze wnioski refundacyjne oraz najnowsze dane kliniczne dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego.

Wykorzystano strukturę i założenia modeli zgodne ze wszystkimi zidentyfikowanymi analizami ekonomicznymi dla rozważanego problemu decyzyjnego [56], [60], [62], [63], [73], [74].

Analizę kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych informacji na temat postępowania i kosztów opieki nad pacjentami z LAL-D w Polsce i na świecie. Z uwagi na ograniczoną ilość informacji w tym zakresie analizę kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu uprzednio zaakceptowanych przez AOTMiT założeń [56], wykorzystując m.in. informacje na temat kosztów opieki na pacjentem z wirusowym zapaleniem wątroby w Polsce [49] oraz założenia analizy kosztów z modeli centralnych opartych na danych brytyjskich. Mając na uwadze niepewność oszacowań kosztów w analizie wrażliwości testowano ich wysokość w bardzo szerokim zakresie ($\pm 100\%$, czyli od pominięcia kosztu do uwzględnienia jego dwukrotnie wyższej wartości lub do poziomu zgodnego z alternatywnym sposobem oszacowania danego kosztu przy wykorzystaniu innych założeń i/lub innych źródeł danych).

Mając na uwadze brak informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji, w opracowaniu uwzględniono informacje dotyczące wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [120] oraz dostępne dane dotyczące wag użyteczności pacjentów z chorobami wątroby o innych przyczynach niż LAL-D – wykorzystano źródła danych uwzględnione w innych analizach ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego [56], [60], [62], [63], [73], [74].

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w dożywotnym horyzoncie czasowym (CESD) lub 6-letnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021).

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

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) wiąże się z:

- przedłużeniem dalszego oczekiwanego przeżycia całkowitego pacjentów z wczesną postacią LAL-D o około 4,16 roku w horyzoncie czasowym 6 lat, co stanowi około 15-krotne przedłużenie życia chorego w zakładanym horyzoncie czasowym (4,46 roku w grupie SA vs 0,30 roku w grupie BSC);
- przedłużeniem dalszego oczekiwanego przeżycia całkowitego pacjentów z późną postacią LAL-D o około 38,37 roku w horyzoncie czasowym 90 lat, co stanowi około 2,4-krotne przedłużenie życia chorego w zakładanym horyzoncie czasowym (65,94 roku w grupie SA vs 27,57 roku w grupie BSC); oraz przedłużeniem mediany wieku wystąpienia zgonu pacjenta z późną postacią LAL-D z poziomu 33,5 roku w grupie BSC (między 30 a 40 lat wg [77]) do około 79,5 roku w grupie pacjentów stosujących wnioskowaną technologię.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w leczeniu LAL-D jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem komparatora o 3,65 roku (wczesna LAL-D; horyzont 6 lat) lub 9,68 roku (późna LAL-D; horyzont 90 lat);

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

- 3 966 628 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) w populacji pacjentów z wczesną LAL-D i przy pominięciu RSS;

- 6 304 519 PLN za dodatkowy QALY w populacji pacjentów z późną LAL-D i przy pominięciu RSS.

Wszystkie przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności były wyższe od przyjętego progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku enzymatycznych terapii zastępczych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Przeprowadzono ogółem 42 scenariuszy analizy wrażliwości w przypadku wczesnej LAL-D oraz 44 scenariusze analizy wrażliwości w przypadku późnej LAL-D. Nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (co najmniej $\pm 10\%$ wartości analizy podstawowej) miały założenia dotyczące:

- w populacji pacjentów z wczesną LAL-D: odsetka pacjentów zwiększających dawkę leku lub odsetka pacjentów stosujących dawkę 5 mg/kg m.c. po zwiększeniu dawki leku; długości horyzontu czasowego analizy; dolnej wartości wskaźnika *compliance*; uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części fiołki wnioskowanej technologii;
- w populacji pacjentów z późną LAL-D: zależnej od wieku masy ciała pacjenta z LAL-D; wartości prawdopodobieństw przejść do zaawansowanej choroby wątroby; wartości średniego wskaźnika progresji chorób wątroby; wieku pacjenta w punkcie początkowym modelowania; wysokości stóp dyskontowych; długości horyzontu czasowego; dolnej wartości wskaźnika *compliance*; wysokości średniej dawki wnioskowanej technologii.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że [redacted] niezależnie od realizacji porozumienia podziału ryzyka i uwzględnionej populacji chorych.

Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności dla wnioskowanej technologii (m.in. brak możliwości przeprowadzenia w pełni wiarygodnego randomizowanego porównania wnioskowanej technologii z BSC przy uwzględnieniu twardych punktów końcowych ze względów etycznych jak i również praktycznych – takie badanie w populacji pacjentów z późną LAL-D musiałyby trwać nawet kilkadziesiąt lat; por. rozdział 2.4.) i ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z LAL-D umożliwiających wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z LAL-D, koszt analizowanych stanów klinicznych), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą występującego w Polsce u kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów [122].

Niemniej jednak ww. ograniczenia dotyczą wszystkich innych zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego dotyczącego stosowania leku niemającego alternatywy terapeutycznej w rzadkim wskazaniu [56], [60], [62], [63], [73], [74].

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa w leczeniu LAL-D [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierocego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i wartości parametrów przyjętych na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu LAL-D pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Stosowanie jedyne zarejestrowanego leku w leczeniu LAL-D (sebelipazy alfa) powodowało co najmniej kilkukrotne przedłużenie życia pacjenta z LAL-D, istotnie znosząc ryzyko przedwczesnego zgonu wśród tych pacjentów.

Zaobserwowano, że leczenie sebelipazą alfa pacjentów z wczesną postacią LAL-D co najmniej 15-krotnie przedłuża dalsze oczekiwane przeżycie tych pacjentów (długość życia określona na poziomie 4,46 roku w grupie SA vs 0,30 roku w grupie BSC w horyzoncie czasowym 6 lat), co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [41]. Określono, że stosowanie sebelipazy alfa wśród pacjentów z późną postacią LAL-D powoduje znaczną redukcję tempa progresji zmian chorobowych wątroby, co przekłada się na obniżenie ryzyka wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) i związaną z nimi koniecznością przeprowadzenia przeszczepu wątroby i/lub wystąpienia przedwczesnego zgonu (długość dalszego życia wynosząca 65,94 roku w grupie SA vs 27,57 roku w grupie BSC w horyzoncie czasowym 90 lat).

Refundacja wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia standardowego kryterium opłacalności (inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności znacznie przekraczają próg opłacalności) stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Udostępnienie pacjentom z LAL-D sebelipazy alfa, czyli leku sierocego nieposiadającego żadnej alternatywy terapeutycznej, pozwoli na uzyskanie lepszych wyników terapii oraz poprawi satysfakcję pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

W ramach Analizy wpływu na budżet [122] ustalono, że po objęciu refundacją leczenia sebelipazą alfa wśród około 20 pacjentów (od 9 do 32 pacjentów w ramach skrajnych scenariuszy) tylko w trakcie pierwszych dwóch lat refundacji wnioskowanej technologii jej stosowanie pozwoli uniknąć około 1 zgonu (od 0,6 do 1,7).

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego.

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili pacjenci z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy (ang. *Lysosomal acid lipase Deficiency*; LAL-D), spełniający kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (P). Z uwagi na stopień intensyfikacji opieki medycznej oraz tempo progresji choroby w opracowaniu uwzględniono dwie populacje chorych: pacjentów z wczesną postacią LAL-D manifestującą się w wieku niemowlęcym, do ukończenia 6 miesiąca życia (chorobą Wolmana, ang. *Wolman Disease*, WD) oraz pacjentów z późną postacią LAL-D manifestującą się w późniejszym okresie (choroba spichrzania estrów cholesterolu; ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease*; CESD);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa; SA) w dawkach uwzględnionych w badaniach klinicznych i praktyce klinicznej, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego [57] (WD: 3 mg/kg m.c. raz w tygodniu z intensyfikacją dawki do poziomu 5 mg/kg m.c. raz w tygodniu u 50% pacjentów po 1 miesiącu terapii; CESD: 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie z możliwością intensyfikacji dawki do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie u 16,7% zgodnie z wynikami badania ARISE) (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem schematów najlepszego dostępnego leczenia (BSC, ang. *Best Available Therapy*), tj. schematu nieuwzględniającego leczenia przyczynowego z wykorzystaniem SA, obejmującego standardową opiekę medyczną dostępną dla pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (C);
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie tempa progresji zmian chorobowych wątroby i związanych z nimi konsekwencji w postaci wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy), konieczności transplantacji wątroby i przedwczesnego zgonu. Dostępne

dowody naukowe o najwyższej wiarygodności świadczą o wpływie wnioskowanej technologii na punkty końcowe będące surogatami [41]. Niemniej jednak charakter analizowanego schorzenia (rzadkie, dotyczące kilkunastu do kilkudziesięciu chorych w Polsce [122]) oraz charakter wnioskowanej technologii (dostarczenie do organizmu brakującego enzymu, którego aktywność została potwierdzona poprawą parametrów funkcji i aktywności wątroby) pozwala przypuszczać, że efekty wnioskowanej technologii przełożą się na twarde punkty końcowe. Dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (np. przedłużenie życia pacjentów z szybko postępującą chorobą, tj. WD określone w ramach porównania z historyczną kohortą pacjentów [78]) oraz często występujący przedwczesny zgon wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (długość życia pacjentów z CESD wynosząca między 30 a 40 lat [77]) pozwala wiarygodnie przypuszczać, że efektem wnioskowanej technologii wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (CESD) będzie przedłużenie życia (O);

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3]. Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak refundowanego komparatora [56] oraz obecność randomizowanego badania klinicznego dla porównania wnioskowanej technologii z placebo [41].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. Różnica pomiędzy tymi wariantami dotyczyła kosztu sebelipazy alfa stosowanej w analizowanym wskazaniu.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

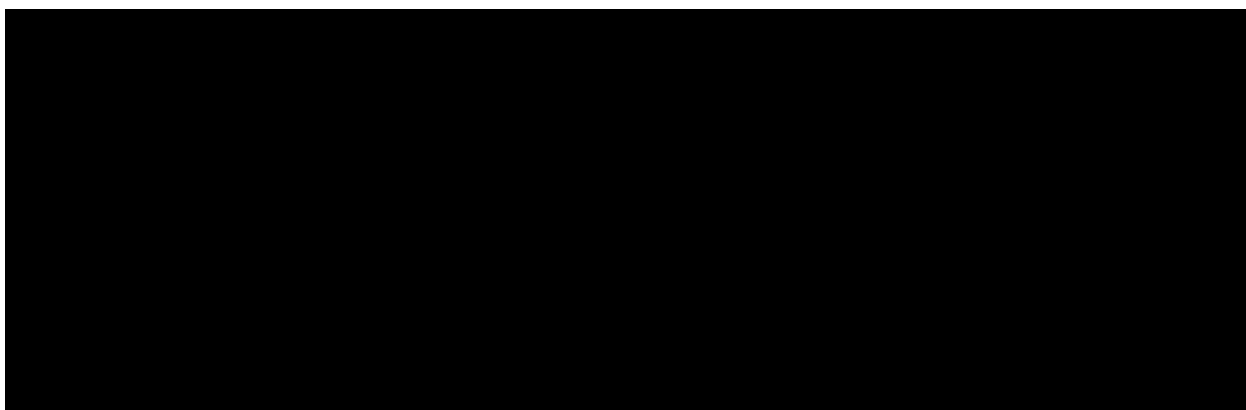
Firma AstraZeneca Pharma Poland wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kanuma® (1 fiolka 20 mg sebelipazy alfa) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiające jego stosowanie wśród pacjentów z LAL-D [37], [40].

Wnioskowana technologia zarejestrowana jest wyłącznie do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [57] i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

Uznano, że refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności. Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

Wnioskowana technologia ma status leku sierociego i nie posiada żadnej alternatywy medycznej w leczeniu pacjentów z LAL-D. W chwili obecnej nie są refundowane żadne technologie lekowe zarejestrowane do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [37].

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



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [122].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w leczeniu LAL-D niezależnie od wieku i zgodnie z kształtem proponowanego programu lekowego [40].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Tym samym zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania sebelipazy alfa. W opracowaniu uwzględniono jako komparator najlepsze dostępne leczenie (BSC) nie uwzględniające leczenia przyczynowego/zastępczego (sebelipazy alfa) [40].

Ustalono, że BSC obejmuje zintensyfikowaną opiekę medyczną mogącą obejmować stosowanie leków obniżających poziom lipidów, witaminę E, badania, konsultacje lekarskie oraz również pobyt niemowlęcia w szpitalu w przypadku wczesnej LAL-D, czy przeszczep wątroby w przypadku późnej LAL-D [40].

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

Zalecane dawkowanie wnioskowanej technologii obejmuje:

- w leczeniu wczesnej postaci LAL-D: dawkę początkową wynoszącą 1 mg/kg m.c. lub 3 mg/kg m.c. co tydzień, z eskalacją dawki w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi do 3 mg/kg m.c. co tydzień lub 5 mg/kg m.c. co tydzień;
- w leczeniu późnej postaci LAL-D: dawkę początkową wynoszącą 1 mg/kg m.c. co dwa tygodnie, z eskalacją dawki w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi do 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie [57].

W analizie podstawowej uwzględniono dawkowanie sebelipazy alfa wynoszące:

- w leczeniu wczesnej postaci LAL-D: 3 mg/kg m.c. raz w tygodniu z eskalacją dawki do poziomu 5 mg/kg m.c. raz w tygodniu u 50% pacjentów po 1 miesiącu terapii (tj. uwzględniono zintensyfikowane dawkowanie SA wynoszące 3 lub 5 mg/kg m.c. u wszystkich pacjentów);
- w leczeniu późnej postaci LAL-D: 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie z intensyfikacją dawki do poziomu 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie u 16,7%, zgodnie z wynikami badania ARISE.

Dawkowanie ustalono zgodnie z założeniami modelu centralnego opracowanego dla warunków brytyjskich przy udziale klinicystów współpracujących z autorami modelu. Uwzględniono inicjację leczenia wczesnej postaci LAL-D w dawce 3 mg/kg m.c./tydz. u wszystkich pacjentów, z eskalacją dawki po 1 miesiącu do poziomu 5 mg/kg m.c./tydz. u 50% pacjentów. Założenia te są zgodne z dostępnymi informacjami na temat stosowania sebelipazy alfa w badaniach klinicznych. Ze zbiorczych wyników

badania LAL-CL03 i LAL-CL08 wynika, że 6 z 13 pacjentów miało ustaloną dawkę na poziomie 3 mg/kg m.c./tydz. i 6 z 13 pacjentów otrzymywało dawkę końcową 5 mg/kg m.c./tydz. [79].

W przypadku pacjentów z późną postacią LAL-D uwzględniono dawkowanie na poziomie 1 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie oraz dawkę 3 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie u 16,7% zgodnie z wynikami badania ARISE.

Na podstawie dostępnych informacji z badań klinicznych oraz opinii badaczy prowadzących badania kliniczne (informacje dostępne autorom modelu centralnego) w analizie uwzględniono wskaźnik *compliance* stosowania wnioskowanej technologii. Uwzględniono, że standardowy pacjent będzie przyjmował około 96% zalecanych dawek leku (błąd standardowy wynoszący około 14%; 95% CI: 41,4% do 100%). Wskaźnik ten informuje, że standardowy pacjent z wczesną LAL-D pominie średnio około 2 podań leku w roku, a pacjent z późną LAL-D – około 1 podania w roku.

W opracowaniu uwzględniono rozliczanie wykorzystanej części fiołki wnioskowanej technologii zgodnie z zasadami realizacji programów lekowych, testując w analizie wrażliwości uwzględnienie kosztu niewykorzystanej części fiołki (zaokrągloną w górę do pełnych fiołek dawkę na jedno podanie).

W opracowaniu uwzględniono przewlekłe stosowanie wnioskowanej technologii – u wszystkich pacjentów, niezależnie od stanu klinicznego do momentu wystąpienia zgonu.

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie dla produktu leczniczego Kanuma® obejmuje stosowanie w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej (ang. *enzyme replacement therapy*, ERT) u pacjentów w każdym wieku z niedoborem kwaśnej lipazy lizosomalnej (ang. *lysosomal acid lipase*, LAL) [57].

Niniejsza analiza dotyczy pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana w ramach zarejestrowanego wskazania. Z uwagi na stopień intensyfikacji opieki medycznej, dawkowanie wnioskowanej technologii oraz tempo progresji choroby w opracowaniu uwzględniono dwie populacje chorych:

- pacjentów z wczesną postacią LAL-D manifestującą się w wieku niemowlęcym, do ukończenia 6 miesięcy życia (choroba Wolmana, ang. *Wolman Disease*, WD) oraz
- pacjentów z późną postacią LAL-D manifestującą się w późniejszym okresie (choroba spichrzania estrów cholesterolu; ang. *Cholesteryl Ester Storage Disease*; CESD).

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modeli ekonomicznych Wnioskodawcy.

W obliczeniach uwzględniono wiek początkowy pacjenta na poziomie 0 lat w przypadku wczesnej postaci LAL-D (średni wyjściowy wiek niemowląt włączonych do badań LAL-CL03 (VITAL) i LAL-CL08 wynosi 4,8 miesiąca) oraz 11 lat w przypadku późnej postaci LAL-D.

Ze względu na ograniczenia dostępnych informacji na temat uczestników badań dla wnioskowanej technologii (do badania LAL-CL06 włączono pacjentów w wieku powyżej 8 miesięcy lub starszych; do badania LAL-CL02 [ARISE] włączono pacjentów w wieku 4 lat lub starszych) średni wiek wyjściowy pacjentów z późną postacią LAL-D określono przy uwzględnieniu średniego wieku zachorowania (wystąpienia objawów) podany przez Bernsteina 2013 [75] (badanie naturalnego przebiegu choroby o najwyższej liczbie pacjentów) wynoszący 5 lat, powiększonego o okres pomiędzy średnim wiekiem zachorowania a wiekiem diagnozy (podany w pracy Burton 2015 [80]) wynoszący 6 lat.

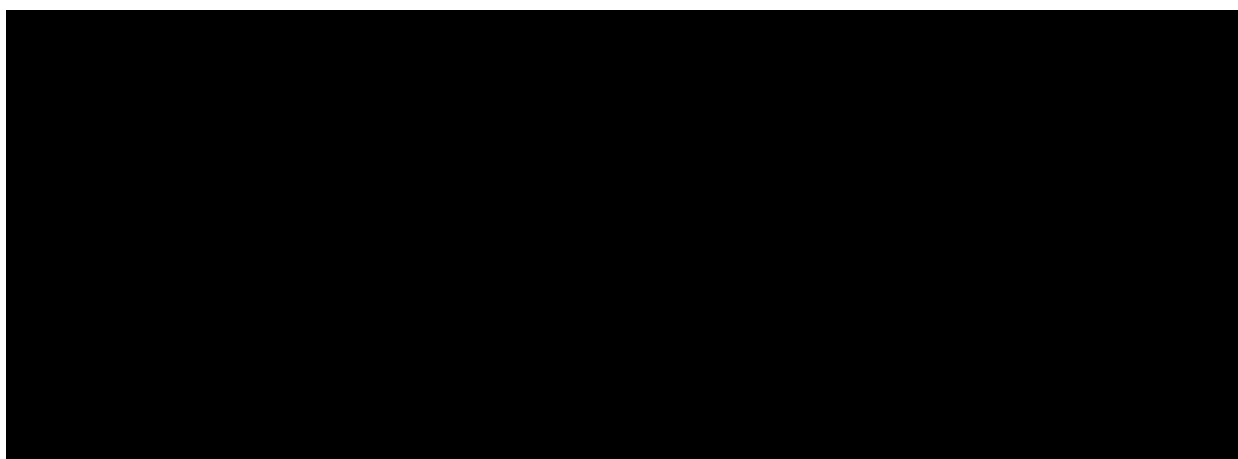
Na uwagę zasługuje fakt, że uwzględniony wiek diagnozy późnej postaci LAL-D (11 lat) i potencjalnego rozpoczęcia leczenia wnioskowaną technologią zbliżony jest do średniego wieku pacjentów włączonych do badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (LAL-CL02: 16 lat u wszystkich; 11 lat u pacjentów pediatrycznych oraz 28 lat u pacjentów dorosłych).

W analizie wrażliwości testowano wysokość średniego wieku pacjentów z późną LAL-D w arbitralnym zakresie od 5 do 60 lat.

W opracowaniu uwzględniono również odsetek pacjentów płci męskiej na poziomie tego odsetka wśród uczestników badań LAL-CL03 i LAL-CL08 (52,6%; 10/19). Zbliżony odsetek zaobserwowano również w badaniach dla pacjentów z późną LAL-D (LAL-CL02: 50%).

Na tej podstawie w analizie podstawowej uwzględniono odsetek pacjentów płci męskiej wynoszący 52,6% w obydwu populacjach chorych (wartość wykorzystana przy kalkulacji zależnej od wieku masy ciała pacjentów z LAL-D), testując w analizie wrażliwości ten parametr w zakresie od 0% do 100%.

Zależną od wieku masę ciała pacjenta z LAL-D określono z uwzględnieniem funkcji wielomianu stopnia III dopasowanego do danych pacjentów z badań LAL-CL03, LAL-CL08 i LAL-CL02 (ARISE) w wieku od 0 do 20 lat.



Średnią masę ciała wśród starszych pacjentów określono na podstawie średniej masy ciała osób z populacji generalnej Anglii w 2020 roku. Porównując średnie masy ciała pacjentów z LAL-D w wieku 13 – 15 lat względem średniej masy ciała osoby z Anglii w tym samym wieku określono, że pacjenci z LAL-D mają o 18,2% masę ciała niższą od osób z populacji generalnej. Na podstawie tej różnicy oraz średniej masy ciała osób z populacji generalnej Anglii w wieku >20 lat określono masę ciała pacjentów z LAL-D w wieku powyżej 20 lat.

Tak określone zależne od wieku wartości odnośnie masy ciała przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Zależna od wieku masa ciała pacjentów z LAL-D.

Wiek	Masa ciała, kg
0	9,9
1	9,8
2	10,5
3	12,1
4	14,3
5	17,2
6	20,6
7	24,4
8	28,6
9	32,9
10	37,3
11	41,8
12	46,1
13	50,3
14	54,2
15	57,7
16	60,6
17	63,0
18	64,8

Wiek	Masa ciała, kg
19	65,7
20	65,7
25-34 lat	65,0
35-44 lat	66,2
45-54 lat	67,6
55-64 lat	66,5
65-74 lat	65,4
75+ lat	60,5

W analizie przyjęto, że błąd standardowy każdego oszacowania wynosi 25%, co pozwoliło testować szerokie zakresy niepewności średniej masy ciała odpowiadające obserwowanemu zakresowi zmienności odnośnie masy ciała dla każdego wieku uczestników badań (średnie SE = 8,7%), jak i niepewność dopasowania wielomianu.

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

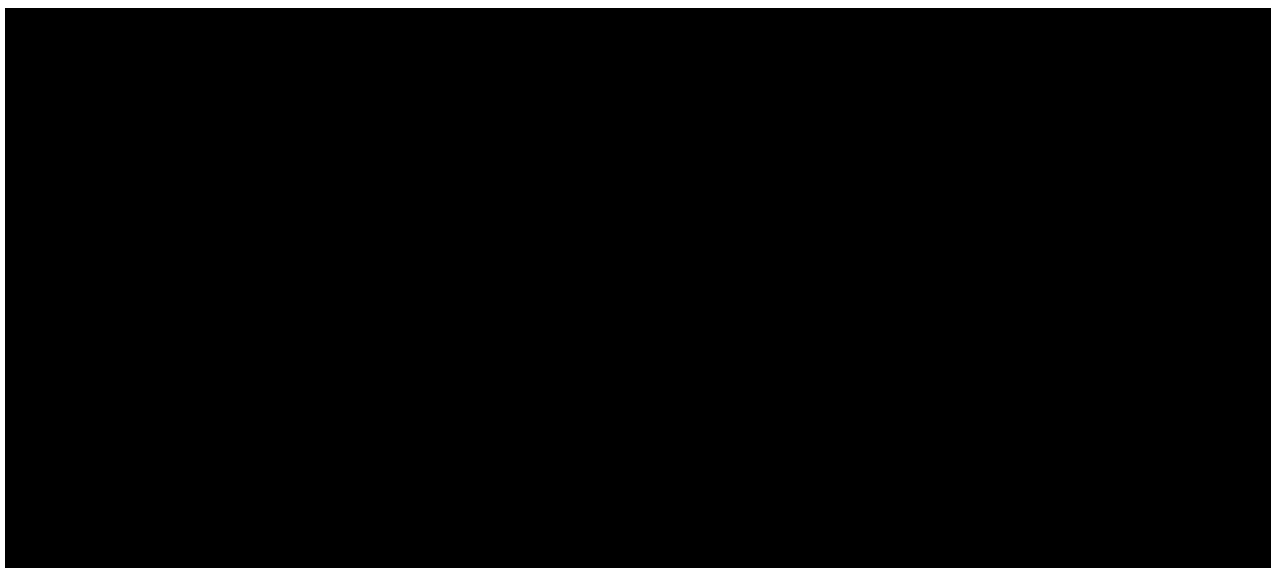
Rozważany problem decyzyjny obejmuje chorych na LAL-D. LAL-D jest niezwykle progresywną i zagrażającą życiu jednostką chorobową spowodowaną defektem genetycznym enzymu lizosomalnej kwaśnej lipazy (LAL). Niewystarczająca aktywność LAL skutkuje zaburzeniem wewnątrzkomórkowej hydrolizy estrów cholesterolu i trójglicerydów oraz zakłóceniem komórkowej homeostazy. Prowadzi to do marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym, niewydolności wątroby i do wczesnej miażdżycy.

LAL-D może występować w każdym wieku, od niemowlęctwa do dorosłości. Wczesne wystąpienie objawów LAL-D, nazywane chorobą Wolmana (WD), charakteryzuje się bardzo szybkim postępem choroby i zwykle prowadzi do zgonu chorego przed ukończeniem 6 miesiąca życia [40].

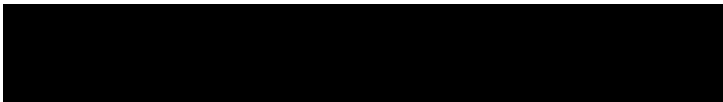
W przeciwieństwie do objawów u niemowląt, u których obserwowany jest całkowity brak aktywności enzymu LAL, wystąpienie objawów choroby u starszych pacjentów (dzieci i dorosłych) zwykle związane jest z nieznaczną, resztkową aktywnością enzymu LAL (od 1% do 12% normalnej aktywności), która spowalnia moment wystąpienia objawów i ogólne tempo progresji choroby. Pierwszymi objawami późnej postaci LAL-D (CESD) są zazwyczaj znaczna dyslipidemia w młodym wieku i dolegliwości związane z uczuciem pełności w jamie brzusznej spowodowane powiększeniem wątroby. Przedwczesny zgon pacjentów z późną postacią LAL-D jest spowodowany głównie niewydolnością wątroby i/lub chorobą miażdżycową [75]. Rak wątrobowokomórkowy może występować w przebiegu tej choroby, zazwyczaj w przypadku zaawansowanej marskości wątroby [76]. Przy braku zastosowania wnioskowanej technologii większość pacjentów z późną postacią LAL-D z reguły umiera między 30 a 40 rokiem życia [77].

Wnioskowana technologia, będąca enzymatyczną terapią zastępczą, opiera się na podawaniu ludzkiej kwaśnej lipazy lizosomalnej w infuzji dożylniej w celu zastąpienia aktywności brakującego enzymu w organizmie chorego. Efektem terapii jest normalizacja parametrów aktywności wątroby, spowolnienie progresji zmian aktywności wątroby, ale również często przywrócenie funkcji wątroby. W ramach niniejszej analizy wnioskowaną technologię porównano z BSC. Na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że porównywane opcje leczenia różnią się skutecznością kliniczną.

Dostępne dowody naukowe o najwyższej wiarygodności świadczą o wpływie wnioskowanej technologii na punkty końcowe będące surogatami. Niemniej jednak charakter analizowanego schorzenia (rzadkie, dotyczące od kilku do kilkudziesięciu chorych w Polsce [122], z ograniczoną dostępnością danych opisujących naturalny przebieg i wyniki zdrowotne pacjentów) oraz charakter wnioskowanej technologii (dostarczenie do organizmu brakującego enzymu, którego aktywność została potwierdzona poprawą parametrów funkcji i aktywności wątroby) pozwala przypuszczać, że efekty wnioskowanej technologii przełożą się na twarde punkty końcowe jak przeżycie całkowite czy wystąpienie zaawansowanych chorób wątroby, w tym zdekompensowanej marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego i konieczności przeprowadzenia przeszczepu wątroby. Świadczy o tym porównanie wyników zdrowotnych pacjentów z wczesną postacią LAL-D (tj. choroby o najszybszej progresji) z wynikami zdrowotnymi historycznej kohorty tych pacjentów niestosujących sebelipazy alfa (rysunek poniżej) [78].



Dostępne dane wskazują, że żaden z pacjentów z wczesną LAL-D nie dożył wieku 1 roku życia bez wnioskowanej technologii (badanie LAL-1-NH01); odsetek pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, którzy osiągnęli wiek roku, 2 lat i 5 lat wyniósł odpowiednio:



Przy tak znacznych różnicach w przeżyciu całkowitym, przeprowadzenie badania randomizowanego z przeżyciem całkowitym jako punktem końcowym, praktycznie skazującego niemowlęta z grupy kontrolnej na zgon, jest niezasadne z etycznego punktu widzenia.

Z drugiej strony nie ma praktycznej możliwości przeprowadzenia analogicznego badania dla pacjentów z późną postacią LAL-D. Badanie takie musiałoby trwać znacznie dłużej (co najmniej kilkanaście lat w grupie kontrolnej i co najmniej kilkadziesiąt lat w grupie wnioskowanej technologii w celu uchwycenia zgonów u co najmniej połowy uczestników) i musiałoby uwzględniać znaczną liczbę pacjentów, co z kolei wiązałoby się z trudnościami wynikającymi z włączeniem pacjentów do badania (choroba rzadka), utrzymaniem pacjentów w badaniu i zapewnieniem odpowiedniego rygoru medycznego postępowania z uczestnikami. Co więcej, badanie o tak długim planowanym okresie obserwacji wiązałoby się prawdopodobnie również z problemami natury etycznej. Przy aktualnie dostępnej wiedzy medycznej, potwierdzającej wpływ wnioskowanej technologii na aktywność wątroby i tempo progresji zmian wątrobowych u pacjentów z późną postacią LAL-D, tak długie badanie randomizowane skazywałoby część pacjentów z grupy kontrolnej na przedwczesny zgon (podobnie jak w przypadku pacjentów z wczesną postacią LAL-D).

Na uwagę zasługuje fakt, że dostępne informacje na temat skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (np. przedłużenie życia pacjentów z szybko postępującą chorobą określone w ramach porównania z historyczną kohortą pacjentów [78]) oraz często występujący przedwczesny zgon wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą (zgon między 30 a 40 rokiem życia [77]) pozwala wiarygodnie przypuszczać, że efektem wnioskowanej technologii wśród pacjentów z wolniej postępującą chorobą będzie przedłużenie życia, aczkolwiek o krótszy okres niż ma to miejsce w przypadku szybko postępującej choroby (im niższe tempo progresji choroby i tym samym niższy wpływ choroby na oczekiwane przeżycie całkowite tym niższy dodatkowy efekt wnioskowanej technologii).

Na podstawie ww. aspektów w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie tempa progresji zmian chorobowych wątroby i związanych z nimi konsekwencji w postaci wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy), konieczności transplantacji wątroby i przedwczesnego zgonu.

W przypadku wczesnej postaci LAL-D uwzględniono bezpośredni wpływ wnioskowanej technologii na przeżycie całkowite, mając na uwadze, iż przy tak szybko rozwijającej się chorobie, stany dotyczące kolejnych stopni pogarszania się aktywności wątroby praktycznie nie są możliwe do wyodrębnienia (w badaniu LAL-CL03 12-miesięczne ryzyko zgonu stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy; mediana wieku zgonu pacjenta niestosującego SA w badaniu LAL-1-NH01 wynosiła 3 miesiące; większość pacjentów niestosujących SA standardowo umiera przed ukończeniem 6 miesiąca życia w wyniku szybko postępującej choroby wątroby i zahamowania wzrostu [78]). W modelu dla pacjentów z wczesną postacią LAL-D uwzględniono także dodatkowe stany zdrowia, jednakże miały one odzwierciedlić początkową hospitalizację pacjenta po rozpoznaniu LAL-D, wykorzystanie zasobów medycznych intensywnej opieki oraz ryzyko zgonu u pacjentów, którzy nie doznają zgonu wynikającego z LAL-D. Te dodatkowe stany umożliwiły wyłącznie łatwiejsze przypisanie zużycia zasobów medycznych oraz wag użyteczności.

W opracowaniu uwzględniono porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z LAL-D analogiczne do wyników badania Vijay 2021 [79].

Uwzględniono ryzyko zgonu pacjentów z LAL-D stosujących sebelipazę alfa w okresie do 60 miesiąca życia (na podstawie danych z badania LAL-CL03 i badania LAL-CL08) oraz ryzyko zgonu osób z populacji generalnej Polski przy dalszej obserwacji (aktualne dane z badania LAL-CL03 i badania LAL-CL08 wskazują na brak zgonów spowodowanych LAL-D wśród pacjentów z wczesną LAL-D w trakcie 3 letniej obserwacji). W przypadku pacjentów niestosujących sebelipazy alfa uwzględniono przeżycie określone na podstawie danych z badania LAL-1-NH01.

W przypadku pacjentów z późną postacią LAL-D w ramach modelowania skupiono się na wątrobowych powikłaniach LAL-D, w szczególności na progresji od zwłóknienia wątroby do skompensowanej marskości wątroby (CC), zdekompensowanej marskości wątroby (DCC) i raka wątrobowokomórkowego (HCC), z możliwością przeprowadzenia przeszczepu wątroby.

Pacjenci z późną LAL-D mają podwyższone ryzyko m.in. zdarzeń sercowo-naczyniowych i żołądkowo-jelitowych. Niemniej jednak progresja zmian chorobowych wątroby jest często najbardziej widocznym i wczesnym objawem LAL-D i jest ona prawdopodobnie bardziej agresywna niż inne, częściej występujące choroby wątroby [81]. W publikacji Bernstein 2013 wykazano, że u wszystkich 135 pacjentów z LAL-D niestosujących sebelipazy alfa wystąpiła dysfunkcja i/lub niewydolność wątroby. Spośród 11 zgłoszonych zgonów 73% wynikało z niewydolności wątroby. Ponadto kilkoro dzieci w wieku od 3 do 18 lat wymagało przeszczepienia wątroby, podczas gdy u innych wystąpiło zwłóknienie wątroby o różnym nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego będące przyczyną zgonu związanego z marskością wątroby [75].

LAL-D jest chorobą genetyczną, zmiany chorobowe wątroby następują prawdopodobnie we wczesnym dzieciństwie, stąd w analizie dotyczącej późnej LAL-D uwzględniono standardowy schemat progresji zmian chorobowych wątroby analogiczny do tego przyjmowanego w chorobach wątroby wynikających z zakażenia wirusowego lub spowodowanego nadużywaniem alkoholu, ale z wcześniejszym momentem inicjalizacji tych zmian. Uważa się, że zmiany chorobowe wątroby spowodowane LAL-D mogą istotnie odbiegać od zmian wynikających z np. wirusowego zapalenia wątroby, ale różnice te obserwowane są przede wszystkim na etapach prowadzących do marskości wątroby; w przypadku zaawansowanej choroby dalsza progresja oraz leczenie powinny być bardzo zbliżone.

Dostępne informacje świadczą, że zwłóknienie wątroby jest jedyną cechą histologiczną powiązaną z długoterminowymi wynikami zdrowotnymi chorób wątroby [82], [85]. Stadium zwłóknienia zostało zidentyfikowane jako ważny czynnik prognostyczny progresji do zaawansowanych chorób wątroby [82], [85]. Na tej podstawie struktura modelu dla późnej LAL-D uwzględniała wyróżnione stadia zwłóknienia w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby (METAVIR).

Ryzyko progresji zwłóknienia wątroby obserwowane przy naturalnym przebiegu choroby określono na podstawie danych z badania LAL-CL02 (na podstawie historii medycznej pacjentów przed włączeniem do badania), badania Bernstein 2013 [75] i badania Burton 2015 [80]. Wpływ wnioskowanej technologii na ryzyko progresji zmian chorobowych wątroby (przede wszystkim bezpośrednio na kolejne stadia zwłóknienia wątroby) określono na podstawie analizy indywidualnych danych pacjentów z badań LAL-CL02 i LAL-CL06 (oceniono odsetek pacjentów zmieniających stadium zwłóknienia w trakcie leczenia sebelipazą alfa w ramach stadiów METAVIR określonych na podstawie skali Ishak).

Mając na uwadze korzystny profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41] w opracowaniu pominięto potencjalne zdarzenia niepożądane towarzyszące jej stosowaniu.

Postępowanie analogiczne do powyższego zostało uwzględnione we wszystkich opublikowanych analizach ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [56], [60], [62], [63], [73], [74].

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

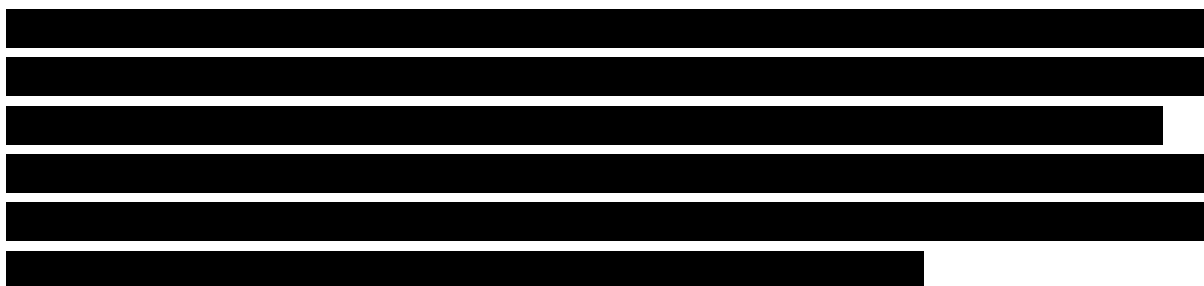
Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych, przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

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

W opracowaniu zaadaptowano modele Wnioskodawcy przygotowane na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich i w Kanadzie. Modele zostały dostosowane do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe). W niniejszym opracowaniu uwzględniono modele zmodyfikowane w oparciu o komentarze ekspertów oceniających wcześniejsze wnioski refundacyjne oraz najnowsze dane kliniczne dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego.

Wykorzystano strukturę i założenia modeli zgodne ze wszystkimi zidentyfikowanymi analizami ekonomicznymi dla rozważanego problemu decyzyjnego [56], [60], [62], [63], [73], [74].



W modelach analiz ekonomicznych znajdują się również arkusze z wynikami modeli analizy ekonomicznej, [REDACTED]

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

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

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

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

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy, co również jest zgodne z uprzednio zaakceptowanym przez AOTMiT podejściem do rozważanego problemu decyzyjnego [56].

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do zaprzestania leczenia z innych powodów (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia; horyzont adekwatny do każdego porównania obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia całkowitego i zwiększenia jakości życia, biorąc pod uwagę bezprecedensowe zwiększenie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego wśród pacjentów z wczesną LAL-D oraz poprawę parametrów aktywności wątroby u wszystkich pacjentów [41].

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie 6 lat w przypadku wczesnej postaci LAL-D oraz 90 lat w przypadku oceny późnej postaci LAL-D (do końca 100 roku życia w przypadku standardowego pacjenta z CESD), zgodnie z uprzednio zaakceptowanym przez AOTMiT podejściem do rozważanego problemu decyzyjnego [56].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od 30 do 100 lat w przypadku późnej postaci LAL-D oraz od 3 do 100 lat w przypadku wczesnej LAL-D; są to okresy, które przy uwzględnionej strukturze modeli pozwalają zaobserwować wpływ wnioskowanej technologii na przeżycie pacjentów z LAL-D.

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

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje przedłużenie przeżycia całkowitego poprzez poprawę i normalizację parametrów aktywności wątroby przekładających się na m.in. zmniejszenie ryzyka progresji zmian chorobowych wątroby (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych jak i przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021) [30], [36].

Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak refundowanego komparatora [56] oraz obecność randomizowanego badania klinicznego dla porównania wnioskowanej technologii z placebo [41]. Tym samym nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

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

W wariancie z RSS

[REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CUA”, „Tornado-CESD” i „PSA” modeli analiz ekonomicznych oraz w Aneksie).

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

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

Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Model Markowa został opracowany w programie Microsoft Excel w celu uchwycenia wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych związanych ze stosowaniem sebelipazy alfa i BSC w leczeniu pacjentów z LAL-D.

Ze względu na odmienne rokowania chorych, różne dawkowanie wnioskowanej technologii oraz istotnie różne tempo progresji choroby, w opracowaniu wykorzystano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

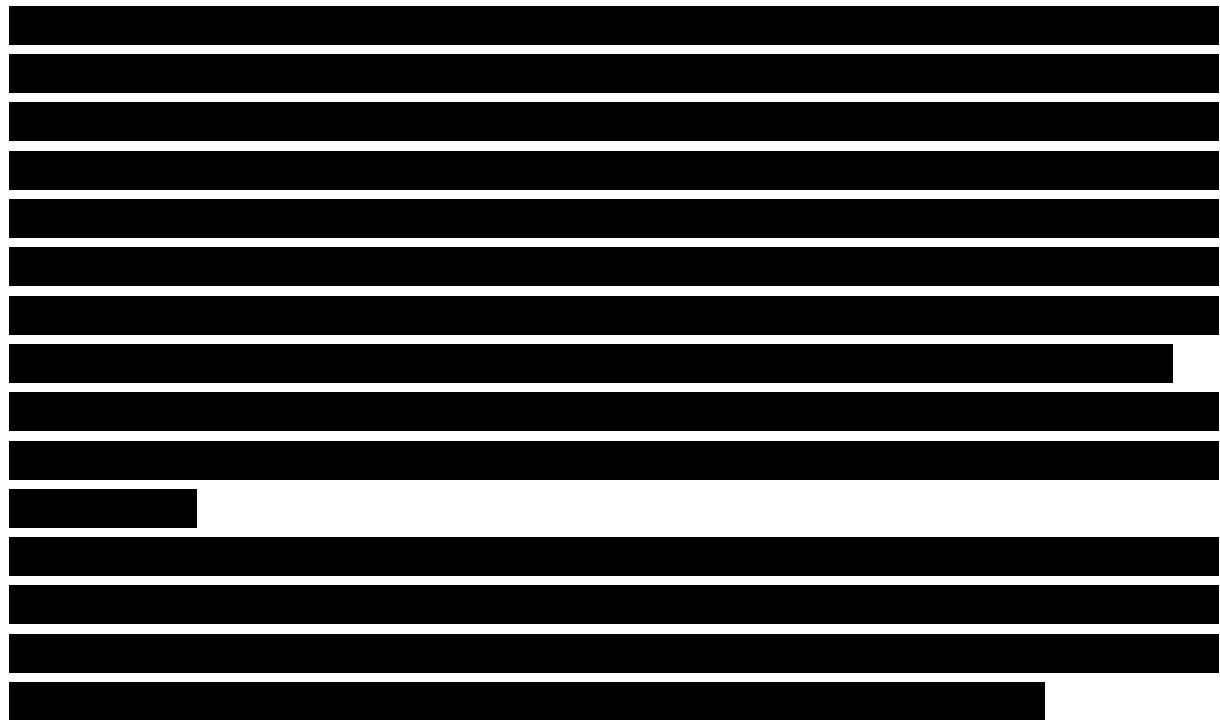
[Redacted text block]

Strukturę modelu przedstawiono poniżej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

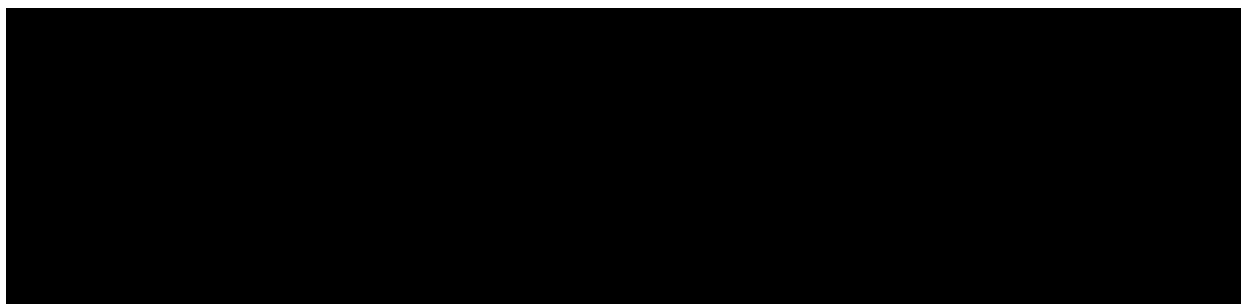
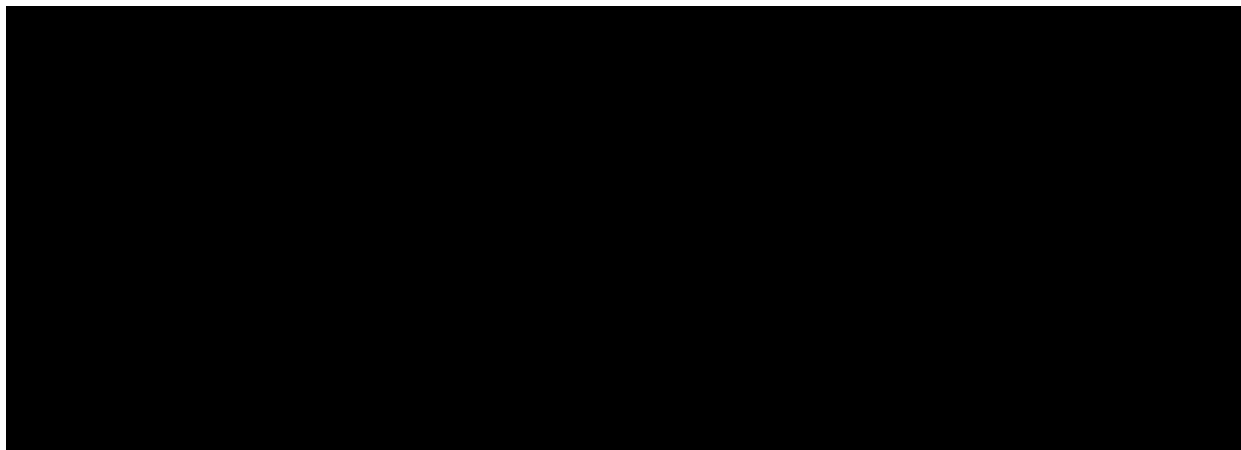
[Redacted text block]



W modelach uwzględniono cykl o długości 1 miesiąca (wczesna LAL-D) lub 1 roku (późna LAL-D).

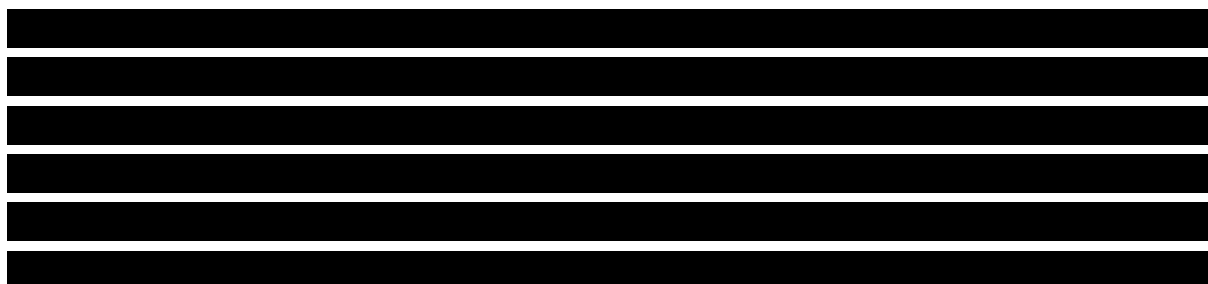
Korekta połowy cyklu została zastosowana do wszystkich kosztów i wyników zdrowotnych w modelu.

3.5.1. WCZESNA POSTAĆ LAL-D: PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI MODELU



3.5.2. PÓŻNA POSTAĆ LAL-D: PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI MODELU

3.5.2.1. PRAWDOPODOBIENSTWO WYSTĄPIENIA KOLEJNYCH STADIÓW ZWŁÓKNIENIA



[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 2. Wskaźniki progresji zwłóknienia wątroby (przejścia od F0 do F4).

	Roczny wskaźnik	N	SD	SE
LAL-CL02	■	■	■	■
Bernstein 2013 [75]	0,12	42	0,24	0,04
Burton 2015 [80]	0,26	31	0,31	0,06
Wszystkie źródła łącznie	■	■	■	■

[Redacted text block]

3.5.2.2. PRAWDOPODOBIENSTWO PROGRESJI DO ZAAWANSOWANEJ CHOROBY

[Redacted text block]

W opracowaniu uwzględniono dostępne źródła informacji dotyczące progresji choroby zaawansowanej wątroby [96]-[99]. Dostępne dane przedstawiono poniżej. W ramach analizy podstawowej uwzględniono najbardziej pełne dane pochodzące z badania [99]. W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie danych z pozostałych źródeł (tylko w zakresie dostępnych informacji).

Tabela 3. Prawdopodobieństwa przejścia do zaawansowanej choroby wątroby.

Przejścia pomiędzy stanami	Mahady 2012 [99]		Zhang 2015 [97]		Younossi 2016 [98]		Wybrane	
	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI	Średnia	95% CI
Ze stanu F3								
do DCC	0,013	(0,01, 0,11)	brak		brak			
do HCC	0,004	NR	brak		brak			
do zgonu	0,004	(0,00, 0,02)	brak		brak			
Ze stanu F4 (CCC)								
do DCC	0,063	(0,04, 0,17)	0,060	(0,04, 0,16)	0,039	(0,03, 0,05)		
do HCC	0,032	(0,01, 0,05)	0,029	(0,02, 0,08)	0,026	(0,01, 0,04)		
do zgonu	0,042	(0,02, 0,04)	0,034	(0,02, 0,05)	brak			
Ze stanu DCC								
do HCC	0,030	(0,01, 0,05)	brak		brak			
do przeszczepu	0,050	(0,05, 0,25)	0,050	(0,05, 0,25)	0,031	(0,03, 0,23)		
do zgonu	0,160	(0,15, 0,38)	0,160	(0,15, 0,38)	0,129	(0,10, 0,20)		
Ze stanu HCC								
do przeszczepu	0,200	(0,10, 0,30)	0,050	(0,05, 0,25)	0,031	(0,03, 0,23)		
do zgonu	brak		0,520	(0,47, 0,58)	0,620	(0,50, 0,70)		
Ze stanu przeszczep								
Brak zgonu (do F0)	0,880	(0,78, 0,99)	brak		brak			

Przejście ze stanu F3 do zaawansowanych stanów choroby wątroby (DCC, HCC i ZGON) modelowano tylko w jednej analizie [99]. Niemniej jednak w ramach badania [82] stwierdzono, że ryzyko przeszczepu wątroby u pacjentów w stadium F3 jest statystycznie istotnie niższe niż to ryzyko wśród pacjentów w stadium F4; co więcej nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy tym ryzykiem ze stanów F3, F1 i F2.

Podejście to jest zgodne z tym zastosowanym w pozostałych analizach [97], [98].

Analiza Mahady 2012 [99] zakładała, że pacjent z rakiem wątrobowokomórkowym otrzymuje określoną formę leczenia (przeszczep, resekcję, terapię lokoregionalną lub sorafenib) i nie uwzględniała ogólnego

ryzyka zgonu wśród tych pacjentów. W analizie Zhang 2015 [97] zastosowano zmienne prawdopodobieństwo zgonu wśród pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w pierwszym roku (0,52) oraz w kolejnych (0,068) latach terapii. W związku z brakiem możliwości wdrożenia tych wartości do modelu wykorzystano prawdopodobieństwo z publikacji Younossi 2016 [98].

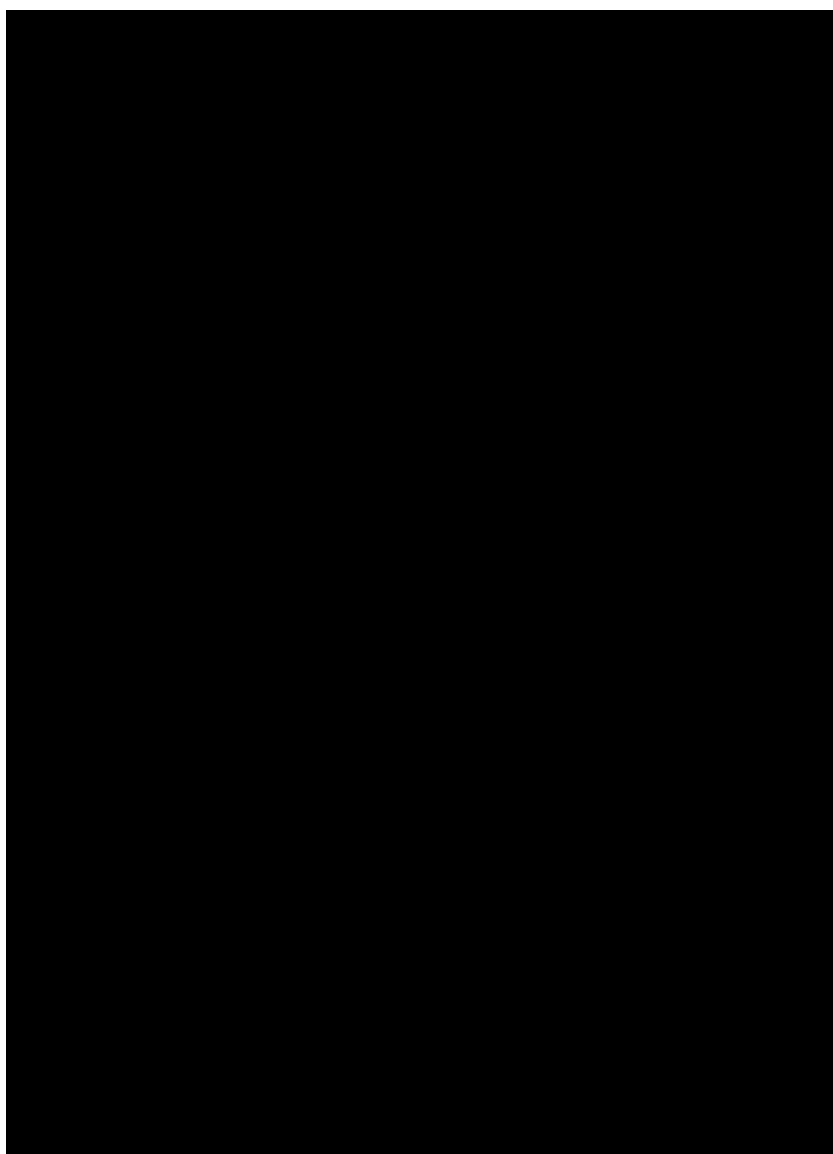
Na uwagę zasługuje, że spośród trzech analiz tylko w analizie Mahady 2012 [99] podano roczne prawdopodobieństwo przeżycia po przeszczepie wątroby, w związku z tym została ona uwzględniona w analizie.

3.5.2.3. EFEKT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

[REDACTED]

Konwersji wyniku w skali Ishak do stadiów METAVIR dokonano z uwzględnieniem algorytmu opisanego w raporcie NICE [96].

[REDACTED]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

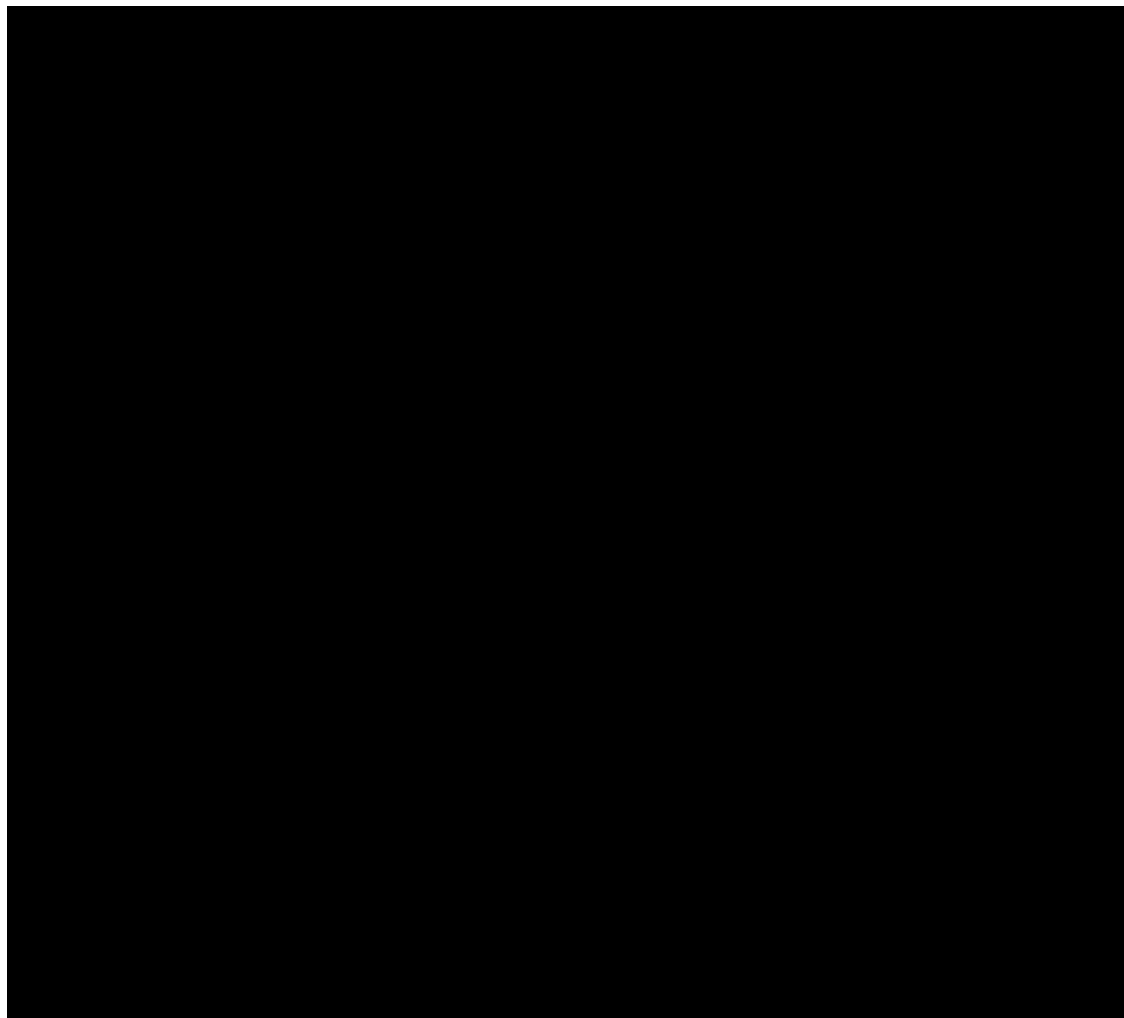
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

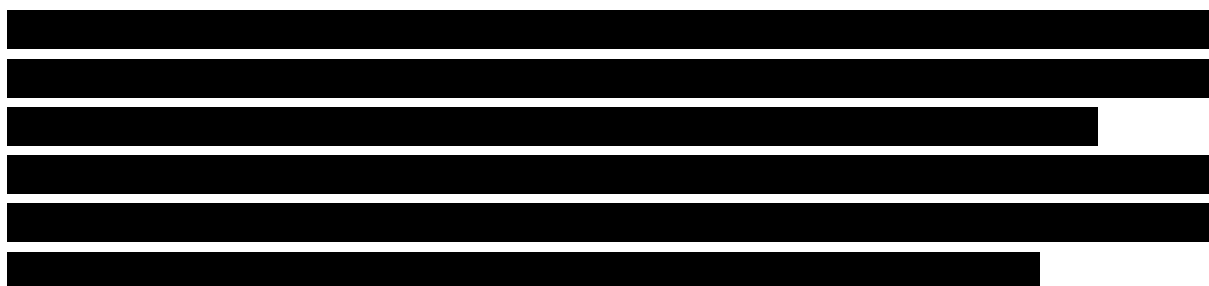
[Redacted text line]

Macierze przejść między stanami przedstawiono poniżej.



3.5.3. RYZYKO ZGONU

3.5.3.1. Wczesna postać LAL-D



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

Dopasowane modele parametryczne przeżycia przedstawiono poniżej.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



3.5.3.2. PÓŹNA POSTAĆ LAL-D

W modelu dla późnej LAL-D uwzględniono zależne od stopnia zaawansowania choroby wątroby ryzyko zgonu (tj. przejścia ze stanu marskości wątroby, raka wątrobowokomórkowego i przeszczepu wątroby do stanu zgon; por. rozdział 3.5.2.2.) oraz bazowe ryzyko zgonu, zależne od wieku i płci, które określono na poziomie ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski (por. rozdział 3.5.3.3.).

3.5.3.3. RYZYKO ZGONU OSÓB Z POPULACJI GENERALNEJ

Dane dotyczące ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski z 2022 roku [46] (szczegóły w arkuszach „Life Tables-WD” i „Background Mort. Data-CESD” modeli analizy ekonomicznej) zostały wykorzystane do oceny prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej Polski będącej w takim samym wieku oraz o takiej samej płci, jak pacjenci z analizowanej populacji.

Dane te zostały wykorzystane przy ocenie dalszego (po 5 latach) ryzyka zgonu pacjentów z wczesną postacią LAL-D oraz jako bazowe ryzyko zgonu pacjentów z późną postacią LAL-D.

3.5.4. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania badań związanych z oceną wag użyteczności pacjentów z LAL-D (por. rozdział 12.1.). W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań oceniających wagi użyteczności pacjentów z LAL-D; zidentyfikowano wyłącznie 6 rekordów dotyczących analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii, uwzględniających założenia w zakresie wag użyteczności pacjentów z LAL-D [56], [60], [62], [63], [73], [74].

3.5.4.1. WCZESNA POSTAĆ LAL-D

Model dla wczesnej postaci LAL-D uwzględniał wagi użyteczności określone na podstawie zależnych od wieku wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski [120] pomniejszonej o wpływ niektórych stanów zdrowia. W modelu udostępniono możliwość uwzględnienia wpływu wstępnej hospitalizacji pacjenta, konieczności żywienia pozajelitowego (na podstawie danych z badania [87]; uwzględniono w analizie podstawowej) czy okresu żałoby opiekuna zmarłego pacjenta (na podstawie danych z badania [88]; testowano w analizie wrażliwości).

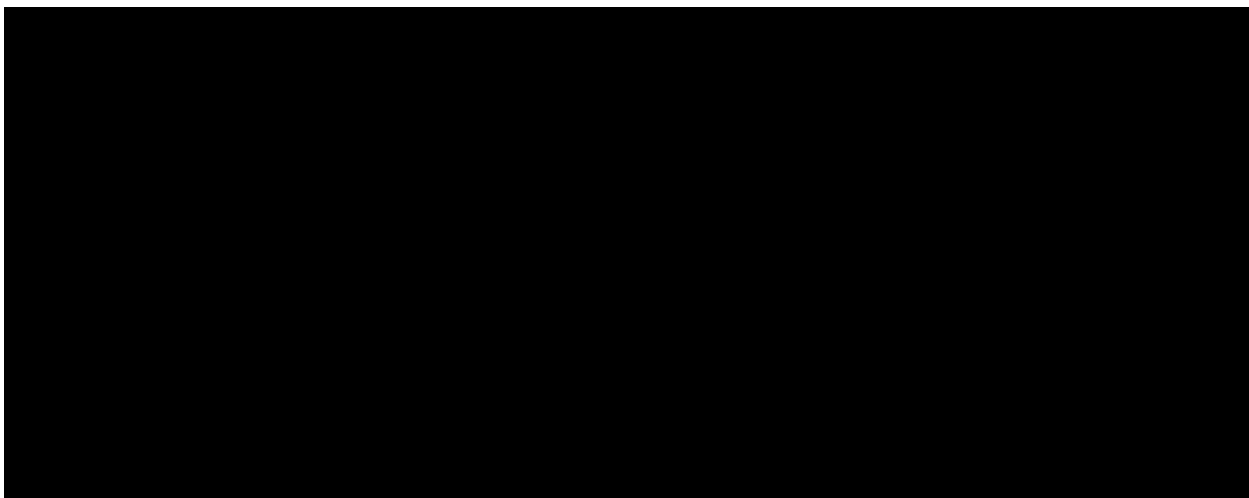
Dostępne informacje na temat wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski dotyczą osób dorosłych (tabela poniżej).

Tabela 6. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [120].

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981
25-34	0,978	0,973
35-44	0,969	0,966
45-54	0,947	0,924
55-64	0,890	0,908
65-74	0,880	0,845
75+	0,780	0,749

Przy ocenie wag użyteczności osób w wieku poniżej 18 roku życia wykorzystano dwa podejścia: ekstrakcję i interpolację ww. wag użyteczności w analizie podstawowej oraz uwzględnienie ww. wag użyteczności również wśród osób nieletnich (wartość dla grupy 18-24 lat przypisano osobą nieletnim).

Wyniki ekstrapolacji przedstawiono poniżej.



Dopasowane modele wykorzystano do oceny zależnej od wieku i płci wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski.

W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności związane z liczbą skumulowanych dni żywienia pozajelitowego na podstawie badania Ballingera 2018 [87] (badanie oceniające użyteczność żywienia pozajelitowego u pacjentów z zespołem krótkiego jelita; waga użyteczności w zależności od liczby dni żywienia pozajelitowego: 1 dzień: 0,57; 2 dni: 0,50; 3 dni: 0,45; 4 dni: 0,39; 5 dni: 0,35; 6

dni: 0,30; 7 dni: 0,26). Przyjęto, że pacjenci przyjmują żywienie pozajelitowe w fazie początkowej hospitalizacji (przez 3,22 miesiąca lub 98 dni), czyli uwzględniono wagę użyteczności na poziomie 0,26 (najwyższą wartość użyteczności przypisaną pacjentom z zespołem krótkiego jelita, którzy otrzymywali żywienie pozajelitowe łącznie przez 7 dni [87]).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo wpływ zgonu pacjenta na jakość życia opiekunów (utrata wagi użyteczności na poziomie 0,04 przez 40 lat [88]).

3.5.4.2. PÓŻNA POSTAĆ LAL-D



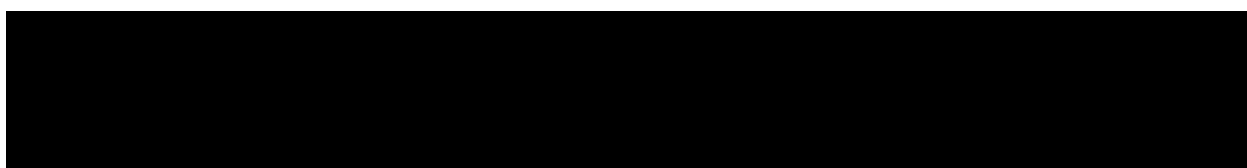
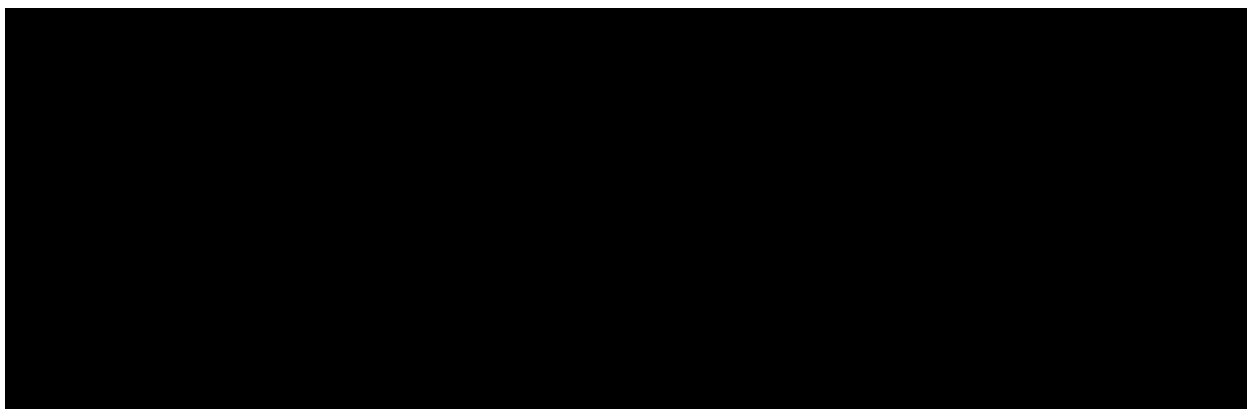
W analizie podstawowej uwzględniono założenia analizy ekonomicznej Crossan 2015 [96], a w analizie wrażliwości – założenia analizy Mahady 2012 [99].

Obydwa źródła informacji wykorzystują szereg innych źródeł pierwotnych – badania [101], [102], [112]-[116].

Uwzględnione wartości wag użyteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Uwzględnione źródła informacji na temat wag użyteczności – model późnej LAL-D.

Stan	WZW-C (Crossan 2015)		NAFLD (Mahady 2012)	
	średnia	SE	Średnia	zakres
Łagodne zwłóknienie (F0-F1)	0,77 [101]	0,035	-	-
Umiarkowane zwłóknienie (F2-F3)	0,66 [101]	0,018	-	-
F3-F4	-	-	0,92 [102], [112], [113]	(0,65-0,95)
F4/skompensowana marskość	0,55 [101]	0,032	0,82 [98], [102], [112], [113]	(0,65-0,89)
Zdekompensowana marskość	0,49 [114]	0,056	0,6 [98], [102], [112], [113]	(0,46-0,81)
Rak wątrobowokomórkowy	0,49 [114]	0,056	0,73 [102]	(0,50-0,80)
Przeszczep wątroby	0,51 [114]	0,053	0,69 [98], [112], [115]	(0,62-0,86)



Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Utrata wagi użyteczności dla stanu modelu późnej LAL-D.

stan	Crossan 2015 [96]	Mahady 2012 [99]
F0	0	0
F1	0	0
F2	-0,11	0
F3	-0,11	0
F4	-0,22	-0,10
Zdekompensowana marskość	-0,28	-0,32
Rak wątrobowokomórkowy	-0,28	-0,19
Przeszczep	-0,26	-0,23

W analizie uwzględniono dane z badania Crossan 2015 [96] uznane za najlepsze wg ekspertów brytyjskich. Dane te również były wykorzystywane w opublikowanych analizach ekonomicznych dla wnioskowanej technologii [56], [60], [62], [63], [73], [74].

W analizie ww. zmiany wag użyteczności zaimplementowano w sposób multiplikatywny.

3.5.5. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego,

zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.6. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications; VBA*).

Model zawiera nowe funkcje tablic dynamicznych, może nie działać poprawnie w programie Excel w wersji 15 i wcześniejszych (zalecana jest aktualna wersja programu Excel dla kompilacji Microsoft 365).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszej analizy oraz mieściły się w normach europejskich.

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

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) oraz BSC wśród pacjentów z LAL-D.

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

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

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

Analizę kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych informacji na temat postępowania i kosztów opieki nad pacjentami z LAL-D w Polsce i na świecie. Z uwagi na ograniczoną ilość informacji w tym zakresie analizę kosztów przeprowadzono przy uwzględnieniu uprzednio zaakceptowanych przez AOTMiT założeń [56], wykorzystując m.in. informacje na temat kosztów opieki na pacjentem z wirusowym zapaleniem wątroby w Polsce [49] oraz założenia analizy kosztów z modeli centralnych opartych na danych brytyjskich. Mając na uwadze niepewność oszacowań kosztów w analizie wrażliwości testowano ich wysokość w bardzo szerokim zakresie ($\pm 100\%$, czyli od pominięcia kosztu do uwzględnienia jego dwukrotnie wyższej wartości lub do poziomu zgodnego z alternatywnym sposobem oszacowania danego kosztu przy wykorzystaniu innych założeń i/lub innych źródeł danych).

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. Różnica pomiędzy tymi wariantami dotyczyła kosztu sebelipazy alfa stosowanego w analizowanym wskazaniu.

Koszt leków refundowanych w Polsce określono na poziomie średniego kosztu leków szpitalnych w Polsce w marcu 2024 roku [86] oraz aktualnych cen wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] w przypadku leków nabywanych w aptece (dane uwzględniono wyłącznie w ramach analizy wrażliwości). Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [64]-[72].

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono dwa algorytmy oceny kosztów:

- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania;
- identyfikacja źródeł informacji raportujących sumaryczne koszty mogące zostać wykorzystane jako bezpośrednie dane wejściowe modelowania → identyfikacja roku analizy kosztów zidentyfikowanego źródła → korekta raportowanych kosztów z uwzględnieniem wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych, CPI (ang. *Consumer Price Index*).

Ww. dane następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Wykorzystane w opracowaniu informacje na temat CPI przedstawiono w arkuszu „PL_data” modelu BIA (uwzględniono miesięczny wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2011 – 2023 wg GUS [55]).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelach dołączonych do niniejszego opracowania (arkusz „PL_data” modelu BIA).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

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

Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w wrześniu/październiku 2023 roku i zaktualizowano w maju 2024 roku.

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

Tabela 9. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	Kod produktu	Nazwa produktu	Koszt	Źródło
W11	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00 PLN	[65]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00 PLN	[65]

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Grupa	Kod produktu	Nazwa produktu	Koszt	Źródło
W17	5.30.00.0000017	W17 Świadczenie specjalistyczne 7-go typu	104,00 PLN	[65]
-	5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[71]
-	5.08.07.0000002	hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	540,80 PLN	[71]
-	5.08.07.0000003	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72 PLN	[71]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16 PLN	[71]
-	5.53.01.0006016	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	749,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006017	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 17 pkt	816,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006018	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 18 pkt	884,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006019	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 19 pkt	953,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006020	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 20 pkt	1 023,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006021	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 21 pkt	1 096,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006022	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 22 pkt	1 170,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006023	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 23 pkt	1 246,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006024	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 24 pkt	1 324,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006025	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 25 pkt	1 404,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006026	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 26 pkt	1 488,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006027	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 27 pkt	1 573,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006028	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 28 pkt	1 662,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006029	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 29 pkt	1 754,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006030	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 30 pkt	1 850,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006031	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 31 pkt	1 949,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006032	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 32 pkt	2 052,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006033	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 33 pkt	2 159,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006034	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 34 pkt	2 270,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006035	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 35 pkt	2 387,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006036	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 36 pkt	2 508,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006037	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 37 pkt	2 634,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006038	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 38 pkt	2 767,00 PLN	[70]

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Grupa	Kod produktu	Nazwa produktu	Koszt	Źródło
-	5.53.01.0006066	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 66 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006067	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 67 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006068	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 68 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006069	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 69 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006070	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 70 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006071	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 71 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006072	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 72 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006073	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 73 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006074	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 74 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006075	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 75 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006076	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 76 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.53.01.0006077	Leczenie w OAiIT dla dzieci/ OAiIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci - 77 pkt	4 906,00 PLN	[70]
-	5.54.01.0000001	wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok	239 196,00 PLN	[69]
-	5.54.01.0000002	wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 lat od żywego dawcy	273 645,00 PLN	[69]
-	5.54.01.0000003	wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok	204 476,00 PLN	[69]
-	5.54.01.0000004	wariant 4 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy	227 785,00 PLN	[69]
-	5.52.01.0001398	Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca	4 846,00 PLN	[68]
N22A	5.51.01.0013041	Noworodek wymagający intensywnego monitorowania i specjalistycznej opieki	10 232,00 PLN	[66]
N24	5.51.01.0013024	Noworodek wymagający szczególnej opieki	4 941,00 PLN	[66]
-	5.03.00.0000079	MR badanie jednej okolicy anatomicznej innej niż odcinek kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym	746,00 PLN	[64]
N20	5.51.01.0013020	Noworodek wymagający normalnej opieki	1 958,00 PLN	[66]
PZS02	5.51.01.0018085	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA < 18 r.ż *	131 068,00 PLN	[66]
PZS03	5.51.01.0018086	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego < 18 r.ż *	262 079,00 PLN	[66]
-	5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	195,00 PLN	[67]

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków przedstawione poniżej.

Tabela 10. Uwzględnione koszty jednostkowe leków w PLN (uwzględnione w analizie wrażliwości).

	Koszt NFZ	Koszt pacjenta	Źródło
1 mg sorafenibu	0,0518 PLN	0 PLN (lek szpitalny, stosowany w ramach Katalogu chemioterapii)	Marzec 2024 [86]
1 mg takrolimusu	3,99 PLN	0 PLN*	(ceny i limity leków) [37], (liczba sprzedanych opakowań poszczególnych leków) [42]

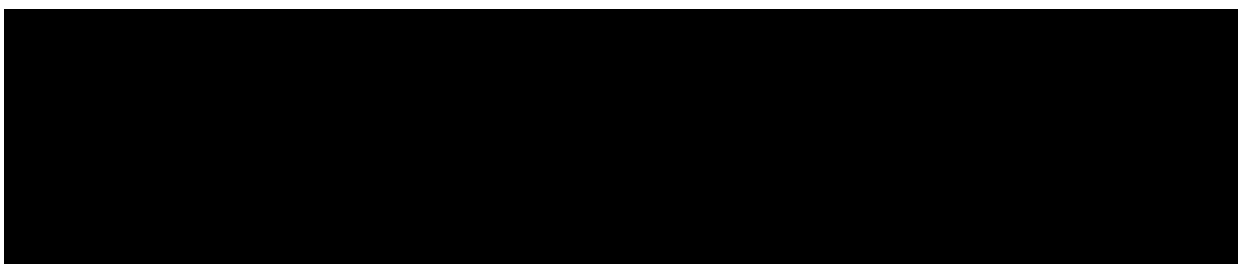
* leki takrolimusu z grupy 139.0 znajdują się na wykazie zapewniając bezpłatne wydawanie w aptece dla pacjentów pediatrycznych (wykaz D2) [37]; przyjęty średni wiek pacjentów z późną LAL-D wynoszący 11 lat (por. rozdział 2.3.)

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

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



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

Tabela 11. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kanuma®, 20mg.

	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Grupa limitowa	nowa grupa (por. rozdział 2.1.)	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatne (0%)	
Cena zbytu netto*		
Urzędowa cena zbytu (z 8% VAT)		
Cena hurtowa brutto (6% marża hurtowa, od 0,50 PLN do 2 000 PLN, bez VAT)		

	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Limit finansowania		
Kwota refundacji NFZ		
Odpłatność świadczeniobiorcy		

* bez VAT i marży hurtowej

3.6.2.2. KOSZT KOMPARATORA

W opracowaniu nie uwzględniono dodatkowego, specyficznego kosztu BSC przypisanego wyłącznie pacjentom z grupy kontrolnej. Ustalono, że BSC obejmuje zintensyfikowaną opiekę medyczną mogącą obejmować stosowanie leków obniżających poziom lipidów, witaminę E, badania, konsultacje lekarskie oraz również pobyt niemowlęcia w szpitalu w przypadku wczesnej LAL-D, czy przeszczep wątroby w przypadku późnej LAL-D [40].

Mając na uwadze opinie analityków Agencji oraz założenia analizy uprzednio przedkładanej Agencji (ocenionej w ramach analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.7.2021) [56], w ramach analizy uwzględniono transplantacje komórek krwiotwórczych, transplantacje wątroby oraz transfuzje krwi wśród pacjentów z wczesną postacią LAL-D. Uwzględniono wykorzystanie tych zasobów medycznych w takim samym stopniu jak obserwowano w ramach badań których wyniki uwzględniono w opracowaniu.

Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie sebelipazy alfa, m.in. poprzez poprawę parametrów hematologicznych, nie wiąże się z koniecznością transfuzji krwi czy koniecznością przeprowadzenia przeszczepu komórek krwiotwórczych. W badaniach dotyczących stosowania sebelipazy alfa wśród pacjentów z wczesną postacią LAL-D nie odnotowano pacjentów, u których przeprowadzono ww. procedury. Z kolei, w historycznej kohorcie kontrolnej z badania LAL-1-NH01, transfuzje krwi przeprowadzono u 62,9% (22/35) pacjentów w badaniu i nie zaobserwowano żadnych zmian w poziomie hemoglobiny od momentu rozpoznania choroby do śmierci [118]. Dodatkowo w grupie tej przeprowadzono przeszczep komórek krwiotwórczych u 10 pacjentów (28,6%) oraz przeszczep wątroby u 1 pacjenta (2,9%).

Koszt przeszczepu wątroby określono na podstawie wyceny produktów rozliczeniowych: 5.54.01.0000001 „wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok” oraz 5.54.01.0000002 „wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 lat od żywego dawcy” [69] ważonych liczbą transplantacji pediatrycznych wątroby w 2022 roku [114]. Wypadkowy koszt przeszczepu wątroby wyniósł 262 722,15 PLN.

Koszt allogenicznej transplantacji szpiku określono na podstawie kosztu produktów rozliczeniowych PZS02 oraz PZS03 [66] ważonych liczbą hospitalizacji rozlicznych tymi grupami w 2022 roku [48]. Średni koszt przeszczepu wyniósł 240 400,92 PLN.

Przy ocenie kosztu transfuzji uwzględniono założenia analizy uprzednio przedkładanej Agencji (ocenionej w ramach analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.7.2021 [56]).

Uwzględniono koszt jednego produktu rozliczeniowego 5.53.01.0001512 „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej” [67] raz na 4 tygodnie u pacjenta poddanego transfuzjom krwi (taka częstotliwość pozwala na uzyskanie zbliżonej średniej liczby przetoczeń na pacjenta wynoszącej 4,2 wg założeń uprzedniej analizy [56]). Przyjęto, że transfuzje krwi są przeprowadzane wśród pacjentów z analizowanej populacji w trakcie już istniejącego pobytu w szpitalu – nie uwzględniono dodatkowego kosztu przeprowadzenia transfuzji (większość pacjentów hospitalizowana w grupie komparatora).

Kalkulacja kosztu została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 12. Koszt komparatora.

	Udział pacjentów	Koszt zdarzenia
Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych	28,6%	240 400,92 PLN
Przeszczep wątroby	2,9%	262 722,15 PLN
Transfuzje krwi – koszt 4-tygodniowy*	62,9%	195,00 PLN

* koszt generowany przez okres około 3,93 cykle 4-tygodniowe

Całkowity koszt komparatora wyniósł 76 673,66 PLN w analizie podstawowej.

Przyjęto, że dodanie sebelipazy alfa spowoduje zmianę stopnia wykorzystania zasobów medycznych (np. przeszczep wątroby, odsetek pacjentów przebywających na oddziale intensywnej terapii).

3.6.2.3. KOSZT PODAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA SEBELIPAŻĄ ALFA

Koszt kwalifikacji do programu lekowego, podawania wnioskowanej technologii oraz monitorowania leczenia określono z wykorzystaniem założeń uprzednio przedkładanej AOTMiT dokumentacji HTA [56]. Wprawdzie wszystkie zidentyfikowane badania i konsultacje medyczne zakwalifikowane do kosztu kwalifikacji do programu lekowego, podawania wnioskowanej technologii oraz monitorowania leczenia standardowo wykonywane są u pacjentów z analizowanej populacji, niemniej jednak realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego zostały uwzględnione jako dodatkowe w analizie podstawowej.

Koszt podawania został określony na poziomie 108,16 PLN (5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” [71]), z zakresem testowanym w analizie wrażliwości od 0,00 PLN (brak dodatkowego świadczenia dla podania leku) do 540,80 PLN (5.08.07.0000002 „hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci” [71]).

Uwzględniono koszt rocznej diagnostyki na poziomie: 1 519,50 PLN dla pacjentów z wczesną LAL-D (średnio w roku: 3 konsultacje W11 i 18,5 konsultacji W12 [56], [65]); 437,16 PLN dla pacjentów z późną LAL-D (średnio w roku: 1 świadczenie 5.08.07.0000004, 3 konsultacje W12 i 1 konsultacja W17 [56], [65]).

W analizie wrażliwości testowano ww. koszty w zakresie $\pm 100\%$ wartości podstawowej (od pominięcia do dwukrotnej wartości z analizy podstawowej).

3.6.3. KOSZT LECZENIA STANÓW MODELOWANIA

3.6.3.1. WCZESNA POSTAC LAL-D

W analizie uwzględniono zasoby medyczne związane z hospitalizacją po diagnozie pacjenta przypisane stanowi 1. oraz długoterminowe koszty monitorowania, dotyczące stanów 3. i 4. modelu. Stan zdrowia 2. obejmował koszty związane z intensywną opieką medyczną pacjenta na miesiąc przed zgonem.

Informacje na temat kosztu całkowitego poszczególnych stanów przedstawiono poniżej.

Tabela 13. Koszty stanów (w tym BSC) modelu dla wczesnej LAL-D

Stan	Sumaryczny koszt	Zasoby medyczne i ich zużycie	Koszt jednostkowy
<i>„HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]”</i>	56 763,45 PLN/mies. (średnia ważona pobytem)	4 tygodnie pobytu na OIOM; 100% pacjentów	2 634,00 PLN (od 749,00 PLN do 2 905,00 PLN) za dzień pobytu*
		4 tygodnie pobytu w szpitalu – zintensyfikowana opieka; 100% pacjentów	1 461,71 PLN/dzień**
		6 tygodnie pobytu w szpitalu na oddziale ogólnym; 100% pacjentów	652,67 PLN/dzień***
		Żywienie pozajelitowe u 100% pacjentów przez cały okres hospitalizacji	415,00 PLN (od 204,00 PLN do 452,00 PLN)/dzień****
<i>„HS2: Intensive care”</i>	80 172,38 PLN/mies. (1 pacjent z zgonem)	Miesiąc pobytu na OIOM; 100% pacjentów umierających	2 634,00 PLN (od 749,00 PLN do 2 905,00 PLN) za dzień pobytu*
<i>„HS3: Infantile-presentation LAL-D</i>	1 140,97 PLN/mies.	RM jamy brzusznej, raz na rok u 50%	746,00 PLN (5.03.00.0000079 [64])

Stan	Sumaryczny koszt	Zasoby medyczne i ich zużycie	Koszt jednostkowy
<i>[post- hospitalization]</i> (<1 r.ż.)		4 konsultacje ze specjalistą chorób metabolicznych, 100%	104,00 PLN (W17 [65])
		2 konsultacje ze lekarzem ogólnym/diabetologiem/pediatrą, 100%	75,00 PLN (W12 [65])
		Badanie krwi, co 3 miesiące USG jamy brzusznej, raz na rok u 50% pacjentów	0 PLN (przyjęto rozliczanie w ramach konsultacji)
		5 dni pobytu w szpitalu na oddziale ogólnym; 100% pacjentów raz na 6 miesięcy	652,67 PLN/dzień***
<i>„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]”</i> (1- 2 r.ż.)	753,97 PLN/mies.	RM jamy brzusznej, raz na rok u 50%	746,00 PLN (5.03.00.0000079 [64])
		1 konsultacja ze specjalistą chorób metabolicznych, 100%	104,00 PLN (W17 [65])
		1 konsultacja ze lekarzem ogólnym/diabetologiem/pediatrą, 100%	75,00 PLN (W12 [65])
		Badanie krwi, co 3 miesiące USG jamy brzusznej, raz na rok u 50% pacjentów	0 PLN (przyjęto rozliczanie w ramach konsultacji)
		5 dni pobytu w szpitalu na oddziale ogólnym; 100% pacjentów raz na 6 miesięcy	652,67 PLN/dzień***
<i>„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]”</i> (2-3 r.ż.)	679,69 PLN/mies.	RM jamy brzusznej, raz na rok u 50%	746,00 PLN (5.03.00.0000079 [64])
		0,29 konsultacja ze specjalistą chorób metabolicznych (raz na 3,5 miesiąca), 100%	104,00 PLN (W17 [65])
		1 konsultacja ze lekarzem ogólnym/diabetologiem/pediatrą, 100%	75,00 PLN (W12 [65])
		Badanie krwi, co 3 miesiące USG jamy brzusznej, raz na rok u 50% pacjentów	0 PLN (przyjęto rozliczanie w ramach konsultacji)
		5 dni pobytu w szpitalu na oddziale ogólnym; 100% pacjentów raz na 6 miesięcy	652,67 PLN/dzień***
<i>„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post- hospitalization]”</i> (3- 5 r.ż.) Lub <i>„HS4: Kanuma related QoL and survival” (>5 lat)</i>	135,80 PLN/mies.	RM jamy brzusznej, raz na rok u 50%	746,00 PLN (5.03.00.0000079 [64])
		0,29 konsultacja ze specjalistą chorób metabolicznych (raz na 3,5 miesiąca), 100%	104,00 PLN (W17 [65])
		1 konsultacja ze lekarzem ogólnym/diabetologiem/pediatrą, 100%	75,00 PLN (W12 [65])
		Badanie krwi, co 3 miesiące USG jamy brzusznej, raz na rok u 50% pacjentów	0 PLN (przyjęto rozliczanie w ramach konsultacji)
Stan HS3 i HS4 – żywienie dojelitowe	8 248,56 PLN/mies. do ukończenia 1 r.ż.	Żywnienie nosowo-żołądkowe do ukończenia 1 r.ż.	271,00 PLN (od 135,00 PLN do 294,00 PLN) *****

Stan	Sumaryczny koszt	Zasoby medyczne i ich zużycie	Koszt jednostkowy
	0 PLN/mies. w kolejnych latach	Żywnienie doustne	0 PLN (koszt niezależny od LAL-D)

* osobodzeń pobytu na OIOM wśród dzieci z TISS-28 równym 37 pkt (od 16 pkt do 39 pkt) zgodnie z założeniami poprzedniego modelu dla wnioskowanej technologii [56]; wycena osobodnia na podstawie [70];

** koszt grupy N22A, 5.51.01.0013041 „Noworodek wymagający intensywnego monitorowania i specjalistycznej opieki” (10 232,00 PLN) [66] podzielony przez medianę liczby dni pobytu pacjenta w 2022 roku (7 dni [48]);

*** koszt grupy N20, 5.51.01.0013020 „Noworodek wymagający normalnej opieki” (1 958,00 PLN) [66] podzielony przez medianę liczby dni pobytu pacjenta w 2022 roku (3 dni [48]);

**** określono jako różnica pomiędzy kosztem osobodnia pobytu na OIOM dla pacjentów z TISS-28 zwiększone o 3 pkt (waga żywienia pozajelitowego w TISS-28) względem wartości bazowej 37 pkt (od 16 pkt do 39 pkt) [56]; wycena osobodnia na podstawie [70];

***** określono jako różnica pomiędzy kosztem osobodnia pobytu na OIOM dla pacjentów z TISS-28 zwiększone o 2 pkt (waga przeszskórnej endoskopowej gastrostomii (PEG) lub karmienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NGT) w TISS-28) względem wartości bazowej 37 pkt (od 16 pkt do 39 pkt) [56]; wycena osobodnia na podstawie [70]

Szczegóły w arkuszu „Dane_PL” modelu BIA oraz arkuszu „Medical costs-WD” modelu dla wczesnej LAL-D.

3.6.3.2. PÓŹNA POSTAC LAL-D

Zgodnie z założeniami innych analiz dla rozważanego problemu decyzyjnego, w ramach niniejszej analizy koszt stanów modelu dla późnej LAL-D określono na podstawie kosztów pacjentów w analogicznych stanach, ale spowodowanych innymi czynnikami.

Analogicznie jak w ramach poprzedniej analizy przedkładanej AOTMiT [56] koszt zależnych od zaawansowania choroby wątroby stanów określono na podstawie wyników badania Kaczor 2012 [49] w analizie podstawowej.

Koszt raka wątrobowokomórkowego oraz koszt przeszczepu wątroby określono również w alternatywnym scenariuszu na podstawie założeń analizy [56], tj. uwzględniając:

- roczne leczenie raka wątrobowokomórkowego sorafenibem w dawce 432 mg/d (łącznie z 12 konsultacjami W12 w celu wydania i monitorowania leczenia);
- koszt przeszczepu wątroby na poziomie kosztu świadczeń 5.54.01.0000001, 5.54.01.0000002, 5.54.01.0000003, 5.54.01.0000004 [69] z odsetkiem ich wykorzystania określonym na podstawie liczby przeszczepów wątroby w 2022 roku w zależności od wieku pacjenta (pediatryczny vs dorosły) i statusu dawcy (żywy vs martwy) [104], uwzględniając dodatkowo koszt kwalifikacji do przeszczepu (5.52.01.0001398 [68]) oraz stosowanie takrolimusa w dawce 0,3 mg/kg m.c./dobę.

Niemniej jednak ww. estymacja kosztu pomija szereg istotnych kategorii kosztu oczekiwanych wśród pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (niepowodzenie leczenia, kolejne linie leczenia,

hospitalizacje w wyniku pogorszenia stanu pacjenta) lub po przeszczepie wątroby (komplikacje przeszczepu, w tym stany zapalne po przeszczepie, odrzucenie przeszczepu, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi). Z tych przyczyn w analizie uwzględniono koszt stanów dotyczących raka wątrobowokomórkowego oraz przeszczepu wątroby określony na podstawie wyników badania Kaczor 2012 [49].

Dostępne dane z badania Kaczor 2012 [49] raportowano dla wartości kosztu w 2011 roku. Dane te zostały zaktualizowane do wartości obowiązujących w 2024 roku uwzględniając CPI [55].

Roczny koszt poszczególnych stanów z badania Kaczor 2012 [49] przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Koszt oryginalnych stanów badania Kaczor 2012 [49].

Opis stanu	wartość (2011)	wartość (2024)
<i>mild hepatitis-MIH with SVR</i>	422,00 PLN	638,63 PLN
<i>moderate hepatitis-MoH with SVR</i>	800,00 PLN	1 210,66 PLN
<i>compensated cirrhosis-CoC with SVR</i>	2 018,00 PLN	3 053,90 PLN
<i>mild hepatitis-MIH, no SVR</i>	2 384,00 PLN	3 607,78 PLN
<i>moderate hepatitis-MoH, no SVR</i>	3 097,00 PLN	4 686,79 PLN
<i>compensated cirrhosis-CoC, no SVR</i>	4 995,00 PLN	7 559,09 PLN
<i>decompensated cirrhosis-DeC</i>	14 860,00 PLN	22 488,10 PLN
<i>hepatocellular carcinoma HCC</i>	38 927,00 PLN	58 909,44 PLN
<i>post liver transplant phase-1st year (PLT1)</i>	30 626,00 PLN	46 347,28 PLN
<i>post liver transplant phase-2nd year (PLT2)</i>	19 973,00 PLN	30 225,76 PLN
<i>Liver transplantation</i>	200 000,00 PLN	302 666,21 PLN

Stanom modelu LAL-D przypisano koszty zgodnie z założeniami poprzedniej analizy [56] (tabela poniżej).

Tabela 15. Koszt stanów modelu dla późnej LAL-D. Źródła: Kaczor 2012 [49], [55], [56].

	Analiza podstawowa	Minimalna wartość	Maksymalna wartość
Stan F0, stan F1			
Stan F2, stan F3			
Marskość / stan F4			
Zdekompensowana marskość			
Rak wątrobowokomórkowy			
Przeszczep wątroby			

Szczegóły w arkuszu „Dane_PL” modelu BIA oraz arkuszu „Medical costs-CESD” modelu dla późnej postaci LAL-D.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dyskontowanie przy uwzględnieniu dwukrotnie wyższych stóp dyskontowych niż w analizie podstawowej (scenariusz komplementarny do scenariusza pomijającego dyskontowanie).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
	Późna LAL-D	
CESD - SA 00	Analiza podstawowa	
CESD - SA 01	Odsetek płci męskiej: 0 -100%	0%
CESD - SA 02		100%
CESD - SA 03	Wagi użyteczności populacji generalnej: 95% CI	95% LCI
CESD - SA 04		95% UCI
CESD - SA 05	Utrata użyteczności wynikająca ze zdarzeń: 95% CI	95% LCI
CESD - SA 06		95% UCI
CESD - SA 07	Masa ciała pacjentów: 95% CI	95% LCI
CESD - SA 08		95% UCI
CESD - SA 09	Koszty jednostkowe: min. - maks.	95% LCI
CESD - SA 10		95% UCI
CESD - SA 11	Prawdopodobieństwa przejść w zaawansowanej chorobie: 95% CI	95% LCI
CESD - SA 12		95% UCI
CESD - SA 13	Wskaźnik progresji czynności wątroby: 95% CI	95% LCI
CESD - SA 14		95% UCI
CESD - SA 15	Prawdopodobieństwo regresji choroby (rok 1): 95% CI	95% LCI

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
CESD - SA 16		95% UCI
CESD - SA 17	Wiek pacjenta: 5-60 lat	5 lat
CESD - SA 18		20 lat
CESD - SA 19		40 lat
CESD - SA 20		60 lat
CESD - SA 21		Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$
CESD - SA 22	+100%	
CESD - SA 23	Horyzont czasowy: 30 - 100 lat	30 lat
CESD - SA 24		100 lat
CESD - SA 25	Wskaźnik compliance: 95% CI	95% LCI
CESD - SA 26		95% UCI
CESD - SA 27	Alternatywne scenariusze skuteczności Kanuma	dozwolona progresja z F4
CESD - SA 28		regresja w kolejnych latach
CESD - SA 29		regresja w kolejnych latach; progresja z F4
CESD - SA 30		100% regresja choroby
CESD - SA 31		100% regresja choroby, progresja z F4
CESD - SA 32		<i>CL02/06 1-year pooled data</i>
CESD - SA 33		<i>Unadjusted (BSC)</i>
CESD - SA 34		2-stopniowa regresja
CESD - SA 35	Surowe dane wag użyteczności osób z populacji generalnej, bez intra i ekstrapolacji	
CESD - SA 36	Brak korekty połowy cyklu	
CESD - SA 37	Z kosztem niewykorzystanej części fiołki	
CESD - SA 38	Wagi użyteczności na podstawie Mahady et al. (2012)	
CESD - SA 39	Dawka 3 mg/kg u 50%	
CESD - SA 40	Opcjonalne źródła danych na temat ryzyka progresji w zaawansowanej chorobie	Mahady et al. (2012)
CESD - SA 41		Zhang et al. (2015)
CESD - SA 42		Younossi et al. (2016)
CESD - SA 43	Uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie sebelipazy alfa	
CESD - SA 44	Uwzględnienie kosztu leków dodatkowych	
Wczesna LAL-D		
WD-SA 00	Analiza podstawowa	
WD-SA 01	Odsetek płci męskiej: 0 -100%	0%
WD-SA 02		100%
WD-SA 03	Wagi użyteczności populacji generalnej: 95% CI	95% LCI
WD-SA 04		95% UCI
WD-SA 05	Utrata użyteczności wynikająca ze zdarzeń: 95% CI	95% LCI
WD-SA 06		95% UCI
WD-SA 07	Masa ciała pacjentów: 95% CI	95% LCI
WD-SA 08		95% UCI
WD-SA 09	Koszty jednostkowe: min. - maks.	95% LCI
WD-SA 10		95% UCI
WD-SA 11	Długość korzystania z zasobów medycznych: $\pm 100\%$	-100%
WD-SA 12		+100%
WD-SA 13	Odsetek pacjentów korzystających z zasobów medycznych: $\pm 100\%$	-100%

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
WD-SA 14		+100%
WD-SA 15	Częstotliwość zużycia zasobów medycznych: ±100%	-100%
WD-SA 16		+100%
WD-SA 17	Odsetek pacjentów zwiększających dawkę: ±100%	-100%
WD-SA 18		+100%
WD-SA 19	Moment zwiększenia dawki: ±100%	-100%
WD-SA 20		+100%
WD-SA 21	Stopy dyskontowe: ±100%	-100% (0%)
WD-SA 22		+100%
WD-SA 23	Horyzont czasowy: 3 - 100 lat	3 lata
WD-SA 24		100 lat
WD-SA 25	Wskaźnik compliance: 95% CI	95% LCI
WD-SA 26		95% UCI
WD-SA 27	Modele OS zależnego od LAL-D (BSC i Kanuma)	Kaplan Meier
WD-SA 28		Exponential
WD-SA 29		Weibull
WD-SA 30		Log-normal
WD-SA 31		Gompertz
WD-SA 32		Log-logistic
WD-SA 33		Gen. Gamma
WD-SA 34	Uwzględnienie pacjenta 5-001 w grupie Kanuma (zgon)	
WD-SA 35	Surowe dane wag użyteczności osób z populacji generalnej, bez intra i ekstrapolacji	
WD-SA 36	Wpływ żałoby opiekuna na jakość życia	
WD-SA 37	Z kosztem niewykorzystanej części fiołki	
WD-SA 38	Zintensyfikowane dawkowanie: 0% - 100% dawki 5 mg/kg	0%
WD-SA 39		100%
WD-SA 40	Uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie sebelipazy alfa	
WD-SA 41	Uwzględnienie kosztu leków dodatkowych	
WD-SA 42	Pominięcie składowych BSC (przeszczepy, transfuzje krwi)	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, których zakres zmienności nie mógł zostać określony przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości parametru.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych zasobów medycznych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności

od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w arkuszach „PSA parameters” modeli analiz ekonomicznych).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ




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

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Tabela 17. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło				
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz		Wytyczne AOTMiT [1]				
Próg opłacalności	190 380 PLN za dodatkowy QALY		Wytyczne AOTMiT [1]				
Horyzont czasowy	6 lat dla pacjentów z wczesną LAL-D 90 lat dla pacjentów z późną LAL-D		Założenia, [1]				
Wejściowe charakterystyki pacjentów	[REDACTED]		Założenia, LAL-CL03, LAL-CL08, LAL-CL02, [75], [80]				
Dawkowanie leku	Wczesna LAL-D, 1. cykl: 3 mg/kg m.c. raz na tydz. Wczesna LAL-D, kolejne cykle: 3 mg/kg m.c. raz na tydz. (50%) i 5 mg/kg m.c. raz na tydz. (50%) Późna LAL-D: 1 mg/kg m.c. raz na 2 tyg. lub 3 mg/kg m.c. raz na 2 tyg (u 16,7% zgodnie z wynikami badania ARISE) Wskaźnik <i>compliance</i> : 96%		Założenia, LAL-CL03, LAL-CL08, LAL-CL02, [56]				
Dodatkowy koszt komparatora	Wczesna LAL-D: 76 673,66 PLN (przeszczep wątroby, przeszczep komórek krwiotwórczych, transfuzje krwi) Późna LAL-D: 0 PLN		LAL-1-NH01, [41], [48], [56], [66], [67], [114]				
Koszt leku	[REDACTED]		Wnioskodawca				
Koszt podawania	108,16 PLN (5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” [71])		[56], [71]				
Koszt monitorowania i kwalifikacji, roczny	1 519,50 PLN dla pacjentów z wczesną LAL-D (średnio w roku: 3 konsultacje W11 i 18,5 konsultacji W12 [56], [65]); 437,16 PLN dla pacjentów z późną LAL-D (średnio w roku: 1 świadczenie 5.08.07.0000004, 3 konsultacje W12 i 1 konsultacja W17 [56], [65]).		[56], [65]				
Koszt stanów: wczesna LAL-D	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Sumaryczny koszt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]”</td> <td>56 763,45 PLN/mies. (średnia ważona pobytem) przez 3,22 miesiąca</td> </tr> </tbody> </table>		Stan	Sumaryczny koszt	„HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]”	56 763,45 PLN/mies. (średnia ważona pobytem) przez 3,22 miesiąca	Założenia modelu oryginalnego, [48], [56], [64]-[72]
	Stan	Sumaryczny koszt					
„HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]”	56 763,45 PLN/mies. (średnia ważona pobytem) przez 3,22 miesiąca						

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło							
	„HS2: Intensive care”	80 172,38 PLN/mies. (1 pacjent z zgonem)								
	„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]” (<1 r.ż.)	1 140,97 PLN/mies.								
	„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]” (1- 2 r.ż.)	753,97 PLN/mies.								
	„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]” (2-3 r.ż.)	679,69 PLN/mies.								
	„HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]” (3- 5 r.ż.) Lub „HS4: Kanuma related QoL and survival” (>5 lat)	135,80 PLN/mies.								
	Stan HS3 i HS4 – żywienie dojelitowe	8 248,56 PLN/mies. do ukończenia 1 r.ż. 0 PLN/mies. w kolejnych latach								
Wagi użyteczności: wczesna postać LAL-D	Zależna od wieku i płci waga użyteczności osób z populacji generalnej Polski – dane [120] intra- i ekstrapolowane Waga użyteczności w trakcie żywienia pozajelitowego 0,26 (przez 98 dni stanu HS1)		[120], [87], założenia							
Ryzyko zgonu: wczesna LAL-D	Do końca 5 roku życia – dane Kaplana-Meiera z badań LAL-CL03, LAL-CL08 i LAL-1-NH01 Po 5 roku życia: ryzyko zgonu na poziomie osoby z populacji generalnej Polski		LAL-CL03 i LAL-CL08 vs LAL-1-NH01 Tablice trwania życia [46]							
Koszt stanów: późna LAL-D	<table border="1"> <tr> <td>Stan F0, stan F1</td> <td rowspan="6"></td> </tr> <tr> <td>Stan F2, stan F3</td> </tr> <tr> <td>Marskość</td> </tr> <tr> <td>Zdekompensowana marskość</td> </tr> <tr> <td>Rak wątrobowokomórkowy</td> </tr> <tr> <td>Przeszczep wątroby</td> </tr> </table>	Stan F0, stan F1		Stan F2, stan F3	Marskość	Zdekompensowana marskość	Rak wątrobowokomórkowy	Przeszczep wątroby		Kaczor 2012 [49], [55], [56]
Stan F0, stan F1										
Stan F2, stan F3										
Marskość										
Zdekompensowana marskość										
Rak wątrobowokomórkowy										
Przeszczep wątroby										

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
Późna LAL-D: wskaźnik progresji zwłóknienia wątroby (przejścia od F0 do F4)	0,19/rok	LAL-CL02, [75], [80]
Późna LAL-D: prawdopodobieństwa przejść w obrębie zaawansowanej choroby	Ze stanu F4 (CCC)	
	do DCC	■
	do HCC	■
	do zgonu	■
	Ze stanu DCC	
	do HCC	■
	do przeszczepu	■
	do zgonu	■
	Ze stanu HCC	
	do przeszczepu	■
	do zgonu	■
	Ze stanu przeszczep	
	Brak zgonu (do F0)	■
Późna LAL-D: efekt podawania sebelipazy alfa	■	LAL-CL02 i LAL-CL06
Ryzyko zgonu: późna LAL-D	Bazowe ryzyko zgonu na poziomie osoby z populacji generalnej Polski + zależne od stopnia zaawansowania chorób wątroby ryzyko zgonu w zależności od poszczególnych stanów (DCC, HCC, F4, przeszczep)	Tablice trwania życia [46]
Wagi użyteczności: późna postać LAL-D	Zależne od wieku i płci waga użyteczności osób z populacji generalnej Polski – dane [120] intra- i ekstrapolowane Utrata użyteczności dla poszczególnych stanów (uwzględniono jako czynnik multiplikatywny):	
	F0	0,00
	F1	0,00

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
	F2	-0,11	
	F3	-0,11	
	F4	-0,22	
	Zdekompensowana marskość	-0,28	
	Rak wątrobowokomórkowy	-0,28	
	Przeszczep	-0,26	

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszybie MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w leczeniu LAL-D przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z wczesną LAL-D (horyzont czasowy 6 lat).

		Kanuma	BSC	Różnica			
Niezdyskontowane lata życia		4,46	0,30	4,16			
Mediana wieku zgonu, lata		72,3	0,4	71,9			
Zdyskontowane lata życia		4,04	0,30	3,74			
Zdyskontowane QALY		3,77	0,13	3,65			
Koszt Kanuma®	Bez RSS						
	Z RSS						
Koszt podawania i monitorowania w programie							
Koszt transfuzji krwi oraz przeszczepu komórek krwiotwórczych i przeszczepu wątroby							
Koszt stanów klinicznych	<i>HS1: Infantile-presentation LAL-D [initial hospitalization]</i>						
	<i>HS2: Intensive care</i>						
	<i>HS3: Infantile-presentation LAL-D [post-hospitalization]</i>						
	<i>HS4: Kanuma related QoL and survival</i>						
	<i>HS5: Natural mortality</i>						
	<i>HS6: LAL Deficiency related mortality</i>						
Sumaryczny koszt	Bez RSS						
	Z RSS						
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ICUR	Bez RSS				3 966 628 PLN/QALY		
	Z RSS						
Progowa cena zbytu netto	Bez RSS						
Progowa cena hurtowa brutto	Z RSS						
Progowa cena zbytu netto	Z RSS						

Tabela 19. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z późną LAL-D (horyzont czasowy 90 lat).

	Kanuma	BSC	Różnica
Niezdyskontowane lata życia	65,94	27,57	38,37
Mediana wieku DCC, HCC, przeszczepu lub zgonu, lata	79,5	30,5	49,0
Mediana wieku zgonu, lata	79,5	33,5	46,0

		Kanuma	BSC	Różnica			
Zdyskontowane lata życia		25,90	16,16	9,73			
Zdyskontowane QALY		23,69	14,01	9,68			
Koszt Kanuma	Bez RSS						
	Z RSS						
Koszt podawania i monitorowania w programie							
Koszt stanów klinicznych	F0						
	F1						
	F2						
	F3						
	F4						
	Marskość						
	Zdekompensowana marskość						
Przeszczep wątroby							
Sumaryczny koszt	Bez RSS						
	Z RSS						
Inkrementalny współczynnik kosztów- użyteczności, ICUR	Bez RSS				6 304 519 PLN/QALY		
	Z RSS						
Progowa cena zbytu netto	Bez RSS						
Progowa cena hurtowa brutto	Z RSS						
Progowa cena zbytu netto	Z RSS						

W ramach analizy wykazano, że zastosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) wiąże się z:

- przedłużeniem dalszego oczekiwanego przeżycia całkowitego pacjentów z wczesną postacią LAL-D o około 4,16 roku w horyzoncie czasowym 6 lat, co stanowi około 15-krotne przedłużenie życia chorego w zakładanym horyzoncie czasowym (4,46 roku w grupie SA vs 0,30 roku w grupie BSC);
- przedłużeniem dalszego oczekiwanego przeżycia całkowitego pacjentów z późną postacią LAL-D o około 38,37 roku w horyzoncie czasowym 90 lat, co stanowi około 2,4-krotne przedłużenie życia chorego w zakładanym horyzoncie czasowym (65,94 roku w grupie SA vs 27,57 roku w grupie BSC); oraz przedłużeniem mediany wieku wystąpienia zgonu pacjenta z późną postacią LAL-D z poziomu 33,5 roku w grupie BSC (między 30 a 40 lat wg [77]) do około 79,5 roku w grupie pacjentów stosujących wnioskowaną technologię.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w leczeniu LAL-D jest (wartości zdyskontowane):

- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem komparatora o 3,65 roku (wczesna LAL-D; horyzont 6 lat) lub 9,68 roku (późna LAL-D; horyzont 90 lat);

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

- 3 966 628 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) w populacji pacjentów z wczesną LAL-D i przy pominięciu RSS;

- 6 304 519 PLN za dodatkowy QALY w populacji pacjentów z późną LAL-D i przy pominięciu RSS.

Wszystkie przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności były wyższe od przyjętego progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku enzymatycznych terapii zastępczych stosowanych w chorobach rzadkich.

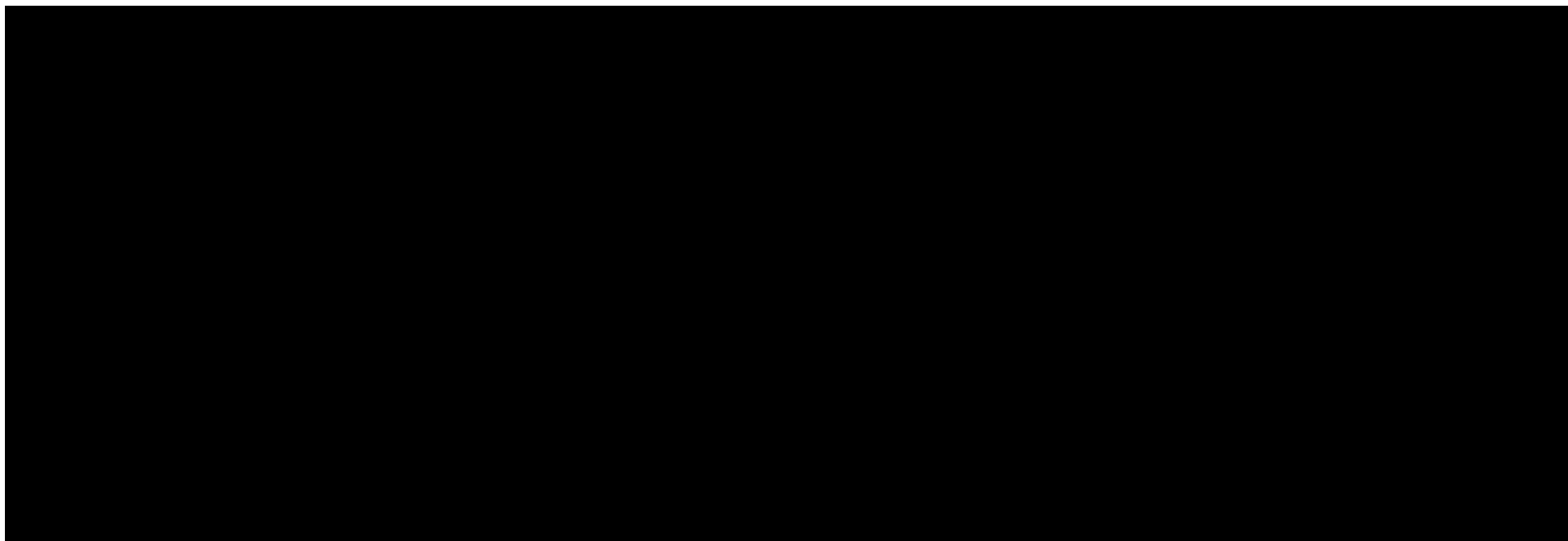
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

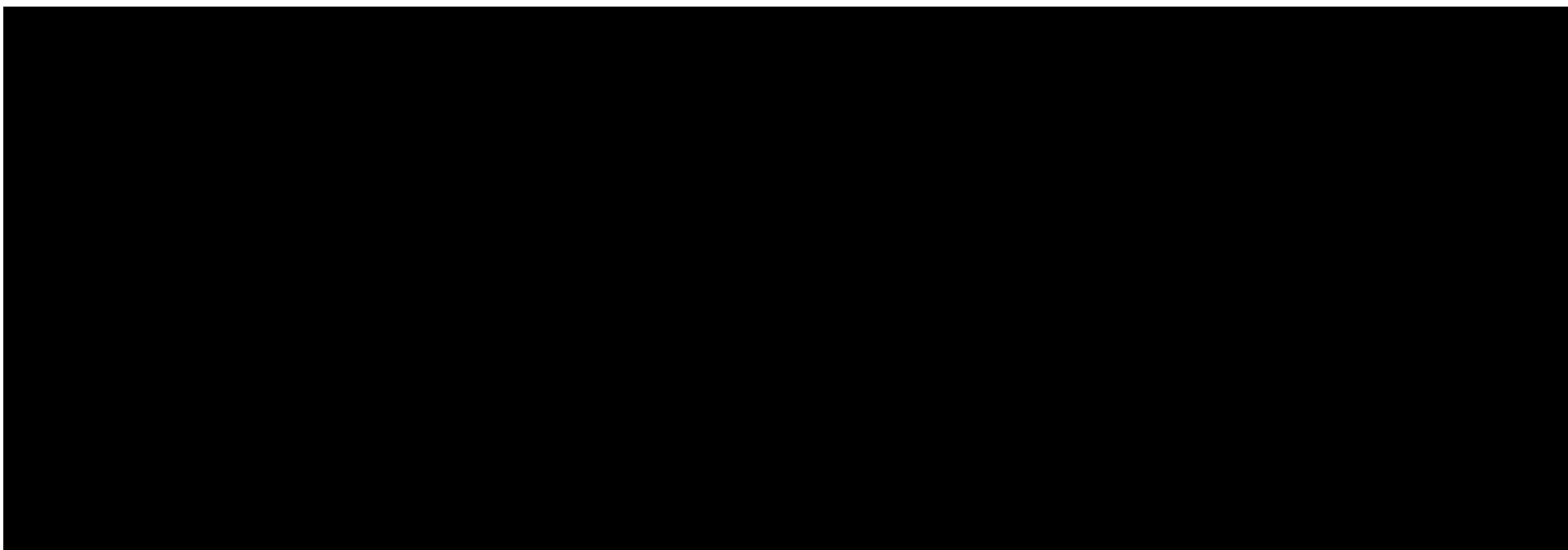
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CUA” i „Tornado” modeli dołączonych do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

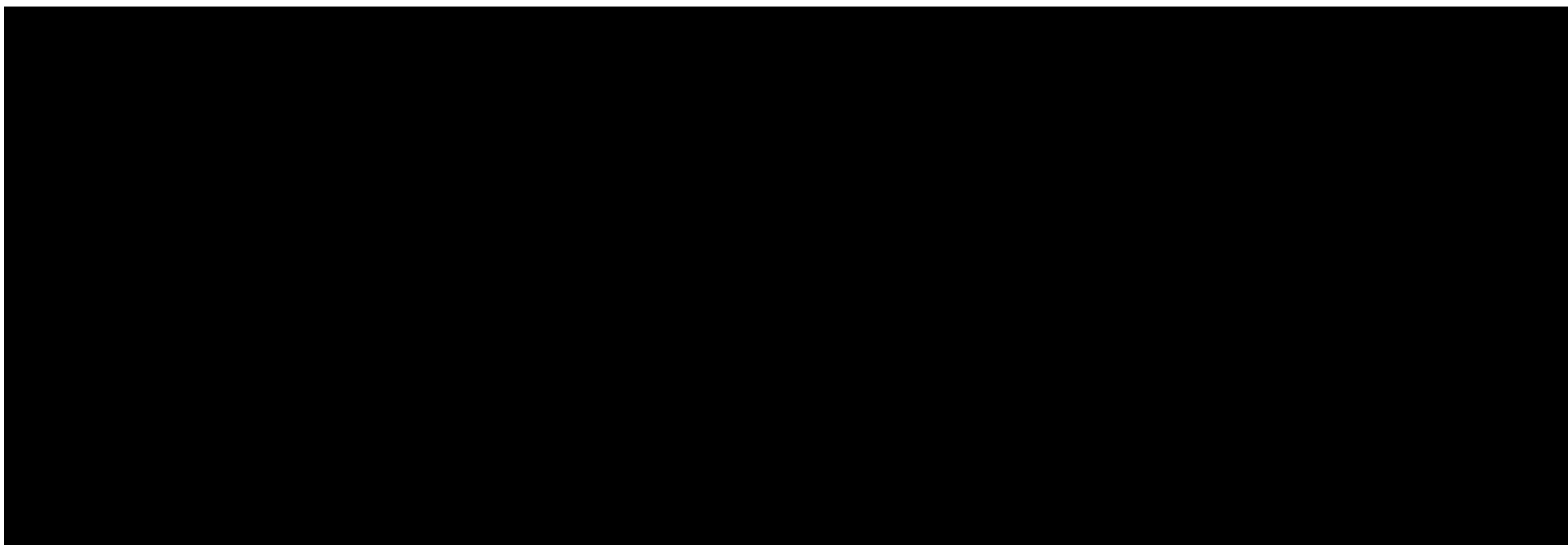
Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

Przerwaną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy QALY.

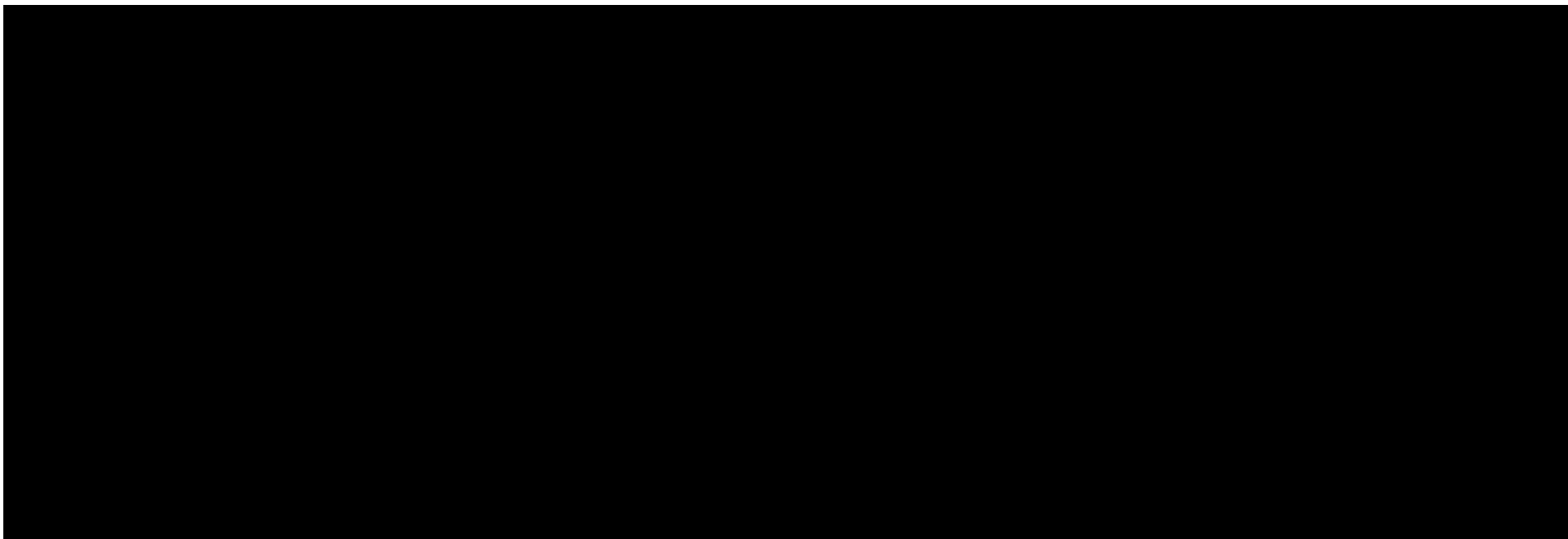


Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.





Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



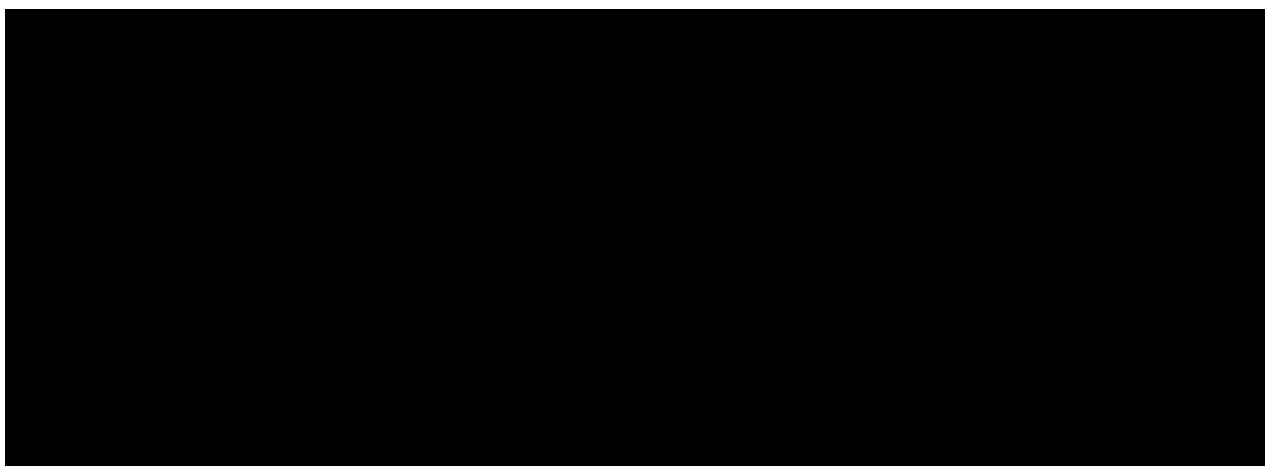
Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Przeprowadzono ogółem 42 scenariuszy analizy wrażliwości w przypadku wczesnej LAL-D oraz 44 scenariusze analizy wrażliwości w przypadku późnej LAL-D. Nie zaobserwowano zmiany wniosku względem analizy podstawowej w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

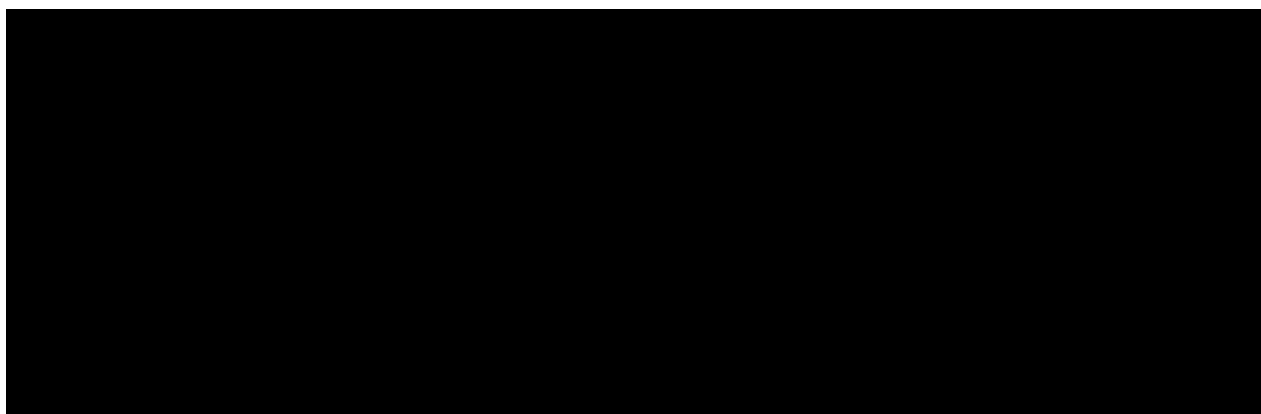
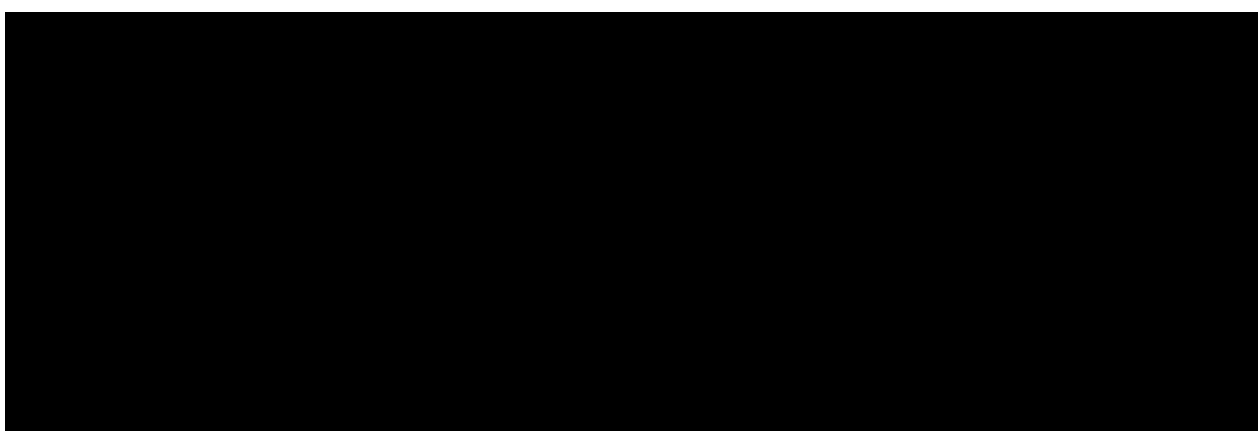
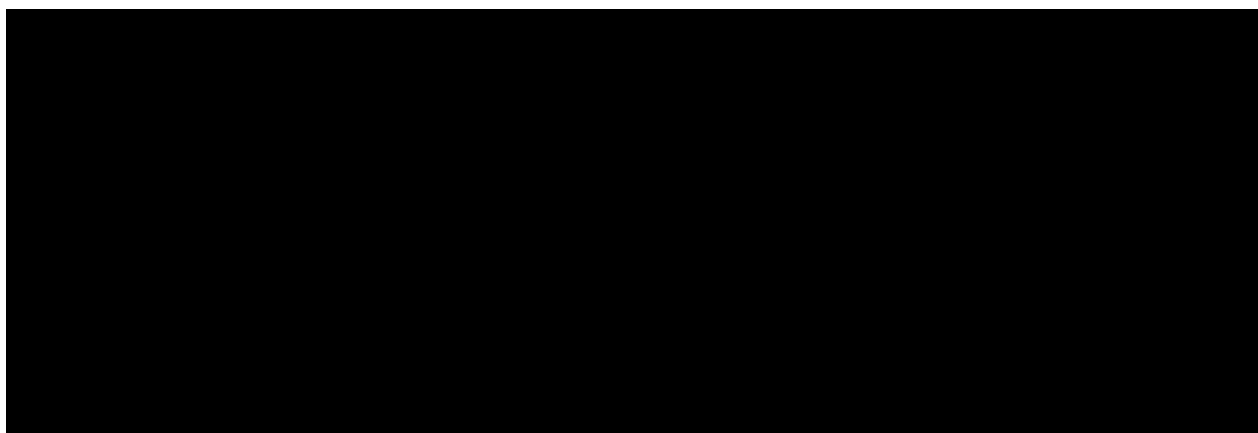
Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (co najmniej $\pm 10\%$ wartości analizy podstawowej) miały założenia dotyczące:

- w populacji pacjentów z wczesną LAL-D: odsetka pacjentów zwiększających dawkę leku lub odsetka pacjentów stosujących dawkę 5 mg/kg m.c. po zwiększeniu dawki leku; długości horyzontu czasowego analizy; dolnej wartości wskaźnika *compliance*; uwzględnienia kosztu niewykorzystanej części fiolki wnioskowanej technologii;
- w populacji pacjentów z późną LAL-D: zależnej od wieku masy ciała pacjenta z LAL-D; wartości prawdopodobieństw przejść do zaawansowanej choroby wątroby; wartości średniego wskaźnika progresji chorób wątroby; wieku pacjenta w punkcie początkowym modelowania; wysokości stóp dyskontowych; długości horyzontu czasowego; dolnej wartości wskaźnika *compliance*; wysokości średniej dawki wnioskowanej technologii.

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszach „PSA” modeli dołączonych do niniejszego opracowania oraz poniżej.





Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 20. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% CI (nieparametryczne)	
Wczesna LAL-D, z RSS				
Liczba QALY	Kanuma	3,817	2,693	4,686
	BSC	0,146	0,099	0,224
	Różnica	3,672	2,549	4,526
Koszt całkowity (PLN)	Kanuma			
	BSC			
	Różnica			
Progowa cena zbytu netto				
ICUR (PLN/QALYG)				
Wczesna LAL-D, bez RSS				
Liczba QALY	Kanuma	3,807	2,662	4,662
	BSC	0,147	0,100	0,226
	Różnica	3,661	2,527	4,512
Koszt całkowity (PLN)	Kanuma			
	BSC			
	Różnica			
Progowa cena zbytu netto				
ICUR (PLN/QALYG)				
Późna LAL-D, z RSS				
Liczba QALY	Kanuma	23,35	20,63	24,97
	BSC	13,97	10,80	16,75
	Różnica	9,38	7,59	10,91
Koszt całkowity (PLN)	Kanuma			
	BSC			
	Różnica			
Progowa cena zbytu netto				
ICUR (PLN/QALYG)				
Późna LAL-D, bez RSS				
Liczba QALY	Kanuma	23,30	20,49	25,01
	BSC	13,89	10,67	17,00
	Różnica	9,41	7,62	11,09
Koszt całkowity (PLN)	Kanuma			
	BSC			
	Różnica			
Progowa cena zbytu netto				
ICUR (PLN/QALYG)				

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii względem komparatora wynosi 0% niezależnie od realizacji porozumienia podziału ryzyka i uwzględnionej populacji chorych. W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono:

- ograniczoną dostępność dowodów naukowych o najwyższej wiarygodności potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii (między innymi brak możliwości przeprowadzenia w pełni wiarygodnego randomizowanego porównania wnioskowanej technologii z BSC przy uwzględnieniu twardych punktów końcowych ze względów etycznych jak i również praktycznych – takie badanie w populacji pacjentów z późną LAL-D musiałoby trwać kilkadziesiąt lat – por. rozdział 2.4.). Niemniej jednak aspekt ten wynika z charakteru analizowanego schorzenia (choroba rzadka).
- ograniczona dostępność danych umożliwiających wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z LAL-D, koszt analizowanych stanów klinicznych), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą występującego w Polsce u kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów [122].

Niemniej jednak ww. ograniczenia dotyczą wszystkich innych zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego [56], [60], [62], [63], [73], [74].

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 6 analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego [56], [60], [62], [63], [73], [74].

Wszystkie analizy opierały się na strukturze modeli zbliżonych do tych włączonych w niniejszym opracowaniu [56], [60], [62], [63], [73], [74], tj. opierały się na porównaniu przeżycia całkowitego wśród pacjentów z najszybszym tempem progresji LAL-D (wczesna postać) lub porównaniu tempa progresji zwłóknienia wątroby i związanych z nim niekorzystnym rokowaniem (np. marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy, konieczność przeszczepu wątroby) wśród pacjentów z niższym tempem progresji LAL-D (późna postać).

Zidentyfikowane analizy przeprowadzone zostały w warunkach: polskich (2021) [56], kanadyjskich (2018) [60], irlandzkich (2018) [62], australijskich (2022) [63], brytyjskich (2015) [73], brytyjskich (2023) [74]. Każda analiza uwzględniała lokalne założenia w zakresie wysokości stóp dyskontowych, kosztów jednostkowych, długości horyzontu czasowego, wag użyteczności osób z populacji generalnej i prawdopodobieństwa ich zgonu [56], [60], [62], [63], [73], [74]. Każda analiza uwzględniała założenia dotyczące wag użyteczności, które zostały zaimplementowane również w ramach niniejszej analizy [56], [60], [62], [63], [73], [74] (por. rozdział 3.5.4.).

Wszystkie analizy wykazywały istotny wzrost przeżycia pacjentów z LAL-D w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii. Wszystkie wykazywały również inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przekraczające standardowe progi opłacalności, co jest zjawiskiem oczekiwanym w przypadku enzymatycznej terapii zastępczej stosowanej w chorobie rzadkiej [56], [60], [62], [63], [73], [74].

Podstawowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

	Wczesna LAL-D	Późna LAL-D
Polska 2021 [56]	Inkrementalne QALY: 4,00 ICUR: ██████████ Horyzont 6 lat	Inkrementalne QALY: 8,85 ICUR: ██████████ Horyzont dożywotni
Kanada, 2018 [60]	Inkrementalne QALY: 36,03 ICUR: 4,5 mln CAD/QALY Horyzont dożywotni	Inkrementalne QALY: 18,25 ICUR: 2 mln CAD/QALY Horyzont dożywotni
Irlandia, 2018 [62]	Inkrementalne QALY: - ICUR: 2,3 mln EUR/QALY Horyzont dożywotni	Inkrementalne QALY: - ICUR: 1,8 mln EUR/QALY Horyzont dożywotni
Australia, 2022 [63]	Inkrementalne QALY: 12,6 ICUR: - Horyzont dożywotni	-
UK, 2015 [73]	Inkrementalne QALY: 28,6 ICUR: - Horyzont dożywotni	Inkrementalne QALY: 20,4 ICUR: - Horyzont dożywotni
UK, 2023 [74]	Inkrementalne QALY: - ICUR: - Horyzont dożywotni	-
Niniejsza analiza, 2023	Inkrementalne QALY: 3,65 ICUR: 4,0 mln PLN/QALY (bez RSS) lub ██████████ Horyzont 6 lat	Inkrementalne QALY: 9,68 ICUR: 6,3 mln PLN/QALY (bez RSS) lub ██████████ Horyzont dożywotni

Wyniki niniejszej analizy zbliżone są do wyników opublikowanych analiz ekonomicznych, przy czym należy zaznaczyć, że do adaptacji wykorzystano modele Wnioskodawcę przygotowane z uwzględnieniem uwag zagranicznych agencji HTA (w tym NICE [73], [74] i CADTH [60]) i z tego względu wyniki niniejszej analizy bliższe są wynikom analiz opublikowanych w ostatnich latach [56], [63], [74].

Różnica względem analiz przedkładanych AOTMiT w 2021 roku [56] wynika przede wszystkim z uwzględnienia w niniejszej analizie: innych kosztów jednostkowych (w tym kosztu wnioskowanej technologii ponieważ [REDACTED]

[REDACTED]), zaktualizowanych danych klinicznych i założeń modelu (np. modelowany efekt sebelipazy alfa we wczesnym LAL-D zgodnie z uwagami NICE [73], [74]), aktualnych informacji na temat ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski czy alternatywnego sposobu podejścia do oceny wag użyteczności osób z populacji generalnej w wieku poniżej 18 roku życia (w niniejszej analizie wykorzystano ekstrapolację danych [47] podczas gdy w analizie [56] uwzględniono założenia).

Do podstawowych ograniczeń analiz zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej jakości dla wnioskowanej technologii (m.in. brak możliwości przeprowadzenia w pełni wiarygodnego randomizowanego porównania wnioskowanej technologii z BSC przy uwzględnieniu twardych punktów końcowych ze względów etycznych jak i również praktycznych – takie badanie w populacji pacjentów z późną LAL-D musiałoby trwać kilkadziesiąt lat) i ograniczoną liczbę danych umożliwiających wiarygodne modelowanie, co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą występującą w Polsce u kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów [122].

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu Kanuma® w leczeniu LAL-D. Oceniana technologia posiada status leku sierociego. Dla leków sierocych spełnienie wymagań stawianych powszechnie występującym chorobom jest niemożliwe, ze względu na

wysokie koszty badań oraz niedostępność wysokiej jakości danych klinicznych umożliwiających jednoznaczną ocenę efektów zdrowotnych terapii. Koszt terapii sierocych zazwyczaj podyktowany jest koniecznością poniesienia wysokich kosztów opracowania takich terapii przy niskich przychodach z jej udostępnienia wynikających z bardzo niskiej liczebności populacji docelowej.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z ICUR wyższym od progu opłacalności, niezależnie od założeń modelowania czy wartości parametrów niepewnych. Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4. Niemniej jednak wynik niniejszej analizy ekonomicznej nie powinien być zaskoczeniem z uwagi na charakter wnioskowanej technologii; w przypadku analiz dla leków sierocych stosowanych w rzadkich chorobach należy się spodziewać wyższych wartości inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania sebelipazy alfa w leczeniu LAL-D [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierociego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i wartości parametrów przyjętych na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu LAL-D pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu sebelipazy alfa. **Stosowanie jedynego zarejestrowanego leku w leczeniu LAL-D (sebelipazy alfa) powodowało co najmniej kilkukrotne przedłużenie życia pacjenta z LAL-D, istotnie znosząc ryzyko przedwczesnego zgonu wśród tych pacjentów.**

Zaobserwowano, że leczenie sebelipazą alfa pacjentów z wczesną postacią LAL-D co najmniej 15-krotnie przedłuża dalsze oczekiwane przeżycie tych pacjentów (długość życia określona na poziomie 4,46 roku w grupie leczonej sebelipazą alfa vs 0,30 roku w grupie BSC w horyzoncie czasowym 6 lat), co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [41]. Określono, że stosowanie sebelipazy alfa

wśród pacjentów z późną postacią LAL-D powoduje znaczną redukcję tempa progresji zmian chorobowych wątroby, co przekłada się na obniżenie ryzyka wystąpienia zaawansowanych chorób wątroby (zdekompensowana marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy) i związaną z nimi koniecznością przeprowadzenia przeszczepu wątroby i/lub wystąpienia przedwczesnego zgonu (długość dalszego życia wynosząca 65,94 roku w grupie SA vs 27,57 roku w grupie BSC w horyzoncie czasowym 90 lat).

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Kanuma® (sebelipaza alfa) w leczeniu LAL-D jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności powyżej progu opłacalności, niezależnie od perspektywy ekonomicznej, realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka czy założeń modelu.

Niemniej jednak stosowanie wnioskowanej technologii wiązało się ze znaczącą poprawą wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji.

Refundacja wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia standardowego kryterium opłacalności (inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności znacznie przekraczają próg opłacalności), stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Udostępnienie pacjentom z LAL-D sebelipazy alfa, czyli leku sierocemu nieposiadającego żadnej alternatywy terapeutycznej, pozwoli zwiększyć wyniki zdrowotne tej populacji chorych oraz poprawi satysfakcję pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

W ramach Analizy wpływu na budżet [122] ustalono, że po objęciu refundacją leczenia sebelipazą alfa wśród około 20 pacjentów (od 9 do 32 pacjentów w ramach skrajnych scenariuszy) tylko w trakcie pierwszych dwóch lat refundacji wnioskowanej technologii jej stosowanie pozwoli uniknąć około 1 zgonu (od 0,6 do 1,7).

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: maj 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. 2023 poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [34] Huserau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, październik 2023 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, październik 2023 roku.
- [42] Komunikat NFZ z 6 maja 2024 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-luty 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8603.html>.
- [43] GUS. Sytuacja demograficzna Polski do roku 2022. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-roku-2022,40,3.html>
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2023. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. *Value in health* 2012, 15 (7) PA331.
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323

- [54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm> (ostatnia aktualizacja: październik 2023).
- [55] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <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/>
- [56] Materiały do zlecenia AOTMiT nr 43/2021 (aotm.gov.pl). <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7320-43-2021-zlc>
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Kanuma. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kanuma>
- [58] GUS. Powierzchnia i ludność w przekroju terytorialnym w 2023 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/powierzchnia-i-ludnosc-w-przekroju-terytorialnym-w-2023-roku,7,20.html>
- [59] Katsigianni, E.I., Petrou, P. A systematic review of the economic evaluations of Enzyme Replacement Therapy in Lysosomal Storage Diseases. *Cost Eff Resour Alloc* 20, 51 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12962-022-00369-w>
- [60] Pharmacoeconomic Review Report: Sebelipase Alfa (Kanuma): (Alexion Pharmaceuticals, Inc.). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; November 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539158/>
- [61] Ecker T, Kandola S, Ahrens L, Brozek A, Marx E, Ritz-Jansen K. Implications of EU HTA on Future Relevance of Real World Evidence in National Assessments. <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/intl2023-3666/126678>
- [62] NCPE. Irlandia. <https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/06/Summary-sebelipase-alfa.pdf>
- [63] PBAC. Australia. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/sebelipase-alfa-psd-march-2022.pdf>
- [64] Katalog ASDK. Załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [65] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (5a). Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [66] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [67] Katalog świadczeń do sumowania (1c). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 90/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [68] Katalog świadczeń odrębnych (1b). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. www.nfz.gov.pl
- [69] Katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej (1w). Załącznik Nr 4 do zarządzenia Nr 21/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- [70] Katalog produktów do rozliczenia świadczeń udzielanych w OAIIT (1ts). Załącznik nr 1ts do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [71] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr Nr 112/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [72] Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 112/2023/DGL Prezesa NFZ. www.nfz.gov.pl
- [73] NICE 2015. Sebelipase alfa for treating lysosomal acid lipase deficiency [ID737] - <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-lysosomalacidlipasedeficiencysebelipasealfaid737/documents>.
- [74] NICE, 2023. Sebelipase alfa for treating Wolman disease. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10047/documents>
- [75] Bernstein DL, Hülkova H, Bialer MG and Desnick RJ. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *Journal of hepatology*. 2013; 58(6):1230-43
- [76] Hoffman EP, Barr ML, Giovanni MA, Murray MF. Lysosomal Acid Lipase Deficiency. 2015 Jul 30 [updated 2016 Sep 1]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 26225414. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>
- [77] Streibinger G, Muller E, Feldman A i wsp. Lysosomal acid lipase deficiency – early diagnosis is the key. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2019;11 79–88
- [78] Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):25. Published 2017 Feb 8. doi:10.1186/s13023-017-0587-3
- [79] Vijay S, Brassier A, Ghosh A, et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1):13
- [80] Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015; 61(6):619
- [81] Erwin AL. The role of sebelipase alfa in the treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017; 10(7):553-62

- [82] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149(2):389-97.e10
- [83] Uchwała Nr 3/2022/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Komunikat NFZ z 8 czerwca 2022 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8218.html>.
- [85] Calzadilla Bertot L and Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*. 2016; 17(5):774. doi: 10.3390/ijms17050774.
- [86] Komunikat DGL z dnia 22-05-2024. Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do marca 2024 r. www.nfz.gov.pl
- [87] Ballinger R, Macey J, Lloyd A, et al. Measurement of Utilities Associated with Parenteral Support Requirement in Patients with Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure. *Clinical therapeutics*. 2018; 40(11):1878-93.e1
- [88] Song J, Floyd FJ, Seltzer MM, et al. Long-term effects of child death on parents' health-related quality of life: a dyadic analysis. *Family relations*. 2010; 59(3):269-82
- [89] Del Angel G, Hutchinson AT, Jain NK, Forbes CD, Reynders J. Large-scale functional LIPA variant characterization to improve birth prevalence estimates of lysosomal acid lipase deficiency. *Hum Mutat*. 2019;40(11):2007-2020. doi:10.1002/humu.23837
- [90] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [91] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [92] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020>.
- [93] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [94] Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015; 13(4):643-54.e1-9; quiz e39-40
- [95] Thein HH, Yi Q, Dore GJ and Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008; 48(2):418-31
- [96] Crossan C, Tsochatzis EA, Longworth L, et al. Cost-effectiveness of non-invasive methods for assessment and monitoring of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic liver disease: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015; 19(9):1-409, v-vi
- [97] Zhang E, Wartelle-Bladou C, Lepanto L, et al. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. *European radiology*. 2015; 25(11):3282-94
- [98] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016; 64(5):1577-86
- [99] Mahady SE, Wong G, Craig JC and George J. Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: a cost utility analysis. *Hepatology*. 2012; 56(6):2172-9
- [100] Burton BK, Feillet F, Furuya KN, et al. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *Journal of hepatology*. 2022; 76(3):577-87
- [101] Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006; 10(21):1-113, iii.
- [102] Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, et al. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American journal of gastroenterology*. 2003; 98(3):630-8
- [103] POLTRANSPLANT. Biuletyn 2018. http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf
- [104] POLTRANSPLANT. Biuletyn 2023. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2023_www.pdf
- [105] Komunikat NFZ z 2 marca 2021 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2020 r. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=142>.
- [106] Uchwała Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. www.nfz.gov.pl.
- [107] Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. www.nfz.gov.pl.

-
- [108] Uchwała Nr 3/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl.
- [109] Uchwała Nr 22/2019/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 września 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. www.nfz.gov.pl
- [110] Uchwała Nr 21/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 września 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2018 r. www.nfz.gov.pl
- [111] Uchwała Nr 5/2021/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. www.nfz.gov.pl
- [112] Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, et al. Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52(3):425-32
- [113] McLernon DJ, Dillon J and Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2008; 28(4):582-92
- [114] Longworth L, Young T, Buxton MJ, et al. Midterm cost-effectiveness of the liver transplantation program of England and Wales for three disease groups. *Liver Transpl*. 2003; 9(12):1295-307
- [115] Ratcliffe J, Longworth L, Young T, et al. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl*. 2002; 8(3):263-70
- [116] David K, Kowdley KV, Unalp A, et al. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology*. 2009; 49(6):1904-12
- [117] Lu Y, Dai Z, Chang F, Wang L, He J, Shi P, Zhang H, Lu Y. Whether and How Disutilities of Adverse Events were Used in the Economic Evaluation of Drug Therapy for Cancer Treatment. *Pharmacoeconomics*. 2023 Mar;41(3):295-306. doi: 10.1007/s40273-022-01232-9. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36658308; PMCID: PMC9928913.
- [118] Kanuma, INN-sebelipase alfa (europa.eu). https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kanuma-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [119] GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,6,7.html>
- [120] Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943
- [121] S. Cure , N. Despiéjel, I. Guerra. PRM26 - Impact of Using Either Multiplicative or Additive Utility Decrements in Decision Models. *Value in Health* Volume 16, Issue 7, November 2013, Page A579. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.1579>.
- [122] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, maj 2024 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Zależna od wieku masa ciała pacjentów z LAL-D.....	16
Tabela 2. Wskaźniki progresji zwłóknienia wątroby (przejścia od F0 do F4).....	30
Tabela 3. Prawdopodobieństwa przejścia do zaawansowanej choroby wątroby.....	31
Tabela 4. Przeżycie całkowite pacjentów z wczesną LAL-D.	36
Tabela 5. Poprawność dopasowania modeli parametrycznych do danych przeżycia całkowitego (pominięcie pacjenta 05-001).	36
Tabela 6. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [120].....	38
Tabela 7. Uwzględnione źródła informacji na temat wag użyteczności – model późnej LAL-D.	39
Tabela 8. Utrata wagi użyteczności dla stanu modelu późnej LAL-D.	40
Tabela 9. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	43
Tabela 10. Uwzględnione koszty jednostkowe leków w PLN (uwzględnione w analizie wrażliwości).....	47
Tabela 11. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kanuma®, 20mg.....	47
Tabela 12. Koszt komparatora.....	49
Tabela 13. Koszty stanów (w tym BSC) modelu dla wczesnej LAL-D	50
Tabela 14. Koszt oryginalnych stanów badania Kaczor 2012 [49].....	53
Tabela 15. Koszt stanów modelu dla późnej LAL-D. Źródła: Kaczor 2012 [49], [55], [56].....	53
Tabela 16. Scenariusze analizy wrażliwości.....	54
Tabela 17. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	58
Tabela 18. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z wczesną LAL-D (horyzont czasowy 6 lat).....	62
Tabela 19. Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów z późną LAL-D (horyzont czasowy 90 lat).....	62
Tabela 20. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	71
Tabela 21. Wyniki zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	73
Tabela 22. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 04.10.2023).....	86
Tabela 23. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.....	92
Tabela 24. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 04.10.2023).	93
Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: wczesna LAL-D.	97
Tabela 26. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: późna LAL-D.....	99
Tabela 27. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	103

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Zależność masy ciała od wieku wśród uczestników badań dla wnioskowanej technologii.	16
Rysunek 2. Porównanie przeżycia całkowitego pacjentów z wczesną postacią LAL-D [78].	18
Rysunek 3. Schemat modelu dla wczesnej LAL-D.	27
Rysunek 4. Schemat modelu dla późnej LAL-D. Niebieskimi strzałkami zaznaczono potencjalny efekt SA.	28
Rysunek 5. Liczba pacjentów stosujących sebelipazę alfa w podziale na stadium zwłóknienia wątroby wg METAVIR.	33
Rysunek 6. Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami modelu dla późnej LAL-D.	34
Rysunek 7. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego pacjentów z wczesną LAL-D.	35
Rysunek 8. Dopasowanie modeli parametrycznych do danych przeżycia całkowitego (pominięcie pacjenta 05-001).	36
Rysunek 9. Ekstrapolacja wag użyteczności osób z populacji generalnej Polski.	38
Rysunek 10. Diagram tornado. Wczesna LAL-D, wariant z RSS.	65
Rysunek 11. Diagram tornado. Wczesna LAL-D, wariant bez RSS.	66
Rysunek 12. Diagram tornado. Późna LAL-D, wariant z RSS.	67
Rysunek 13. Diagram tornado. Późna LAL-D, wariant bez RSS.	68
Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wczesna LAL-D, z RSS.	69
Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wczesna LAL-D, bez RSS.	70
Rysunek 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Późna LAL-D, z RSS.	70
Rysunek 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Późna LAL-D, bez RSS.	70
Rysunek 18. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	88
Rysunek 19. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	96

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z LAL-D – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów kwalifikujących się do jednej z grup LAL-D (WD lub CESD), zgodnie z podziałem modeli zaadaptowanych do warunków polskich.

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

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

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

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%. Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego.

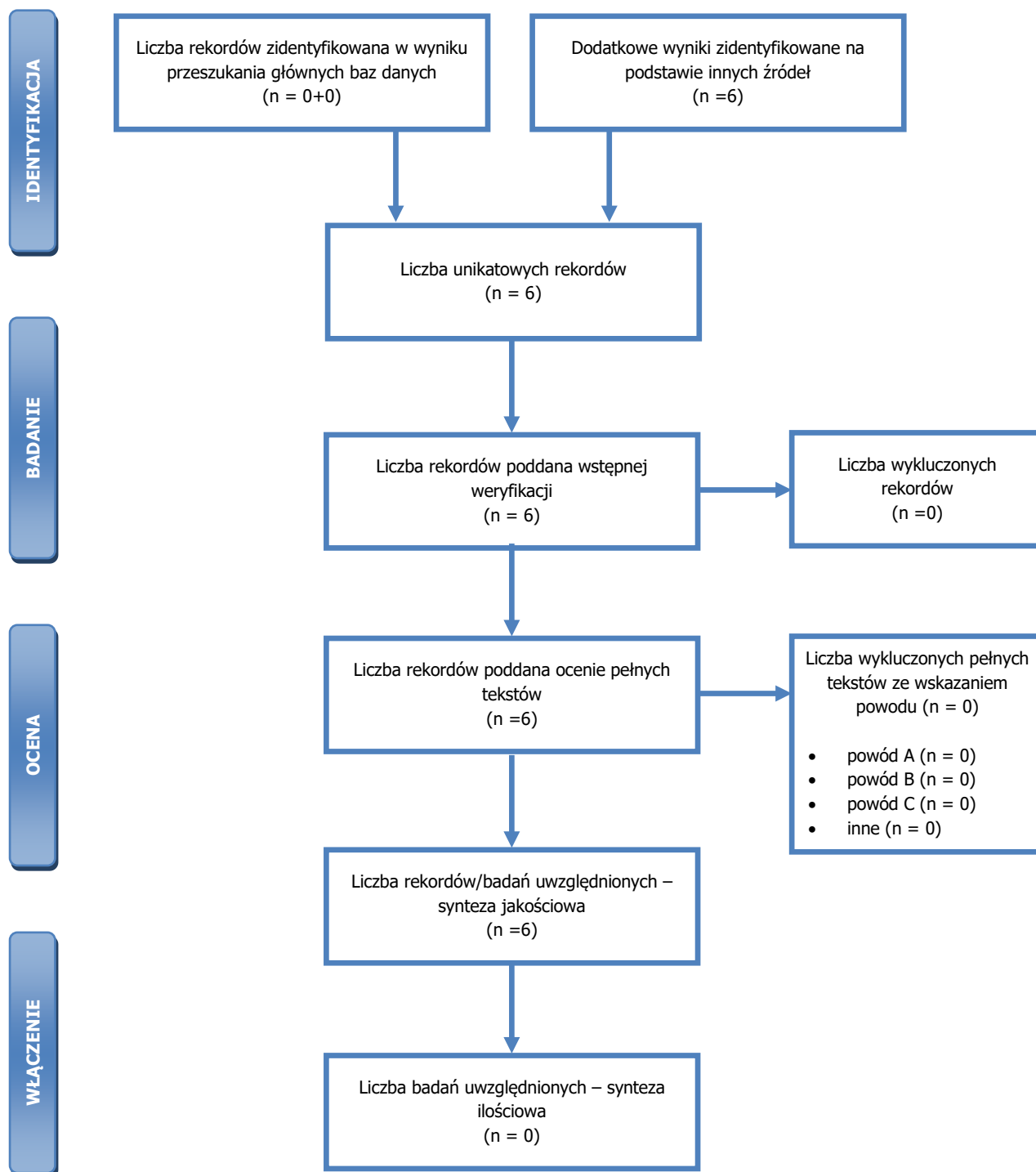


Tabela 22. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 04.10.2023).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE (embase.com)
#1	Populacja PubMed: "Lysosomal acid lipase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Wolman Disease"[Mesh] OR "Cholesterol Ester Storage Disease"[Mesh] EMBASE: 'lysosomal acid lipase deficiency'/exp OR 'Wolman disease'/exp OR 'cholesterol ester storage disease'/exp	385	1 004
#2	Interwencja kanuma OR sebelipase	180	432
#3	Punkty końcowe qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))	2 821 135	1 121 418
#4	Metoda pomiaru hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))	175 122	13 808
#5	Wynik przeszukania PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	0	0
Suma rekordów		0	
Liczba unikatowych rekordów:		0	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1;		6 [56], [60], [62], [63], [73], [74]	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE (embase.com)
	b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2023, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA		
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		6
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		6
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		6
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:		0
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):		0 DOI:
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):		0 DOI: PMID:
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):		0 DOI:
	inne:		0
	Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		6 [56], [60], [62], [63], [73], [74]

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



Rysunek 18. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań oceniających wagi użyteczności pacjentów z LAL-D; zidentyfikowano wyłącznie 6 rekordów dotyczących analiz ekonomicznych dla

wnioskowanej technologii uwzględniających założenia w zakresie wag użyteczności pacjentów z LAL-D [56], [60], [62], [63], [73], [74].

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

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

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania sebelipazy alfa w leczeniu LAL-D (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania sebelipazy alfa w leczeniu LAL-D,

- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

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

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

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

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

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

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie

Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

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

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Tabela 23. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

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

Tabela 24. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 04.10.2023).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>kanuma OR sebelipase</i>	3	180	432
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 113 158	1 513 546

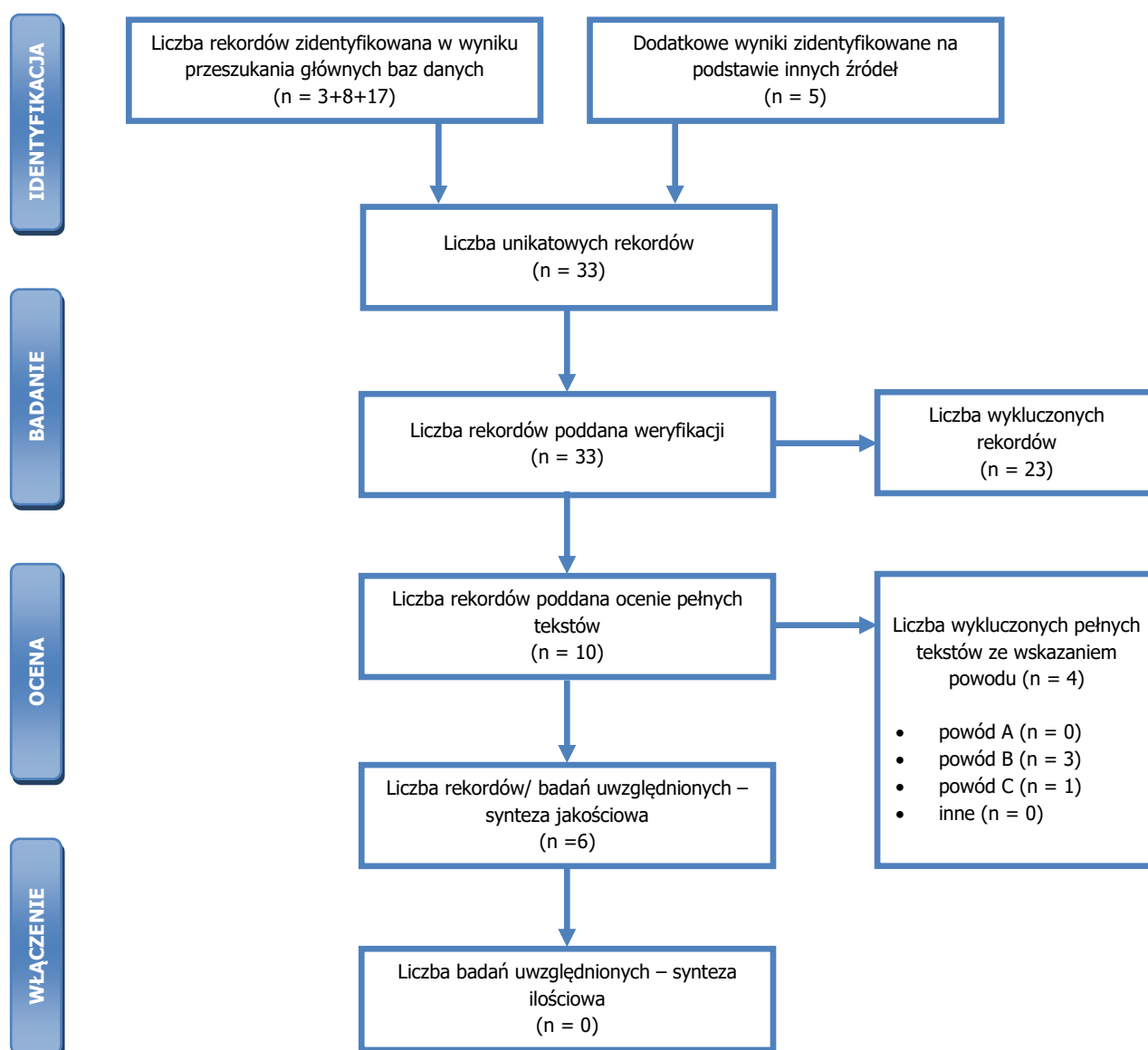
Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp] NOT (humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#3	<p>Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>	3	8	17
Suma rekordów			28	
Liczba unikatowych rekordów:			28	
Dodatkowe źródła informacji*:			5 AOTMIT [56], NCPE [62], PBAC [63], NICE [73], [74]	

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		33	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		33	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		10	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		4	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		3 Ref./DOI: [59], 10.1371/journal.pone.0191945, 10.1358/dot.2016.52.5.2488974	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		1 DOI: 10.5582/irdr.2021.01091	
	• inne:		0 DOI:	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		6 [56], [60], [62], [63], [73], [74]	

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



Rysunek 19. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 6 analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego [56], [60], [62], [63], [73], [74].

12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Nr	QALY			Koszt Kanuma, PLN		Koszt całkowity, PLN					ICUR, PLN/QALY		Progowa CZN	
	Kanuma	BSC	Różnica	bez RSS	Z RSS	Kanuma, bez RSS	Kanuma, z RSS	BSC	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
WD-SA 00	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 01	3,77	0,13	3,64											
WD-SA 02	3,78	0,13	3,65											
WD-SA 03	3,76	0,13	3,64											
WD-SA 04	3,78	0,13	3,65											
WD-SA 05	3,89	0,18	3,71											
WD-SA 06	3,82	0,16	3,66											
WD-SA 07	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 08	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 09	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 10	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 11	4,02	0,30	3,72											
WD-SA 12	3,60	0,10	3,50											
WD-SA 13	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 14	3,77	0,13	3,65											

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Nr	QALY			Koszt Kanuma, PLN		Koszt całkowity, PLN					ICUR, PLN/QALY		Progowa CZN	
	Kanuma	BSC	Różnica	bez RSS	Z RSS	Kanuma, bez RSS	Kanuma, z RSS	BSC	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
WD-SA 15	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 16	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 17	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 18	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 19	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 20	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 21	4,19	0,13	4,06											
WD-SA 22	3,42	0,12	3,30											
WD-SA 23	1,93	0,13	1,80											
WD-SA 24	18,61	0,13	18,49											
WD-SA 25	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 26	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 27	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 28	3,91	0,16	3,75											
WD-SA 29	3,99	0,13	3,86											
WD-SA 30	3,18	0,33	2,85											
WD-SA 31	3,83	0,22	3,60											
WD-SA 32	3,73	0,28	3,45											

Nr	QALY			Koszt Kanuma, PLN		Koszt całkowity, PLN					ICUR, PLN/QALY		Progowa CZN	
	Kanuma	BSC	Różnica	bez RSS	Z RSS	Kanuma, bez RSS	Kanuma, z RSS	BSC	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
WD-SA 33	4,09	0,11	3,98											
WD-SA 34	3,62	0,13	3,50											
WD-SA 35	3,73	0,12	3,61											
WD-SA 36	3,72	- 0,08	3,80											
WD-SA 37	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 38	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 39	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 40	3,77	0,13	3,64											
WD-SA 41	3,77	0,13	3,65											
WD-SA 42	3,77	0,13	3,65											

Nr	QALY			Koszt Kanuma, PLN		Koszt całkowity, PLN					ICUR, PLN/QALY		Progowa CZN	
	Kanuma	BSC	Różnica	bez RSS	Z RSS	Kanuma, bez RSS	Kanuma, z RSS	BSC	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
CESD - SA 00	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 01	24,04	14,04	10,00											
CESD - SA 02	23,42	13,98	9,44											
CESD - SA 03	23,47	13,92	9,55											
CESD - SA 04	23,89	14,08	9,81											

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Nr	QALY			Koszt Kanuma, PLN		Koszt całkowity, PLN					ICUR, PLN/QALY		Progowa CZN	
	Kanuma	BSC	Różnica	bez RSS	Z RSS	Kanuma, bez RSS	Kanuma, z RSS	BSC	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
CESD - SA 05	24,03	14,26	9,77											
CESD - SA 06	23,42	13,84	9,58											
CESD - SA 07	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 08	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 09	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 10	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 11	23,80	15,56	8,24											
CESD - SA 12	23,61	13,17	10,45											
CESD - SA 13	24,22	16,26	7,96											
CESD - SA 14	23,08	12,22	10,85											
CESD - SA 15	23,46	14,01	9,45											
CESD - SA 16	23,95	14,01	9,94											
CESD - SA 17	25,57	16,55	9,03											
CESD - SA 18	20,24	11,32	8,91											
CESD - SA 19	15,41	10,32	5,09											
CESD - SA 20	10,34	7,86	2,48											
CESD - SA 21	58,33	23,43	34,90											
CESD - SA 22	13,76	9,93	3,83											

Nr	QALY			Koszt Kanuma, PLN		Koszt całkowity, PLN					ICUR, PLN/QALY		Progowa CZN	
	Kanuma	BSC	Różnica	bez RSS	Z RSS	Kanuma, bez RSS	Kanuma, z RSS	BSC	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
CESD - SA 23	17,51	12,81	4,70											
CESD - SA 24	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 25	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 26	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 27	23,16	14,01	9,15											
CESD - SA 28	24,63	14,01	10,62											
CESD - SA 29	24,20	14,01	10,19											
CESD - SA 30	24,21	14,01	10,20											
CESD - SA 31	24,02	14,01	10,01											
CESD - SA 32	26,92	14,01	12,91											
CESD - SA 33	22,71	14,01	8,70											
CESD - SA 34	24,69	14,01	10,68											
CESD - SA 35	23,66	13,97	9,69											
CESD - SA 36	23,65	13,79	9,86											
CESD - SA 37	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 38	24,81	15,26	9,55											
CESD - SA 39	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 40	23,69	14,01	9,68											

Kanuma® (sebelipaza alfa) do stosowania w długookresowej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów w każdym wieku z niedoborem lizosomalnej kwaśnej lipazy w ramach programu lekowego. Analiza ekonomiczna.



Nr	QALY			Koszt Kanuma, PLN		Koszt całkowity, PLN					ICUR, PLN/QALY		Progowa CZN	
	Kanuma	BSC	Różnica	bez RSS	Z RSS	Kanuma,	Kanuma,	BSC	Różnica,	Różnica,	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
CESD - SA 41	23,71	14,54	9,17											
CESD - SA 42	23,74	14,26	9,48											
CESD - SA 43	23,69	14,01	9,68											
CESD - SA 44	23,69	14,01	9,68											

12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 27. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	Maj 2024
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 kwi 2024
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje Październik 2023
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 18- Tabela 19.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 18- Tabela 19.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 18- Tabela 19.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 18- Tabela 19.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabela 18- Tabela 19.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 17.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 17.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem 	TAK	Tabela 18- Tabela 19.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 18- Tabela 19.; Por. rozdziału 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 23., Tabela 24	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 22.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień 	TAK	Rysunek 19.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 18.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

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

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych,	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?			
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia	TAK	Rozdział 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	danych dołączono do raportu jako załączniki?			
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

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

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