Amvuttra® (wutrisyran) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest Sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Medison Pharma.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów 4
Streszczenie 6
1 Wprowadzenie 8
1.1 Cel analizy 8
1.2 Komparatory 8
1.3 Populacja 8
1.4 Typ analizy ekonomicznej 8
1.5 Perspektywa 9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie 9
1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka 10
1.8 Ustalenie ceny progowej 11
2 Metodyka analizy 12
2.1 Ogólna charakterystyka 12
2.2 Opis modelu 12
2.2.1 Przepływ pacjentów 13
2.3 Parametry wejściowe modelu 14
2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów 14
2.3.2 Dane wejściowe dotyczące skuteczności 15
2.3.3 Śmiertelność 17
2.3.4 Przerwanie leczenia 19
2.4 Użyteczności 20
2.4.1 Użyteczności związane ze stanami zdrowia 21
2.4.2 Dekrement użyteczności związany z dysfunkcjami autonomicznymi 22
2.4.3 Dekrement użyteczności dla podania leku 23
2.4.4 Użyteczności związane z opieką nad pacjentem 25
2.5 Koszty 26
2.5.1 Koszt substancji 26
2.5.2 Koszt kwalifikacji do programu lekowego 27
2.5.3 Koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego 30
2.5.4 Koszt podania leku w ramach programu lekowego 31
2.5.5 Koszt BSC 32
2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego 47
2.7 Zakres analizy wrażliwości 50
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości 50
2.7.2 Tornado 50
2.7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości 50

2.8 Walidacja modelu 52
3 Wyniki 53
3.1.1 Analiza podstawowa 53
3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości 54
3.1.3 Wykresy tornado 59
3.1.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości 60
4 Ograniczenia 63
5 Dyskusja 64
6 Wnioski końcowe 66
7 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych 67
7.1 Metodyka przeglądu 67
7.2 Wyniki przeglądu 72
7.3 Omówienie włączonych badań i wnioski 75
7.3.1 Nie 2023 75
7.3.2 Raport HTA — CADTH 2024 75
7.3.3 Raport HTA — NICE 2023 76
7.3.4 Raport HTA — IQWiG 2023 77
7.3.5 Raport HTA — HAS 2023 79
7.3.6 Raport HTA — Zorginstituut Nederland 2024 80
8 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności 81
8.1 Metodyka przeglądu 81
8.2 Wyniki przeglądu 83
8.2.1 Ines 2020 88
8.2.2 Obici 2023 90
8.2.3 Obici 2020 91
8.2.4 Waddington-Cruz 2018 92
9 Aneks 3. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej 94
10 Aneks 4. Struktura zużycia zasobów 97
11 Aneks 5. Farmakoterapia 100
Spis rysunków 104
Spis tabel 105
Bibliografia 108

Wykaz skrótów i akronimów

APD	analiza problemu decyzyjnego
ATTRh **ATTRm** **ATTRv**	dziedziczna amyloidoza transtyretynowa (ang. hereditary *transthyretin amyloidosis*; *mutant transthyretin amyloidosis; variant transthyretin amyloidosis*)
ATTR-PN	amyloidoza transtyretynowa przebiegająca z polineuropatią (ang. *transthyretin amyloid polyneuropathy*)
BSC	najlepsza terapia podtrzymująca (ang. *best supportive care*)
CCA	analiza porównawcza kosztów (ang. *cost-comparison analysis*)
CEA	analiza kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*)
CHB	cena hurtowa brutto
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*)
CZN	cena zbytu netto
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *health related quality of life*)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
LYG	lata życia (ang. *life-years gained*)
LS	metoda najmniejszych kwadratów (ang. *least squares*)
LSMD	różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean difference*)
mBMI	zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (ang. modified body mass index
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIS+7	ang. *Neuropathy Impairment Score plus 7* (skala niepełnosprawności powiązanej z neuropatią)
Norfolk QOL-DN	ang. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (kwestionariusz oceny jakości życia Norfolk w neuropatii cukrzycowej)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study*)
PL	program lekowy
PND	skala niepełnosprawności w polineuropatii (ang. *polyneuropathy disability*)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality-adjusted life years*)
RDI	względna intensywność dawki (ang. *relative dose intensity*)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
ToT	czas trwania leczenia (ang. *time on treatment*)
UCZ	urzędowa cena zbytu
USD	dolar amerykański
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Amvuttra® (substancja czynna wutrisyran) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania (ATTR-PN), tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego (PL).

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z ATTR z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

Ocenianą interwencją jest lek Amvuttra®. Obecnie w Polsce w badanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych jest wyłącznie leczenie objawowe związane z polineuropatią i dysfunkcjami układu autonomicznego, dlatego w analizie jako komparator przyjęto najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), któremu w badaniu klinicznym HELIOS-A odpowiadało placebo.

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie krajowych danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Model umożliwia porównanie efektów i kosztów stosowania leku Amvuttra® w połączeniu z BSC oraz wyłącznie BSC u pacjentów z ATTR-PN, co odpowiada doborowi interwencji i komparatora w niniejszej analizie. Model bazuje przede wszystkim na danych z badań APOLLO i HELIOS-A.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). Ponadto w jednym z wariantów scenariuszowej analizy wrażliwości wyniki przedstawiono z perspektywy społecznej, która uwzględnia koszty ponoszone przez podmioty inne niż NFZ i pacjent (np. PFRON).

[redacted]

Ze względu na przewlekły charakter choroby oraz średni początkowy wiek w populacji w badaniu HELIOS-A (57,9 lata) przyjęto 20-letni horyzont czasowy. Dodatkowo, w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości, przeanalizowano horyzonty czasowe wynoszące 10 i 30 lat.

Oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Ponieważ ATTR-PN wpływa zarówno na oczekiwaną długość, jak i na jakość życia pacjentów, w modelu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), tj. wyliczono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) wyrażający średni koszt uzyskania dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość (QALY, ang. *quality-adjusted life years*). Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*) i wyliczano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*). Podejście takie przedstawiono, gdyż CUA w pewnym sensie stygmatyzuje pacjentów z obniżoną jakością życia, traktując wydłużanie takiego życia jako niepełnowartościowe.

Wyniki

Analiza podstawowa wykazała, że w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie terapia jednego pacjenta z ATTR-PN z zastosowaniem preparatu Amvuttra® wiąże się z przyrostem QALY o 4,53 oraz LY o 3,65 w porównaniu z placebo. Wyniki te nie są zależne od perspektywy analizy.

W wariancie bez RSS, w perspektywie płatnika publicznego leczenie preparatem Amvuttra® jest o 10 334 627 PLN droższe od stosowania wyłącznie najlepszej terapii podtrzymującej. Z kolei w perspektywie wspólnej różnica ta wynosi 10 334 438 PLN. W perspektywie płatnika publicznego i wspólnej oszacowane wartości ICUR wyniosły odpowiednio 2 279 870 PLN/QALY i 2 279 828 PLN/QALY.

[redacted]

W wariancie bez RSS, ICER wyniósł 2 834 098 PLN/LY w przypadku perspektywy płatnika oraz 2 834 047 PLN/LY w perspektywie wspólnej [redacted]

Na podstawie sporządzonych wykresów tornado wykazano, że w największy wpływ na wyniki mają ryzyko względne związane z odpowiedzią na leczenie oraz prawdopodobieństwa pozostania w danym stanie PND lub pogorszenia stanu pacjenta, [redacted]

Podsumowanie i wnioski

Badanie HELIOS-A wykazało, że wutrisyran osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci zmiany wyniku mNIS+7 po 9 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych ($p=3,54\cdot10^{-12}$) oraz wszystkie drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności — istotną poprawę w porównaniu z zewnętrznym placebo zaobserwowano w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN, teście 10-metrowego marszu, mNIS+7, mBMI i skali ogólnej niepełnosprawności. Wyższe wydatki związane ze stosowaniem preparatu Amvuttra® spowodowane są głównie kosztem leku. Zarówno w analizie podstawowej, jak i we wszystkich wariantach analizy wrażliwości, oszacowane wartość ICUR przekraczały próg opłacalności niezależnie od przyjętej perspektywy.

Mimo wzrostu kosztów, wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Amvuttra® jest wysoce uzasadnione. Ze względu na rzadką naturę choroby ATTR-PN oraz obecny brak zatwierdzonego ukierunkowanego leczenia tej choroby, istnieje wyraźna, niezaspokojona potrzeba medyczna, która zostanie wyeliminowana po wprowadzeniu refundacji leku Amvuttra®. Badanie HELIOS-A dowiodło, że jest to lek o wysokiej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jego stosowanie wpływa na zwiększenie jakości życia pacjenta poprzez spowolnienie postępu choroby i związanej z nią niepełnosprawności. Preparat Amvuttra® zmieni ścieżkę leczenia pacjentów z ATTR-PN oraz umożliwi lekarzom leczenie pacjentów dostosowane do tej jednostki chorobowej.

Dodatkowo należy zauważyć, iż społeczna akceptacja dla wyższego kosztu leku jest prawdopodobna w przypadku chorób rzadkich, zaś ustalanie cen i refundacja leków sierocych jest kwestią o wysokim priorytecie zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i pacjentów.

Wartość leków sierocych nie powinna być rozpatrywana wyłącznie jako stosunek opłacalności do stałej wartości progowej. Należy wziąć pod uwagę względy społeczne, takie jak dostarczenie grupie pacjentów z chorobami rzadkimi wsparcia w postaci dostępu do leków, których refundacja, jest konieczna ze względu na brak możliwości poniesienia tak wysokich kosztów leczenia przez chorych. Dlatego uzasadnione jest, [redacted]

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Amvuttra® (substancja czynna wutrisyran) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej przebiegającej z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania (ATTR-PN), tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego (PL).

1.2 Komparatory

Wybór komparatora oparto na założeniach przedstawionych w dokumencie analizy problemu decyzyjnego [APD Amvuttra].

Według zebranych wytycznych, podstawą leczenia ATTR-PN jest leczenie objawowe neuropatii i zaburzeń autonomicznych oraz leczenie wpływające na przebieg choroby. Obecnie w Polsce żaden z leków modyfikujących przebieg choroby nie jest objęty refundacją w analizowanym wskazaniu, w związku z czym pacjenci z polineuropatią w przebiegu ATTR poddawani są głównie leczeniu objawowemu. Uznano zatem, że nie ma w Polsce leku, który mógłby stanowić komparator dla wutrisyranu. Biorąc pod uwagę Rozporządzenie Ministra Zdrowia (MZ) z 2023 roku [Rozporządzenie MZ 2023], które mówi, że w przypadku braku technologii opcjonalnej należy porównać się z naturalnym przebiegiem choroby, oceny dokonano w porównaniu do stosowania wyłącznie najlepszej terapii podtrzymującej (ang. *best supportive care*, BSC), które w badaniu HELIOS-A było reprezentowane przez placebo.

1.3 Populacja

Populacja uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna ze schematem PICOS opracowanym na podstawie APD, tj. obejmuje dorosłych pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową przebiegającą z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

1.4 Typ analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Dokładny opis wprowadzonych danych przedstawiono w dalszych rozdziałach.

Jak wykazano w analizie klinicznej dołączonej do wniosku, wutrisyran wykazuje istotną statystycznie przewagę nad placebo w zakresie punktów końcowych związanych ze skutecznością kliniczną [AKL Amvuttra]. Ponieważ leczenie ATTR-PN wpływa zarówno na naturalny przebieg choroby i jej progresję, jak i na jakość życia pacjentów, w modelu przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*), przy czym inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) wyrażono jako koszty inkrementalne lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Dodatkowo, w ramach jednego z wariantów scenariuszowej analizy wrażliwości (rozdział 2.7.1, Scenariusz A), analizę uzupełniono o analizę kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*), w której miarą efektu były lata życia (LYG, ang. *life-years gained*) oraz inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*). Podejście takie zastosowano w celu uniknięcia stygmatyzacji pacjentów z obniżoną jakość życia, przez uznawanie jego wydłużenia za niepełnowartościowe.

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] oraz wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjent). Z uwagi na różne progi odpłatności oraz brak refundacji części z leków i wyrobów medycznych uwzględnionych w BSC, perspektywy te nie są tożsame.

Ponadto, ze względu na fakt, że część kosztów związanych z likwidacją barier architektonicznych oraz dostosowaniem warunków mieszkaniowych do stanu pacjenta może zostać pokryta przez podmioty inne niż NFZ i pacjent, np. Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych (PFRON), w jednym z wariantów scenariuszowej analizy wrażliwości (rozdział 2.7.1, Scenariusz D), wyniki przedstawiono także z perspektywy społecznej, w której uwzględniono koszty ponoszone przez wszystkie podmioty.

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Zgodnie z danymi pochodzącymi z rejestru THAOS, średni wiek wystąpienia objawów ATTRh z polineuropatią waha się od 33,1 do 61,8 lat [APD Amvuttra, Aneks 3. Rejestr THAOS]. W analizowanej populacji średni wiek pacjentów wynosił 57,9 lat.

Amyloidoza transtyretynowa jest chorobą postępującą i prowadzącą do poważnej niepełnosprawności funkcjonalnej, utraty samodzielności i znacznego pogorszenia jakości życia. Średni czas przeżycia od wystąpienia objawów waha się od 6 do 12 lat i jest zależny od wariantu amyloidozy. Gorsze rokowanie obserwuje się w przypadku późnej postaci ATTRh Val30Met, w której mediana czasu przeżycia wynosi 7,3 roku, w porównaniu do 11 lat w ATTRh Val30Met typu wczesnego [APD Amvuttra].

Dostępne dane kliniczne obrazują efekty terapii wutrisyranem w krótszym okresie, jednak oczekuje się, że leczenie będzie miało wpływ na całe życie pacjenta, pod względem kosztów, zachorowalności i jakości życia.

Biorąc pod uwagę te czynniki, w analizie ekonomicznej zastosowano 20-letni horyzont czasowy. Horyzonty czasowe 10 i 30 lat były testowane w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (rozdział 2.7.1, Scenariusz C).

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [Rozporządzenie MZ 2023], jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, jeżeli horyzont czasowy dla analizy ekonomicznej przekracza rok, oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych, powinny zostać

przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Sytuację, w której nie występuje dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych, przedstawiono w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości (rozdział 2.7.1, Scenariusz B).

1.7 Cena przedmiotowej technologii i mechanizm dzielenia ryzyka

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy jednej prezentacji produktu leczniczego Amvuttra®:

- 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Obecnie lek objęty wnioskiem nie jest finansowany w ramach żadnego programu lekowego. Niniejszy wniosek zakłada refundację leku Amvuttra® w ramach nowo utworzonego programu lekowego. [redacted]

Skuteczność wutrisyranu w leczeniu ATTRh-PN w porównaniu do placebo udowodniono w randomizowanym badaniu klinicznym HELIOS-A. Wutrisyran osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci zmiany wyniku mNIS+7 po 9 miesiącach w stosunku do wartości wyjściowych ($p=3,54 \cdot 10^{-12}$) oraz wszystkie drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności — istotną poprawę w porównaniu z zewnętrznym placebo zaobserwowano w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN, teście 10-metrowego marszu, mNIS+7, mBMI i skali ogólnej niepełnosprawności [AKL Amvuttra]. W związku z tym, nie zachodzą przesłanki art. 13.3. [Ustawa refundacyjna 2011].

Poniższa tabela przedstawia wnioskowane ceny leku Amvuttra®.

Tab. 1. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® — wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Amvuttra®, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampstrz.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia (MZ) oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*). [redacted]

[redacted]

Poniżej przedstawiono wnioskowane ceny leku Amvuttra w wariancie uwzględniającym mechanizm dzielenia ryzyka.

Tab. 2. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® — wariant z RSS.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Amvuttra, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampstrz.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

W pliku Excel dołączonym do niniejszej analizy istnieje możliwość wyboru jednego z dwóch wariantów ceny leku — bez lub z uwzględnieniem mechanizmu dzielenia ryzyka (arkusz „Results").

1.8 Ustalenie ceny progowej

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi wyznaczono tzw. cenę progową, będącą ceną zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z wprowadzenia do praktyki klinicznej wnioskowanej technologii, jest równy wysokości progu (190 380 PLN/QALY) [Obwieszczenie Prezesa GUS 2023].

Cenę progową wyznaczono dla scenariusza podstawowego i scenariuszy rozważanych w ramach analizy wrażliwości. Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Model zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych.

Wyniki przedstawione w modelu to koszty całkowite (sumaryczne i podzielone na kategorie kosztów) i lata życia skorygowane o jakość (QALY), na podstawie których obliczany jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR).

Model wykorzystuje dane z badań klinicznych (HELIOS-A i APOLLO) w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji, opinii ekspertów i innych publicznie dostępnych danych. Koszty leków, procedur i wyrobów medycznych szacowano w oparciu o dane NFZ.

Model umożliwia porównanie leczenia preparatem Amvuttra® w połączeniu z BSC ze stosowaniem wyłącznie najlepszej terapii podtrzymującej u chorych z ATTR-PN, co odpowiada doborowi interwencji i komparatora w niniejszej analizie.

2.2 Opis modelu

Poniżej przedstawiono całościową charakterystykę modelu udostępnionego przez Wnioskodawcę. Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badań klinicznych HELIOS-A oraz APOLLO [AKL Amvuttra]. Są to wieloośrodkowe, randomizowane badania III fazy oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii wutrisyranem (HELIOS-A) oraz patisyranem (APOLLO) w porównaniu z placebo w grupie chorych na ATTR-PN, przy czym w badaniu HELIOS-A wykorzystano zewnętrzną grupę placebo z badania APOLLO.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z uwzględnieniem założenia, że do populacji zgodnej z wnioskiem wliczają się jedynie pacjenci z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania, co odpowiada stopniom I-IIIB w klasyfikacji PND [APD Amvuttra].

Wielostanowy, kohortowy model Markowa uwzględnia wszystkie koszty i efekty zdrowotne związane ze stosowaniem wutrisyranu lub placebo w terapii ATTR-PN. Model zaprojektowano przy założeniu 20-letniego horyzontu czasowego oraz 6-miesięcznych cykli. W modelu uwzględniono 7 stanów:

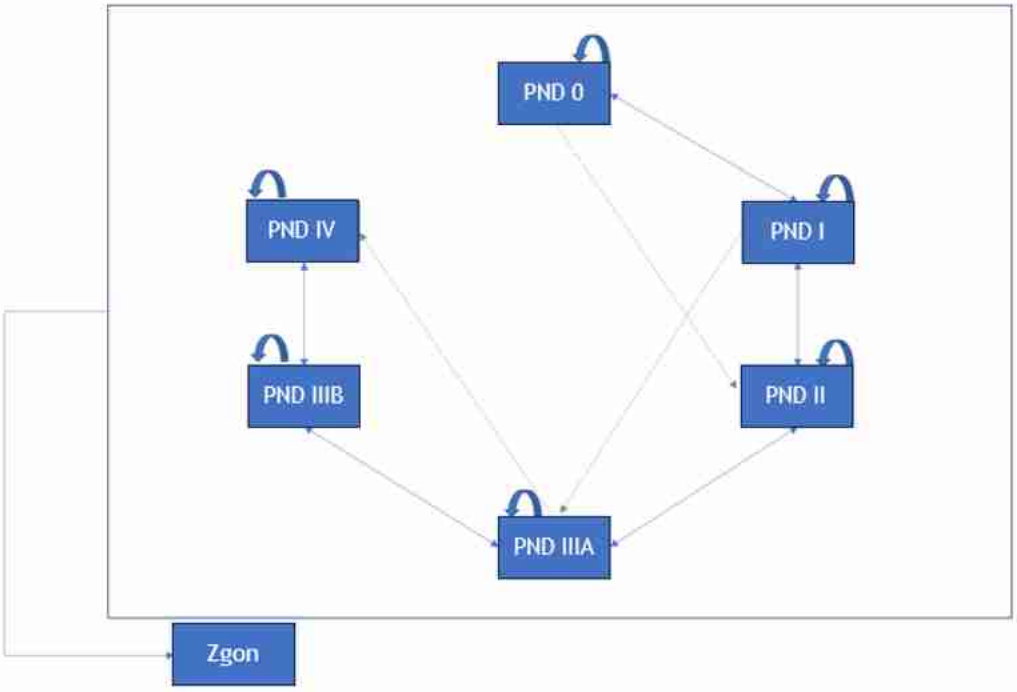
- PND 0,
- PND I,
- PND II,
- PND IIIA,
- PND IIIB,
- PND IV,
- Zgon.

Stan „Zgon" jest stanem pochłaniającym, tzn. chory nie ma możliwości wyjścia z tego stanu, zaś do niego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

Stany zdrowia w modelu są zdefiniowane przez wynik PND, który opisuje objawy i ograniczenia funkcjonalne związane z polineuropatią poprzez 5 odrębnych stanów (PND I, II, IIIA, IIIB i IV) [APD Amvuttra].

Biorąc pod uwagę dane dotyczące skuteczności i wskazania do stosowania leku Amvuttra®, efektem leczenia jest wyłącznie poprawa w zakresie neurologicznego fenotypu amyloidozy ATTRh, w związku z czym fenotyp kardiologiczny nie został uwzględniony w strukturze modelu. Jest to spójne z metodologią badania HELIOS-A, którego celem była analiza wpływu wutrisyranu na neurologiczny komponent choroby, z pominięciem zmian w zakresie objawów kardiologicznych.

Na Rys. 1 przedstawiono schemat modelu ilustrujący uwzględnione stany zdrowia oraz dopuszczalne przejścia między nimi.



Rys. 1. Schemat modelu.

W modelu zastosowano 6-miesięczne cykle, a do obliczenia kosztów i efektów zdrowotnych każdego stanu zdrowia zastosowano korektę połowy cyklu, aby zobrazować, że pacjenci przechodzą między stanami średnio w połowie cyklu modelowego.

2.2.1Przepływ pacjentów

W modelu przyjęto następujące założenia w zakresie przepływu pacjentów między stanami:

1. W punkcie początkowym rozmieszczenie pacjentów między stanami I-IIIB jest zgodne z rozkładem obserwowanym w momencie włączenia do badania HELIOS-A (Tab. 3) i jednakowe dla wszystkich ramion uwzględnionych w modelu (lek oraz placebo).

2. Stan PND 0 opisuje pacjentów bezobjawowych, u których leczenie nie jest wskazane, w związku z czym nie jest on uwzględniony w początkowym rozkładzie pacjentów. Stan ten został jednak zaimplementowany w modelu, ponieważ w wyniku leczenia u pacjentów w bardziej zaawanasowanym stadium choroby możliwa jest poprawa do stanu PND 0. Nie ma jednak dowodów sugerujących, że pacjenci mogą utrzymać wynik PND 0 przez dłuższy czas przy braku leczenia, więc nie uwzględniono zatrzymania modelowania w tym stanie.
3. W każdym z 6-miesięcznych cykli pacjenci mogą pozostać w tym samym stanie zdrowia, przejść do stanu zdrowia o mniejszym stopniu PND (poprawa stanu zdrowia) lub przejść do stanu o wyższym PND (pogorszenie stanu zdrowia). Na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych oszacowano prawdopodobieństwa poszczególnych przejść, co zostało opisane w sekcji 2.3.2.1.
4. W przypadku stosowania leku Amvuttra®, możliwe są jedynie przejścia o jeden poziom pod względem wyniku PND na cykl. Założenie to oparto na obserwacjach z badań APOLLO i HELIOS-A, w których stan pacjentów otrzymujących lek nie pogarszał się o więcej niż jeden poziom w ciągu 9 lub 18 miesięcy. W modelu przyjęto cykle krótsze niż okresy obserwacji w wymienionych badaniach, zatem niniejsze założenie można uznać za zasadne.
5. W ramieniu BSC (placebo) w trakcie jednego cyklu pacjenci mogą pozostać w obecnym stanie zdrowia lub przejść do stanu o PND większym o jeden lub dwa poziomy.
6. Wejście do modelu jest równoznaczne z rozpoczęciem leczenia przez pacjenta. Czas leczenia modelowany jest przez ekstrapolację krzywych czasu leczenia (ang. *time on treatment*, ToT), co zostało opisane w sekcji 2.3.4.
7. Zgon lub osiągnięcie wyniku PND IV skutkuje przerwaniem leczenia (w odróżnieniu od przerwania leczenia na podstawie obserwowanych krzywych ToT).
8. Po przerwaniu terapii lekiem Amvuttra® wszyscy pacjenci w dalszym ciągu podlegają najlepszej opiece podtrzymującej. Prawdopodobieństwa przejść między stanami są zatem zgodne z macierzami przejścia dla ramienia BSC.
9. Zgon pacjenta może nastąpić w każdym cyklu. Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie prawdopodobieństwa śmierci w populacji ogólnej, które skorygowano o wartość hazardu względnego zgonu związanego z wynikiem PND, co zostało opisane w dalszej części opracowania (2.3.3).

2.3 Parametry wejściowe modelu

2.3.1 Charakterystyka wejściowa pacjentów

Wiek, rozkład płci oraz udział poszczególnych stanów PND w momencie przystąpienia do badania oparto na charakterystyce pacjentów w badaniu klinicznym HELIOS-A. Podstawową charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tab. 3.

Tab. 3. Podstawowa charakterystyka populacji w badaniu HELIOS-A [NCT03759379].

Charakterystyka	ATTR-ACT
Średni wiek, lata (SD)	57,9 (12,5)
Odsetek mężczyzn	64,6%
Rozkład PND	
PND 0	-
PND I	36,0%
PND II	40,9%
PND IIIA	14,0%
PND IIIB	9,1%
PND IV	-

Model ekonomiczny bazuje na populacji zgodnej z badaniem HELIOS-A, co odpowiada populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym, tj. dorosłym pacjentom (w wieku 18 lat i starszym) z dziedziczną amyloidozą transtyretynową przebiegającą z polineuropatią w stadium I i II.

2.3.2 Dane wejściowe dotyczące skuteczności

2.3.2.1 Prawdopodobieństwa przejścia między stanami

2.3.2.1.1 Amvuttra®

Skuteczność terapii lekiem Amvuttra® modelowana jest poprzez prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia. Prawdopodobieństwa te oszacowano na podstawie danych dotyczących odsetka pacjentów z ramienia wutrisyranu, u których wynik PND poprawił się, pozostał stabilny lub uległ pogorszeniu w ciągu 18 miesięcy badania HELIOS-A. W analizie uwzględniono pacjentów, u których wynik PND był znany zarówno w momencie włączenia do badania, jak i po 18 miesiącach (N=115 ze 122 pacjentów).

Tab. 4. Liczba i odsetek pacjentów z ramienia wutrisyranu, których wynik PND poprawił się, pozostał stabilny lub pogorszył się w badaniu HELIOS-A [EMA 2022].

	Liczba pacjentów (N)	Odsetek pacjentów
Poprawa wyniku PND	13	11,3%
Wynik PND stabilny	82	71,3%
Pogorszenie wyniku PND	20	17,4%

W związku z faktem, że horyzont czasowy przyjęty w modelu przekracza czas trwania badania klinicznego będącego źródłem danych o odsetkach chorych oraz w badaniu nie uwzględniono pacjentów o PND 0 oraz IV, konieczne było ekstrapolowanie prawdopodobieństw poszczególnych przejść między stanami zdrowia. Przyjęto w tym celu następujące założenia:

- Prawdopodobieństwa poprawy, braku zmiany i pogorszenia wyniku PND są takie same w stanach zdrowia od PND I do IIIB.

- Dla stanu PND 0 prawdopodobieństwo pogorszenia jest takie samo jak w stanach PND I-IIIB.
- W stanie PND 0 prawdopodobieństwo poprawy wynosi 0, co wynika z faktu, że stan ten odpowiada najniższemu poziomowi niepełnosprawności związanej z ATTRh.
- Prawdopodobieństwo pozostania w stanie PND 0 jest równe prawdopodobieństwu poprawy lub braku zmiany stanu zdrowia, oszacowanemu dla wyników PND I-IIIB.
- Pacjenci przerywają leczenie preparatem Amvuttra®, gdy osiągną stan PND IV. Oznacza to, że prawdopodobieństwa przejść od tego stanu odpowiadają prawdopodobieństwom oszacowanym dla ramienia BSC (2.3.2.1.2). Przyjęto zatem, że stan PND IV wiąże się ze 100% prawdopodobieństwem pozostania stabilnym (brak możliwości poprawy lub pogorszenia stanu pacjenta).
- W ciągu jednego cyklu stan pacjenta nie może zmienić się o więcej niż jeden stopień PND.

Dodatkowo, w celu dostosowania oszacowanych prawdopodobieństw do przyjętej długości cyklu, dokonano korekty zgodnie z poniższą formułą:

$$p_{cykl} = 1 - \exp\left(\frac{\ln(1-p_n)}{n} \cdot 6\right),$$

gdzie p_{cykl} — prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia w trakcie jednego cyklu, p_n — prawdopodobieństwo przejścia między stanami zdrowia w trakcie *n* miesięcy, co odpowiada prawdopodobieństwu obliczonemu na podstawie danych z badań klinicznych [Drummond 2015].

W poniższej tabeli zaprezentowano prawdopodobieństwa przejść między stanami w ramieniu leku Amvuttra®.

Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w cyklu w ramieniu leku Amvuttra®.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						

2.3.2.1.2 BSC

W celu oszacowania względnej skuteczności leku Amvuttra® w porównaniu do BSC, przeprowadzono metaanalizę sieciową (*network meta-analysis*, NMA), w której uwzględniono badania HELIOS-A i APOLLO. Obliczono wartość ryzyka względnego (RR) braku zmiany w wyniku PND dla leku Amvuttra® w porównaniu z BSC.

Tab. 6. Ryzyko względne braku zmiany wyniku PND dla leku Amvuttra vs. BSC.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Na podstawie wartości ryzyka względnego obliczono odsetki pacjentów w grupie BSC, u których wynik PND pozostał stabilny lub pogorszył się. Bazując na wynikach badania APOLLO, przyjęto, że w ramieniu BSC odsetek pacjentów, u których doszło do poprawy wyniku PND wynosi 0% [Adams 2018]. W związku z tym, że leczeniem referencyjnym był lek Amvuttra®, w modelu wykorzystano odwrotność RR:

$$RR_{BSC\ vs.Amvuttra} = \frac{1}{RR_{Amvuttra\ vs.BSC}}.$$

Odsetek pacjentów w ramieniu BSC, u których nie wystąpiła zmiana wyniku PND, stanowił iloczyn odpowiedniego odsetka pacjentów w ramieniu leku Amvuttra® (Tab. 4) i wartości $RR_{BSC\ vs.Amvuttra}$. Z kolei odsetek pacjentów, których wynik PND uległ pogorszeniu, obliczono jako różnicę odsetków, zakładając, że suma odsetka pacjentów o stabilnym wyniku PND i odsetka chorych, których wynik PND pogorszył się wynosi 100%.

Istotną różnicą w porównaniu z ramieniem aktywnego leczenia (Amvuttra®) jest założenie, że u pacjentów w ramieniu BSC, których stan zdrowia pogorszył się, możliwe jest przejście o jeden lub dwa poziomy PND. W trakcie 18 miesięcy badania APOLLO, pogorszenie wyniku PND wystąpiło u 32 pacjentów, spośród których u 16 pacjentów (50%) zaobserwowano zmianę o jeden, a u pozostałych o dwa stopnie PND [Adams 2018]. W związku z tym założono, że u połowy pacjentów w ramieniu BSC, u których doszło do pogorszenia wyniku PND, obserwuje się zmianę o jeden stopień, a u pozostałych 50% o dwa stopnie PND.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w ramieniu BSC przedstawiono w poniższej tabeli. Oszacowania dokonano przyjmując założenia analogiczne do ramienia preparatu Amvuttra®. Dokonano także korekty wartości prawdopodobieństw zgodnie z formułą przedstawioną w części 2.3.2.1 tak, aby odpowiadały długości cyklu w modelu.

Tab. 7. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w cyklu w ramieniu BSC.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.3.3 Śmiertelność

W celu określenia śmiertelności pacjentów, w modelu uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu w zależności od wieku pacjenta w populacji ogólnej w Polsce (Aneks 3. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej) [GUS 2023] oraz dane z badań klinicznych.

Roczne prawdopodobieństwo zgonu oszacowano, przyjmując, że odsetek mężczyzn w populacji jest równy odsetkowi mężczyzn w badaniu HELIOS-A (64,4%) [NCT03759379]. Prawdopodobieństwa dostosowano także do długości cyklu, wykorzystując formułę przytoczoną w sekcji 2.3.2.1.

Oszacowane prawdopodobieństwa zostały następnie skorygowane o wartości ryzyka względnego zgonu w zależności od stanu zdrowia pacjenta wyrażonego za pomocą wyniku PND. Ryzyko względne zostało oszacowane na podstawie badań klinicznych opisanych w Tab. 8. Do analizy włączono 388 pacjentów, u których maksymalny okres obserwacji wynosił ponad 3 lata.

Tab. 8. Badania kliniczne, z których dane wykorzystano w celu oceny śmiertelności pacjentów.

Badanie	Opis
NCT03759379 (HELIOS-A)	Globalne, randomizowane, otwarte badanie fazy 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku ALN-TTRSC02 u pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową. Interwencje: patisyran, wutrisyran
NCT01960348 (APOLLO)	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie fazy 3 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku ALN-TTR02 w rodzinnej polineuropatii amyloidowej. Interwencje: patisyran, placebo
NCT01617967	Badanie fazy 2, otwarte, wielodawkowe, z eskalacją dawki oceniające bezpieczeństwo, tolerancję, farmakokinetykę i farmakodynamikę podawanego dożylnie leku ALN-TTR02 u pacjentów z amyloidozą TTR. Interwencja: patisyran
NCT02510261 (Patisiran OLE)	Wieloośrodkowe, otwarte badanie przedłużone oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność patisyranu u pacjentów z rodzinną polineuropatią amyloidową, którzy ukończyli wcześniejsze badanie kliniczne z zastosowaniem patisyranu. Interwencja: patisyran

W celu oszacowania wartości hazardu względnego (HR) śmiertelności zależnej od wyniku PND, wykorzystano wieloczynnikowy model regresji Coxa. Stan zdrowia PND I potraktowano jako stan referencyjny, przy czym założono, że śmiertelność pacjentów z wynikiem PND I jest równa śmiertelności w populacji ogólnej. W Tab. 9 zaprezentowano wartości HR w funkcji poszczególnych stanów zdrowia.

Tab. 9. Wartości HR śmiertelności w zależności od stanu zdrowia określonego jako wynik PND.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.3.4 Przerwanie leczenia

W modelu uwzględniono przerwanie leczenia związane z:

- progresją choroby do wyniku PND IV,
- zgonem (uwzględniony jako wskaźnik śmiertelności, co opisano w sekcji 2.3.3),
- innymi przyczynami obserwowanymi w badaniach klinicznych.

Czas trwania terapii lekiem Amvuttra® modelowany jest poprzez ekstrapolację krzywych czasu trwania leczenia (ang. *time on treatment*, ToT) z badania HELIOS-A. W takcie 18-miesięcznego badania pięciu pacjentów z ramienia Amvuttra® przerwało leczenie, przy czym:

- 1 przerwanie leczenia nastąpiło z powodu działań niepożądanych,
- 2 przerwania leczenia nastąpiły w wyniku zgonu z przyczyn niezwiązanych z terapią (wielopostaciowe zapalenie płuc z ciężką niewydolnością oddechową wtórną do zakażenia COVID-19, niedrożność tętnicy biodrowej),
- 1 przerwanie leczenia nastąpiło w wyniku decyzji lekarza (utrata możliwości obserwacji),
- 1 przerwanie leczenia nastąpiło z powodu wycofania przez pacjenta zgody na leczenie [Adams 2023].

Dane z badania HELIOS-A zostały wykorzystane do skonstruowania krzywej Kaplana-Meiera dla ToT (bez uwzględnienia zgonów). Krzywą następnie ekstrapolowano za pomocą krzywych parametrycznych (Rys. 2). Oceny jakości dopasowania i wyboru odpowiedniego modelu parametrycznego dokonano w oparciu o kryterium informacyjne Akaike (ang. *Akaike Information Criterion*, AIC) oraz kryterium informacyjne Bayesowskie (ang. *Bayesian Information Criterion*, BIC). Mniejsze wartości AIC i BIC wskazują na lepszą zgodność dopasowania z obserwowanymi danymi. Wartości AIC i BIC zostały przedstawione w Tab. 10. [redacted]

[redacted]

Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera wraz z krzywymi parametrycznymi — ToT Amvuttra®.

Tab. 10. Wartości AIC i BIC — ToT Amvuttra®.

Model	AIC	BIC
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

AIC — kryterium informacyjne Akaike; BIC — kryterium informacyjne Bayesowskie

2.4 Użyteczności

Jakość życia pacjentów modelowana jest poprzez wartości użyteczności związane z:

- stanem zdrowia pacjenta wyrażonym jako wynik PND,
- dysfunkcjami autonomicznymi,

- podaniem podskórnym leku.

Wartości użyteczności zaimplementowane w modelu zostały oszacowane na podstawie danych z badań klinicznych, a także danych literaturowych. W scenariuszowej analizie wrażliwości wzięto także pod uwagę jakość życia opiekunów chorych na ATTRh (rozdział 2.7.1, Scenariusz E).

W niniejszej analizie nie uwzględniono ubytków użyteczności wynikających z wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wynika to z faktu, że w ramieniu BSC nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z terapią, a w ramieniu wutrisyranu żadne z poważnych działań niepożądanych nie spełniło kryterium kwalifikacyjnego, które zakładało, że dane zdarzenie należy uwzględnić w analizie, gdy wystąpiło ono u co najmniej 2% pacjentów [NCT03759379].

2.4.1 Użyteczności związane ze stanami zdrowia

W celu porównywania wyników zdrowotnych pod względem długości i jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) w zależności od stosowanej terapii, w modelu wykorzystano lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality-adjusted life years*). QALY uzyskuje się przez pomnożenie czasu spędzonego w określonym stanie zdrowia przez wartość użyteczności odpowiadającej temu stanowi zdrowia.

Wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych z kwestionariusza EQ-5D-5L uzyskanych w trakcie trwania badań HELIOS-A, APOLLO oraz Patisiran OLE. Dane dotyczące jakości życia pacjentów były zbierane w momencie włączenia do badania, po 9 i 18 miesiącach w badaniach HELIOS-A i APOLLO oraz po 12, 24 i 36 miesiącach w badaniu przedłużonym Patisiran OLE.

Autorzy oryginalnego modelu oszacowali wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia wyrażonych jako wynik PND, wykorzystując model regresji mieszanej z powtarzanymi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures*, MMRM). W modelu MMRM wykorzystano algorytm Andrade, a także funkcję mapowania Van Hout umożliwiającą przekształcenie wartości EQ-5D-5L na wartości EQ-5D-3L. Model udostępniony przez wnioskodawcę umożliwia wybór metody oceny jakości życia (EQ-5D-5L lub EQ-5D-3L) oraz źródła danych dotyczących jakości życia (wyłącznie badanie HELIOS-A lub połączone wyniki z badań HELIOS-A, APOLLO i Patisiran OLE). Na potrzeby analizy podstawowej przyjęto następujące założenia:

- jakość życia pacjentów oceniana jest za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L,
- źródło danych o jakości życia stanowi wyłącznie badanie HELIOS-A.

Wartości użyteczności stanów zdrowia zgodne z powyższymi założeniami przedstawia Tab. 11.

Tab. 11. Oszacowane wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Dodatkowo w modelu zastosowano ograniczenie oszacowanych wartości użyteczności tak, aby dla danej kategorii wiekowej w analizowanej kohorcie nie przekraczały one odpowiednich wartości użyteczności w polskiej populacji ogólnej. Wartości użyteczności dla populacji ogólnej w Polsce z podziałem na kategorie wiekowe przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Wartości użyteczności w populacji ogólnej w Polsce [Golicki 2021].

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.4.2 Dekrement użyteczności związany z dysfunkcjami autonomicznymi

Jak wskazano w rekomendacji NICE dotyczącej stosowania patisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej przebiegającej z polineuropatią, wykorzystanie kwestionariusza EQ-5D może prowadzić do niedoszacowania wpływu objawów autonomicznych na jakość życia pacjentów. W szczególności pominięte mogą zostać objawy będące konsekwencją zaburzeń żołądkowo-jelitowych np. niskie ciśnienie krwi, wzmożone pocenie czy kilkukrotne budzenie się w nocy z powodu nieregularnych wypróżnień [NICE HST10].

W badaniu klinicznym HELIOS-A wykazano znaczące korzyści wynikające ze stosowania wutrisyranu w porównaniu z placebo w zakresie wszystkich istotnych miar dysfunkcji autonomicznych ocenionych za pomocą mNIS+7 oraz Norfolk QoL-DN [Adams 2023].

W obliczu udowodnionego wpływu stosowania wutrisyranu na poprawę funkcji autonomicznych oraz niewystarczającego uwzględnienia dysautonomii w ocenie jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D, zdecydowano się na odrębne zaimplementowanie w modelu dekrementu użyteczności związanego z dysfunkcjami autonomicznymi. Ubytek ten został uwzględniony u pacjentów w ramieniu BSC oraz w populacji pacjentów, którzy przerwali leczenie.

Założono, że ubytek użyteczności charakteryzujący dysfunkcje autonomiczne w przebiegu amyloidozy, jest równy wartości dekrementu związanego z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, zgodnie z katalogiem użyteczności dla chorób przewlekłych w Wielkiej Brytanii, co przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Dekrement użyteczności związany z dysfunkcjami autonomicznymi [Sullivan 2011].

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.4.3 Dekrement użyteczności dla podania leku

Model udostępniony przez Wnioskodawcę zakłada wystąpienie dekrementu użyteczności związanego ze sposobem podania leku, którego wartości zostały zaczerpnięte z danych literaturowych. [redacted]

[redacted].

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Rys. 3. Zależność dekrementu użyteczności od czasu między kolejnymi dawkami leku — podanie podskórne. Wykres opracowany na podstawie [Jørgensen 2017].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.4.4 Użyteczności związane z opieką nad pacjentem

W jednym z wariantów scenariuszowej analizy wrażliwości oprócz użyteczności wyrażających jakość życia pacjentów w poszczególnych stadiach PND, uwzględniono także dekrement użyteczności związany z opieką nad pacjentem (rozdział 2.7.1, Scenariusz E).

Ze względu na brak badań dotyczących jakości życia opiekunów w zależności od stopnia zaawansowania polineuropatii w przebiegu ATTR, autorzy oryginalnego modelu wykorzystali dane dotyczące dekrementu użyteczności opiekunów pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Za przyjęciem takiej metodologii przemawiają podobieństwa między ATTR-PN i stwardnieniem rozsianym pod kątem wpływu progresji tych chorób na mobilność pacjenta i stopień jego niepełnosprawności. Ponadto analogiczną metodę uwzględnienia jakości życia opiekunów wykorzystano w modelu przedłożonym NICE dla TEGSEDI [HST9 NICE]. W modelu przyjęto, że na pacjentów w stadiach PND I-IIIB przypada jeden pełnoetatowy opiekun, a w przypadku chorych o wyniku PND IV dwóch opiekunów. Założenie to jest spójne kryteriami w modelach złożonych do NICE dla leków ONPATTRO [HST10 NICE] i TEGSEDI [HST9 NICE].

Poniższa tabela przedstawia dekrementy użyteczności opiekunów w zależności od wyniku PND.

Tab. 16. Dekrement użyteczności opiekunów w zależności od wyniku PND.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

2.5 Koszty

W celu oszacowania pełnych kosztów związanych z terapią lekiem Amvuttra® i przy zastosowaniu jedynie terapii podtrzymującej, konieczne było oszacowanie bezpośredniego zużycia zasobów i poniesionych kosztów opieki zdrowotnej oraz kosztów związanych z poprawą jakości życia pacjenta . W analizie uwzględniono następujące koszty:

- koszt substancji,
- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego,
- koszt podania substancji w ramach programu lekowego,
- koszt najlepszej opieki podtrzymującej (BSC), w tym koszt *end-of-life* (EOL).

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Wynika to z faktu, że w ramieniu BSC nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych związanych z terapią, a w ramieniu wutrisyranu żadne z poważnych działań niepożądanych nie spełniło kryterium kwalifikacyjnego, które zakładało, że dane zdarzenie należy uwzględnić w analizie, gdy wystąpiło ono u co najmniej 2% pacjentów [NCT03759379].

2.5.1 Koszt substancji

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy jednej prezentacji produktu leczniczego Amvuttra®:

- 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Obecnie lek objęty wnioskiem nie jest finansowany w ramach żadnego programu lekowego. Niniejszy wniosek zakłada refundację leku Amvuttra® w ramach nowo utworzonego programu lekowego.

[redacted].

Tab. 17. Wnioskowane ceny leku Amvuttra®.

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Bez RSS				
Amvuttra®, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampstrz.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Z RSS				
Amvuttra®, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampstrz.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Zawartość opakowania	[1] CZN, PLN	[2] CH, PLN	[3] CHB, PLN	[4] WLF, PLN
Bez RSS				

[redacted]

2.5.2 Koszt kwalifikacji do programu lekowego

W celu określenia pakietu badań diagnostycznych wykonywanych w przebiegu kwalifikacji pacjenta do terapii lekiem Amvuttra® posłużono się projektem Programu lekowego „Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania (ICD-10 E85.1)".

Zgodnie z PL, kluczowym elementem kwalifikacji do programu jest potwierdzenie rozpoznania dziedzicznej postaci ATTR oraz polineuropatii, a także szczegółowa ocena stanu zdrowia pacjenta wraz z określeniem stopnia zaawansowania choroby. W tym celu przeprowadza się:

- badanie neurologiczne z oceną siły mięśniowej (np. w skali MRC lub Lovetta), odruchów ścięgnistych, czucia dotyku, bólu, temperatury, ułożenia i wibracji — ocena może być wykonana za pomocą skali neuropatii obejmującej te modalności (np. skala NIS – Neuropathy Impairment Score,
- badanie przewodnictwa nerwowego nerwów ruchowych i czuciowych 4-kończynowo,
- ocenę czynności układu autonomicznego z wykorzystaniem wybranego kwestionariusza (np. CADT lub COMPASS-31),
- ocenę obecności i nasilenia bólu neuropatycznego za pomocą wybranego kwestionariusza,
- 10-metrowy test marszowy lub test 6-minutowego chodu (w zależności od stopnia zaawansowania choroby),

Ponadto przy kwalifikacji pacjentów należy wykonać badania diagnostyczne obejmujące:

- badania laboratoryjne:
  - badanie ogólne moczu z oceną albuminurii i proteinurii,
  - morfologia krwi z rozmazem,
  - APTT,
  - PT,
  - ALT,
  - AST,
  - glukoza w surowicy,

    - bilirubina,
    - mocznik
    - białko całkowite,
    - albumina,
    - stężenie witamin A w surowicy,
    - kreatynina;
- wskaźnik mBMI,
- eGFR oceniony w oparciu o wzór Cockcrofta-Gaulta.

Dodatkowo konieczne jest przeprowadzenie konsultacji kardiologicznej, podczas której ocenione zostaną wyniki:

- RTG klatki piersiowej,
- elektrokardiografii z 12 odprowadzeniami,
- echokardiografii.

Należy także przeprowadzić konsultację okulistyczną, nefrologiczną oraz ginekologiczną (u kobiet w wieku rozrodczym celem wdrożenia antykoncepcji).

W Tab. 18 przedstawiono uwzględnione świadczenia i ich koszt poniesiony przez NFZ określony na podstawie Katalogu ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych [57/2023/DSOZ]. Dla kosztów kwalifikacji do PL zastosowano mnożnik wartości punktu równy 1,62 zł, opierając się na Zarządzeniu nr 16/2023/DEF Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 stycznia 2023 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2023 rok [16/2023/DEF].

Tab. 18. Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do PL.

Procedura	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Wartość punktowa	Koszt*
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				

Procedura	Grupa badań	Nazwa grupy świadczeń specjalistycznych (Kod świadczenia)	Wartość punktowa	Koszt*
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

W Tab. 19 zaprezentowano łączny koszt kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania (ICD-10 E85.1)" poniesiony przez płatnika publicznego. Koszt ten naliczany jest w modelu jednorazowo, w pierwszym jego cyklu odpowiadającym momentowi kwalifikacji pacjenta do programu lekowego.

Tab. 19. Całkowity koszt kwalifikacji do PL.

Nazwa świadczenia	Koszt, PLN
[redacted]	[redacted]

PLN — polski złoty.

2.5.3 Koszt monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Koszt monitorowania i diagnostyki w programie lekowym został określony zgodnie z obowiązującym Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [7/2024/DGL]. Koszt oceny stanu zdrowia pacjenta pod kątem zaawansowania polineuropatii i przeprowadzenia badań laboratoryjnych rozliczono w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" (5.08.07.0000004), którego wartość punktowa wynosi 108,16 punktu. Zastosowano mnożnik wartości punktu równy 1,62 zł, bazując na Zarządzeniu Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 stycznia 2023 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2023 rok [16/2023/DEF].

[redacted]

[redacted]

Łączny koszt monitorowania w przeliczeniu na 6 miesięcy doliczany jest w każdym cyklu modelu. Zestawienie kosztów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Koszt monitorowania leczenia w ramach PL.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]				
[redacted]				

2.5.4 Koszt podania leku w ramach programu lekowego

W analizie przyjęto, że pacjenci leczeni preparatem Amvuttra® otrzymują pierwszą dawkę leku w ramach porady ambulatoryjnej, która rozliczana jest w ramach procedury „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu" (5.08.07.0000004).. Koszt związany z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe [7/2024/DGL]. Zastosowano mnożnik wartości punktu równy 1,62 zł, bazując na Zarządzeniu Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 stycznia 2023 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2023 rok [16/2023/DEF].

Kolejne dawki leku przyjmowane są przez pacjenta w warunkach domowych, stąd przyjęto, że koszt ich podania jest równy 0.

Tab. 21. Koszty podania pierwszej dawki leku.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.5.5 Koszt BSC

Na koszt najlepszej terapii podtrzymującej składają się:

- koszt zużycia zasobów obejmujący:
  - koszt farmakoterapii związanej z leczeniem objawowym,
  - koszt przeprowadzenia procedur i zabiegów,
  - koszt wizyt lekarskich i opieki pielęgniarskiej,
  - koszt wyrobów medycznych,
  - koszty dodatkowe związane z dostosowaniem miejsca zamieszkania pacjenta i likwidacją barier architektonicznych (perspektywa społeczna);
- koszt *end of life*.

W oryginalnym modelu zużycie zasobów w zależności od wyniku PND zostało oszacowane przez panel ekspercki [redacted] Eksperci określili:

- odsetki pacjentów korzystających z danych zasobów w poszczególnych stadiach PND,
- częstość korzystania z zasobów, wyrażoną jako liczbę jednostek danego zasobu (np. liczba dawek leku; jednorazowa wizyta specjalistyczna; jednorazowe przeprowadzenie procedury lub zabiegu; liczba dni, podczas których pacjent korzystał z danego świadczenia) wykorzystanych w trakcie jednego 6-miesięcznego cyklu,
- dawki dobowe leków stosowanych w terapii objawowej.

[redacted]

2.5.5.1 Koszt farmakoterapii

W niniejszej analizie, przyjęto, że ceny leków refundowanych stosowanych w terapii objawowej są zgodne z cenami z Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2024 roku [Obwieszczenie 2024]. Należy zauważyć, że w przypadku części leków wskazanie objęte refundacją nie pokrywało się z rozważaną grupą objawów towarzyszących przebiegowi amyloidozy. W takiej sytuacji lek, pomimo występowania na liście leków refundowanych, w

dalszej analizie traktowany był jako lek nierefundowany, którego koszt w całości ponosi pacjent. W przypadku leków nierefundowanych w żadnym wskazaniu ceny zostały zaczerpnięte ze źródeł internetowych, przy czym jako główne źródło uznano bazę leków dostępną na stronie Medycyna Praktyczna [MP 2023]. W celu obliczenia średniej ceny miligrama substancji czynnej, ceny leków zostały zważone udziałem w rynku wszystkich preparatów zawierających daną substancję aktywną, bazując przy tym na danych z raportu refundacyjnego (wrzesień 2024) [Raport refundacyjny]. W przypadku leków refundowanych w ramach listy D2, średnia cena miligrama leku została dodatkowo skorygowana o odsetek pacjentów powyżej 65 roku życia, zakładając, że w analizowanej kohorcie odpowiada on odsetkowi obserwowanemu w badaniu HELIOS-A (38% badanych w wieku ≥65 lat) [ChPL Amvuttra]. Dane dotyczące średniej ceny i dawkowania leków uwzględnionych w analizie przedstawione zostały w sekcji Aneks 5. Farmakoterapia. Szczegółowe dane wykorzystane do oszacowania średnich cen substancji czynnych znajdują się w pliku Excel dołączonym do analizy (arkusz „Farmakoterapia").

2.5.5.2 Koszt procedur i wizyt

Najlepsza opieka podtrzymująca, oprócz farmakoterapii, obejmuje także procedury, zabiegi i wizyty specjalistyczne związane zarówno z leczeniem objawowym, jak i opieką pielęgniarską nad pacjentami chorującymi na amyloidozę.

2.5.5.2.1 Koszty związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi

W analizie uwzględniono następujące koszty związane z występowaniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych:

- założenie kolostomii,
- żywienie pozajelitowe,
- wizyta u dietetyka.

Kolostomia

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne [190/2023/DSOZ] hospitalizacja związana z założeniem kolostomii może być rozliczana na podstawie świadczenia F32 — Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego (5.51.01.0006032).

[redacted]

Tab. 22. Statystyki NFZ na rok 2022 — świadczenie F32.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Żywienie pozajelitowe

W przypadku żywienia pozajelitowego przyjęto, że rozliczane będzie ono w ramach świadczenia „żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych" (5.10.00.0000007).

Koszt związany z żywieniem pozajelitowym wyznaczono na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie [68/2023/DSOZ], zgodnie z którym wartość punktowa produktu rozliczeniowego 5.10.00.0000007 wynosi 230 punktów. Mnożnik wartości punktu wyznaczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości z poszczególnych oddziałów wojewódzkich za 2023 rok. W przypadku świadczenia „żywienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych" dostępne były umowy z trzech województw: lubuskiego, małopolskiego i świętokrzyskiego [Informator o umowach]. Podsumowanie informacji dotyczących kosztu żywienia pozajelitowego zamieszczono w Tab. 23.

Tab. 23. Koszt żywienia pozajelitowego w warunkach domowych.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Konsultacja dietetyczna

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna konsultacja dietetyczna (5.01.00.0000196) przysługuje pacjentom podlegających opiece koordynowanej [79/2022/DSOZ], która obejmuje świadczenia takie jak:

- diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, przewlekłej choroby niedokrwiennej serca oraz migotania przedsionków;
- diagnostyka i leczenie cukrzycy;
- diagnostyka i leczenie astmy oskrzelowej i przewlekłej choroby obturacyjnej płuc;
- diagnostyka i leczenie niedoczynności tarczycy oraz diagnostyką guzków pojedynczych i mnogich tarczycy [Obwieszczenie MZ z dnia 16 czerwca 2023 r.].

Oznacza to, że pacjenci chorujący na ATTR-PN nie kwalifikują się do objęcia opieką koordynowaną, a zatem w ich przypadku koszt konsultacji dietetycznej nie może zostać pokryty przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

W związku z powyższym koszt wizyty u dietetyka w niniejszej analizie będzie uwzględniony jedynie w perspektywie wspólnej — płatnika i pacjenta. Źródłem danych dotyczących kosztów konsultacji dietetycznych w Polsce była dziesiąta edycja raportu dotyczącego kształtowania się cen oraz oferty dietetycznej poradni w Polsce opracowanego przez portal dietetycy.org.pl. Dane dotyczące cen konsultacji przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Koszt konsultacji dietetycznych [Dietetycy.org.pl].

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

2.5.5.2.2 Koszty związane z zaburzeniami funkcjonowania układu moczowego

W modelu uwzględniono koszt przeprowadzenia cewnikowania, które rozliczane jest w ramach procedury „wprowadzenie na stałe cewnika do pęcherza moczowego" (5.31.00.0000102) należącej do grupy świadczeń zabiegowych Z102. Koszt związany z przeprowadzeniem procedury wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [57/2023/DSOZ], zgodnie z którym wartość punktowa świadczenia wynosi 115 punktów. Mnożnik wartości punktu wyznaczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości ze wszystkich oddziałów wojewódzkich za 2023 rok, przy czym przyjęto, że cewnikowanie rozliczane jest w ramach świadczeń w zakresie urologii [Informator o umowach]. Podsumowanie informacji dotyczących kosztu cewnikowania zamieszczono w Tab. 25.

Tab. 25. Koszt cewnikowania.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.5.5.2.3 Koszty związane z zaburzeniami funkcjonowania narządu wzroku

W analizie kosztów składających się na BSC wzięto również pod uwagę koszty przeprowadzenia zabiegu witrektomii. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne — świadczenia wysokospecjalistyczne [23/2024/DSOZ] hospitalizacja związana z witrektomią może być rozliczana na podstawie świadczenia B17 — Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne (5.51.01.0002017).

[redacted]

Tab. 26. Statystyki NFZ na rok 2022 — świadczenie B17.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.5.5.2.4 Inne koszty związane z opieką podtrzymującą

Oprócz opisanych w poprzednich sekcjach procedur związanych z leczeniem zaburzeń funkcjonowania układu pokarmowego, układu moczowego oraz narządu wzroku, najlepsza opieka podtrzymująca obejmuje również:

- konsultację psychologiczną,
- konsultację stomatologiczną,
- konsultację specjalistyczną w zakresie chorób wewnętrznych,
- wizyty domowe pielęgniarki,
- fizjoterapię,
- rehabilitację neurologiczną,
- hospitalizację spowodowaną m.in. chorobami układu pokarmowego i układu moczowego oraz omdleniami,
- opatrzenie ran,
- opiekę w zakładzie opiekuńczym.

Poniżej przedstawiono metody wyznaczenia poszczególnych kosztów.

Konsultacja psychologiczna

Konsultacja psychologiczna rozliczana jest w ramach „porady psychologicznej" (5.00.04.0000002) należącej do zakresu „świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych" (04.1700.001.02). Koszt związany z poradą psychologiczną wyznaczono na podstawie Obwieszczenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień [1/2024], zgodnie z którym wartość punktowa świadczenia wynosi 8,4 punktu. Mnożnik wartości punktu wyznaczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości ze wszystkich oddziałów wojewódzkich za 2023 rok [Informator o umowach]. Informacje dotyczące kosztu porady psychologicznej zamieszczono w Tab. 27.

Tab. 27. Koszt porady psychologicznej.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Konsultacja stomatologiczna

Konsultacja stomatologiczna rozliczana jest w ramach pakietu świadczeń „konsultacja specjalistyczna" (5.13.00.7000029; ST29). Koszt związany ze świadczeniem ST29 obliczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne [105/2023/DSOZ], zgodnie z którym wartość punktowa pakietu świadczeń wynosi 73 punkty. Mnożnik wartości punktu wyznaczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości ze wszystkich oddziałów wojewódzkich za 2023 rok, przy czym założono, że konsultacja odbywa się w ramach świadczeń ogólnostomatologicznych, których wykaz znajduje się w Rozporządzeniu MZ w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego [Rozporządzenie MZ z 6 listopada 2013 r., Informator o umowach]. Informacje dotyczące kosztu konsultacji stomatologicznej przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Koszt konsultacji stomatologicznej.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Konsultacja specjalistyczna w zakresie chorób wewnętrznych

Konsultacja specjalistyczna rozliczana jest w ramach grupy świadczeń „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu" (5.30.00.0000011). Koszt związany ze świadczeniem W11 wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [57/2023/DSOZ], zgodnie z którym wartość punktowa świadczenia wynosi 44 punkty. Mnożnik wartości punktu wyznaczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości ze wszystkich oddziałów wojewódzkich za 2023 rok, przy czym przyjęto, że konsultacja odbywa się w ramach świadczeń w zakresie chorób wewnętrznych [Informator o umowach]. Informacje dotyczące kosztu konsultacji specjalistycznej zaprezentowano w Tab. 29.

Tab. 29. Koszt konsultacji specjalistycznej w zakresie chorób wewnętrznych.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wizyta domowa pielęgniarki

Wizyta domowa pielęgniarki rozliczana jest w ramach świadczenia „Kompleksowa Opieka Pielęgniarska (KOP) porada pielęgniarki realizowana w domu świadczeniobiorcy". Koszt związany z realizacją świadczenia wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna [167/2023/DSOZ]. Informacje dotyczące kosztu konsultacji specjalistycznej zaprezentowano w Tab. 30.

Tab. 30. Koszt wizyty pielęgniarki.

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Fizjoterapia

Wizyta u fizjoterapeuty rozliczana jest w ramach „wizyty fizjoterapeutycznej" (5.11.00.0000003) należącej do zakresu świadczeń „fizjoterapia ambulatoryjna" (05.1310.208.02). Koszt wizyty fizjoterapeutycznej obliczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń — leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką [7/2023/DSOZ], zgodnie z którym wartość punktowa świadczenia wynosi 26,35 punktu. Mnożnik wartości punktu wyznaczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości ze wszystkich oddziałów wojewódzkich za 2023 rok [Informator o umowach]. Dane kosztowe dotyczące wizyty fizjoterapeutycznej przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31. Koszt wizyty fizjoterapeutycznej.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rehabilitacja neurologiczna

Rehabilitacja rozliczana jest w ramach produktu „rehabilitacja neurologiczna przewlekła w zakładzie rehabilitacji leczniczej" (5.11.02.9100051) należącego do zakresu świadczeń „rehabilitacja neurologiczna" (05.4306.300.02). Koszt rehabilitacji wyznaczono na podstawie Katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej stanowiącego załącznik 1r do Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń — leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką [195/2020/DSOZ], zgodnie z którym wartość punktowa świadczenia wynosi 77 punkty za osobodzień. Mnożnik wartości punktu wyznaczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości ze wszystkich oddziałów wojewódzkich za 2023 rok [Informator o umowach]. Informacje dotyczące kosztu rehabilitacji neurologicznej przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Koszt rehabilitacji neurologicznej.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				

Hospitalizacja

Zgodnie z opinią eksperta pacjenci chorujący na ATTR-PN najczęściej hospitalizowani są z powodu zaburzeń funkcjonowania układu pokarmowego oraz moczowego, a także omdleń. Średni koszt jednego dnia hospitalizacji oszacowano na podstawie średnich wartości hospitalizacji w roku 2022 określonych dla następujących grup chorobowych:

- E — choroby serca:
  - E71 — omdlenie i zapaść;
- F — choroby przewodu pokarmowego
  - F46 — choroby jamy brzusznej,
  - F47E — choroby infekcyjne jelit >65 r.ż.,
  - F47F — choroby infekcyjne jelit <66 r.ż.,
  - F58E — choroby zapalne jelit >65 r.ż.;
  - F58F — choroby zapalne jelit <66 r.ż.;
- L — choroby układu moczowo-płciowego
  - L07 — zakażenia nerek i dróg moczowych,
  - L27 — zaburzenia odpływu moczu,

- L29 — choroby pęcherza moczowego i moczowodu.

Na podstawie kosztów hospitalizacji z przyczyn wymienionych powyżej, obliczono średni ważony liczbą hospitalizacji koszt jednego dnia pobytu w szpitalu pacjentów z ATTR-PN [Statystyki NFZ]. W Tab. 33 przedstawiono wycenę średniego kosztu jednego dnia hospitalizacji.

Tab. 33. Statystyki NFZ na rok 2022 — świadczenie F32.

Nazwa JGP	Liczba hospitalizacji	Mediana czasu pobytu, dni	Średnia wartość hospitalizacji, PLN
E71 Omdlenie i zapaść	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F46 Choroby jamy brzusznej	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F47E Choroby infekcyjne jelit > 65 r.ż.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F47F Choroby infekcyjne jelit < 66 r.ż.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F58E Choroby zapalne jelit > 65 r.ż	[redacted]	[redacted]	[redacted]
F58F Choroby zapalne jelit < 66 r.ż.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L27 Zaburzenia odpływu moczu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
L29 Choroby pęcherza moczowego i moczowodu	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]			[redacted]

PLN — polski złoty

Opatrzenie ran

Opatrzenie ran rozliczane jest w ramach procedury „założenie opatrunku na ranę - inne" (93.57) należącej do grupy świadczeń zabiegowych Z25 (5.31.00.0000025). Koszt związany z opatrzeniem ran wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [57/2023/DSOZ]. Zastosowano mnożnik wartości punktu równy 1,62 zł, opierając się na Zarządzeniu Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 stycznia 2023 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2023 rok [16/2023/DEF]. Informacje dotyczące kosztu założenia opatrunku zamieszczono w Tab. 34.

Tab. 34. Koszt opatrzenia ran.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				

Opieka w zakładzie opiekuńczym

Opieka w zakładzie opiekuńczym rozliczana jest w ramach produktu rozliczeniowego „osobodzień pobytu w ZPO/ZOL pacjenta z liczbą punktów 0-40 w skali Barthel" (5.15.00.0000182) należącego do zakresu „świadczenia w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym lub opiekuńczo-leczniczym" (14.5160.026.04). Koszt opieki w zakładzie opiekuńczym wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej [55/2022/DSOZ], zgodnie z którym taryfa dla analizowanego produktu wynosi 4,29. Taryfy zostały ustalone w odniesieniu do świadczenia bazowego, tj. "osobodnia za świadczenia pielęgniarskie w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania" (5.15.00.0000144), któremu przyporządkowano wartość taryfy równą 1 punkt. Mnożnik wartości punktu wyznaczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości ze wszystkich oddziałów wojewódzkich za 2023 rok [Informator o umowach]. Koszt pobytu w zakładzie opiekuńczym przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Koszt opieki w zakładzie opiekuńczym.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]				

2.5.5.3 Koszt wyrobów medycznych

W modelu ekonomicznym uwzględniono koszt wyrobów medycznych takich jak:

- orteza,
- wózek inwalidzki – standardowy oraz elektryczny,
- laska i kula inwalidzka,
- chodzik i podpórkę.

Koszty wyrobów medycznych doliczane są do kosztów BSC jedynie w momencie progresji do wyższego stadium PND. W analizie przyjęto, że wysokość limitu finansowania poszczególnych wyrobów medycznych oraz wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w tym limicie jest zgodna z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 13 października 2023 r. zmieniającym rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [Rozporządzenie MZ z dnia 13.10.2023 r.]. W Tab. 36 zaprezentowano wycenę wyrobów medycznych z perspektywy wspólnej oraz z perspektywy płatnika.

Tab. 36. Koszty wyrobów medycznych z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej.

[redacted]

2.5.5.4 Koszty dodatkowe uwzględnione w perspektywie społecznej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tab. 37. Koszty dostosowania pomieszczeń oraz sprzętu dla osób niepełnosprawnych uwzględnione w perspektywie społecznej.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.5.5.5 Podsumowanie kosztów zużycia zasobów

W Tab. 38 przedstawiono podsumowanie kosztów związanych z farmakoterapią, procedurami, wizytami specjalistycznymi i wyrobami medycznymi w zależności od wyniku PND w perspektywie płatnika i wspólnej.

Tab. 38. Podsumowanie kosztów zużycia zasobów.

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

2.5.5.6 Koszt EOL

Koszty *end of life* (EOL) oznaczają koszty opieki paliatywnej u schyłku życia pacjenta, które w niniejszej analizie obejmują opiekę paliatywną domową oraz stacjonarną. Opieka paliatywna domowa rozliczana jest w ramach produktu rozliczeniowego „osobodzień w hospicjum domowym" (5.15.00.0000149) należącego do zakresu „świadczenia w hospicjum domowym" (15.2180.027.02). Z kolei opieka paliatywna stacjonarna rozliczana jest jako „osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym" (5.15.00.0000146), przy czym produkt ten należy do zakresu „świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym" (15.4180.021.02). Koszty EOL oszacowano na podstawie Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna, zgodnie z którym taryfy dla świadczeń 5.15.00.0000149 i 5.15.00.0000146 wynoszą odpowiednio 1 oraz 6,1 [196/2021/DSOZ]. Mnożnik wartości punktu wyznaczono w odniesieniu do świadczenia bazowego (5.15.00.0000149) i obliczono jako medianę średnich cen produktów z umów o największej wartości ze wszystkich oddziałów wojewódzkich za 2023 rok [Informator o umowach].

W celu wyznaczenia całkowitego kosztu opieki, należało uwzględnić długość pobytu pacjentów w hospicjum domowym i stacjonarnym. Oszacowanie przeprowadzono w oparciu o dane zawarte w publikacji Dzierżanowskiego 2020, przy czym przyjęto, że okresy korzystania z poszczególnych rodzajów świadczeń są równe odpowiadającym im medianom długości opieki.

Tab. 39. Długość opieki paliatywnej [Dzierżanowski 2020].

Forma opieki	Mediana, dni	Średnia, dni	Dolny kwartyl, dni	Górny kwartyl, dni
Domowa opieka paliatywna	54	107,1	17	170
Stacjonarna opieka paliatywna	13	33,2	5	34

Całkowity koszt opieki w ramach świadczeń stacjonarnych i domowych zważono następnie liczbą chorych korzystających z danego typu świadczenia (Tab. 40), uzyskując koszt EOL (Tab. 41).

Tab. 40. Liczba chorych, którym udzielono świadczeń opieki paliatywnej [Dzierżanowski 2020].

Forma opieki	n	%
ambulatoryjna	9725	10,2
ambulatoryjna + domowa	4951	5,2
ambulatoryjna + domowa + stacjonarna	1052	1,1
domowa	44315	46,7
domowa + stacjonarna	10683	11,3
stacjonarna	24175	25,5
Razem	**94 901**	**100**
łącznie ambulatoryjna	15728	16,6

łącznie domowa	61001	64,3
łącznie stacjonarna	35910	37,8

Tab. 41. Koszt EOL.

[redacted]

2.6 Podsumowanie założeń analizy ekonomicznej oraz parametrów wejściowych do modelu ekonomicznego

Poniżej zestawiono dane dotyczące podstawowych założeń oraz wartości parametrów wykorzystywanych w analizie ekonomicznej w wariancie podstawowym (Tab. 42, Tab. 43).

Tab. 42. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej.

Założenie/parametr		Wartość w analizie podstawowej
Technika analityczna	Analiza podstawowa	Analiza kosztów-użyteczności
	Analiza wrażliwości	Analiza kosztów-efektywności
Model ekonomiczny		Model Markova; siedem głównych stanów zdrowia Długość cyklu: 6 miesięcy
Perspektywa analizy		Płatnik publiczny + pacjent, płatnik publiczny, perspektywa wspólna
Horyzont czasowy		20 lat
Dyskontowanie		3,5% efekty zdrowotne 5,0% koszty
Korekta połowy cyklu		uwzględniono

Założenie/parametr	Wartość w analizie podstawowej
Próg opłacalności	190 380 PLN/QALY

PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — mechanizm podziału ryzyka.

Tab. 43. Zestawienie założeń w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej.

Parametr		Wartość w analizie podstawowej
Parametry populacyjne		
Średni wiek, lata (SD)		57,9 (12,5)
Odsetek mężczyzn		64,6%
Odsetek pacjentów z wynikiem PND 0 w punkcie początkowym		-
Odsetek pacjentów z wynikiem PND I w punkcie początkowym		36,0%
Odsetek pacjentów z wynikiem PND II w punkcie początkowym		40,9%
Odsetek pacjentów z wynikiem PND IIIA w punkcie początkowym		14,0%
Odsetek pacjentów z wynikiem PND IIIB w punkcie początkowym		9,1%
Odsetek pacjentów z wynikiem PND IV w punkcie początkowym		-
Skuteczność		
Odsetek pacjentów w ramieniu leku Amvuttra®, u których nastąpiła poprawa wyniku PND		[redacted]
Odsetek pacjentów w ramieniu leku Amvuttra®, u których wynik PND nie uległ zmianie		[redacted]
Odsetek pacjentów w ramieniu leku Amvuttra®, u których nastąpiło pogorszenie wyniku PND		[redacted]
RR braku zmiany wyniku PND Amvuttra® vs. BSC		[redacted]
HR śmiertelności PND 0-I		[redacted]
HR śmiertelności PND II		[redacted]
HR śmiertelności PND IIIA		[redacted]
HR śmiertelności PND IIIB		[redacted]
HR śmiertelności PND IV		[redacted]
Funkcja ekstrapolacji ToT w ramieniu leku Amvuttra®		[redacted]
Parametry dotyczące zużycia zasobów		
Koszt za opakowanie leku, CHB, PLN	Amvuttra® bez RSS	[redacted]
	Amvuttra® z RSS	[redacted]
	placebo	[redacted]
Koszt kwalifikacji do program lekowego, PLN	Amvuttra®	[redacted]
	placebo	[redacted]
Koszt diagnostyki i monitorowania w cyklu, PLN	Amvuttra®	[redacted]
	placebo	[redacted]
Koszt podania leku, PLN	Amvuttra® (jedynie pierwsza dawka)	[redacted]

		placebo	[redacted]
Koszt zużycia zasobów, PLN	perspektywa płatnika	PND I	[redacted]
		PND II	[redacted]
		PND IIIA	[redacted]
		PND IIIB	[redacted]
		PND IV	[redacted]
	perspektywa wspólna	PND I	[redacted]
		PND II	[redacted]
		PND IIIA	[redacted]
		PND IIIB	[redacted]
		PND IV	[redacted]
Koszt zużycia zasobów — koszty jednokrotne naliczane w momencie progresji, PLN	perspektywa płatnika	PND I	[redacted]
		PND II	[redacted]
		PND IIIA	[redacted]
		PND IIIB	[redacted]
		PND IV	[redacted]
	perspektywa wspólna	PND I	[redacted]
		PND II	[redacted]
		PND IIIA	[redacted]
		PND IIIB	[redacted]
		PND IV	[redacted]
Dodatkowe koszty zasobów, PLN	perspektywa społeczna	PND I	[redacted]
		PND II	[redacted]
		PND IIIA	[redacted]
		PND IIIB	[redacted]
		PND IV	[redacted]
		Koszt EOL, PLN	[redacted]
Parametry dotyczące użyteczności			
Użyteczności związane ze stanami zdrowia		PND 0	[redacted]
		PND I	[redacted]
		PND II	[redacted]
		PND IIIA	[redacted]
		PND IIIB	[redacted]
		PND IV	[redacted]
Dekrement użyteczności związany z dysfunkcjami autonomicznymi		PND II	[redacted]
		PND IIIA-IV	[redacted]

PND — skala niepełnosprawności w polineuropatii; PLN — polski złoty; RSS — mechanizm podziału ryzyka.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

2.7.1.1 Scenariusz A

W ramach analizy wrażliwości wyliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu jest długość życia przy pominięciu jakości życia. Podejście takie przedstawiono, gdyż CUA w pewnym sensie stygmatyzuje pacjentów z obniżoną jakością życia, traktując wydłużanie takiego życia jako niepełnowartościowe.

2.7.1.2 Scenariusz B

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany stopy dyskontowania dla kosztów ponoszonych w kolejnych latach analizy na jej wyniki. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto 0% stopę dyskontowania zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych.

2.7.1.3 Scenariusz C

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany długości horyzontu czasowego na wyniki analizy. Pod uwagę wzięto horyzonty czasowe wynoszące 10 i 30 lat.

2.7.1.4 Scenariusz D

W scenariuszowej analizie wrażliwości przyjęto perspektywę społeczną, co opisano w rozdziale 1.5.

2.7.1.5 Scenariusz E

W scenariuszowej analizie wrażliwości testowano wpływ dekrementu użyteczności związanego z opieką nad pacjentem na wyniki analizy. Przyjęte wartości dekrementu zostały przedstawione w 2.4.4.

2.7.2 Tornado

W niniejszym dokumencie przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w formie wykresów tornado, prezentujących parametry, które mają najwyższy wpływ na ICUR. W tej części analizy wrażliwości uwzględniono zmienność parametrów dotyczących zużycia zasobów oraz użyteczności, przy czym dolne i górne granice wartości ustalono zgodnie z 95% przedziałami ufności. Głównym celem tego typu analiz jest identyfikacja parametrów o największym wpływie na ICER, dlatego metodykę zaproponowaną przez autorów modelu uznano za odpowiednią, aby właściwie odzwierciedlić zmiany w zakresie poszczególnych parametrów.

Wyniki są prezentowane jako ICUR o minimalnej i maksymalnej wartości i są wykreślane na diagramie tornada. Schemat tornada przedstawia ICUR na osi X oraz testowane parametry na osi Y. Parametry o największym wpływie na ICUR zaprezentowano na górze diagramu.

2.7.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu zbadania łącznej niepewności szacunków parametrów bazowych wykonano probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*).

Wartości wejściowe z modelu zostały pobrane z rozkładów wokół średnich parametrów wejściowych. Błędy standardowe (SE) dla każdego wejścia i odpowiednich rozkładów posłużyły do zdefiniowania miary niepewności parametru.

Niepewność szacunków parametrów przedstawiono za pomocą typowych rozkładów stosowanych w analizach probabilistycznych. Tab. 44 przedstawia parametry wykorzystane w PSA wraz z rozkładami zmienności.

Tab. 44. Parametry w probabilistycznej analizie wrażliwości.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

PSA przeprowadzono w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 1000 symulacji ukazujących rozkład empiryczny ICUR.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywą akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywą wskazującą prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo-efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, tj. 190 380 PLN/QALY).

2.8 Walidacja modelu

Model wykorzystany w niniejszej analizie został zbudowany analogicznie do modelu efektywności kosztowej dla leku Onpattro przekazanego do HAS i zatwierdzonego przez ekspertów klinicznych, [redacted]. Autorzy oryginalnego modelu przeprowadzili walidację techniczną z dokładnym przeglądem obliczeń i danych wejściowych przez statystyka. Walidacji poddano zarówno analizę podstawową, jak i analizy wrażliwości (deterministyczną i probabilistyczną).

Autorzy modelu przeprowadzili również walidację zewnętrzną bazującą na publikacji Russo 2021. W badaniu Russo porównywano dwie kohorty — pacjentów poddawanych terapiom modyfikującym przebieg choroby (DMT), w tym leczonych patisiranem, tafamidisem, przeszczepieniem wątroby, inotersenem i diflusinalem, oraz kohortę leczoną wyłącznie objawowo lub niepodlegającą leczeniu (BSC). Ze względu na heterogeniczność ramienia DMT, walidację zewnętrzną przeprowadzono w oparciu o wyniki w ramieniu BSC. Analiza wykazała spójność median przeżycia całkowitego w ramieniu BSC badania Russo oraz populacji modelowanej (odpowiednio 8 i 9,5 lat).

Ponadto po dopasowaniu modelu do warunków polskich przeprowadzono jego walidację wewnętrzną, w ramach której wszystkie koszty przyrównano do zera, aby sprawdzić czy ICUR wyniesie 0. Test wykazał zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację wewnętrzną.

3 Wyniki

3.1.1 Analiza podstawowa

Jak wykazano w Tab. 45 w analizowanej populacji w 20-letnim horyzoncie czasowym, terapia jednego pacjenta z ATTR-PN z zastosowaniem preparatu Amvuttra® wiąże się z przyrostem QALY o 4,53 w porównaniu z BSC. Wynik ten jest spójny w obrębie wszystkich uwzględnionych perspektyw.

W wariancie bez RSS, w perspektywie płatnika leczenie preparatem Amvuttra® jest droższe o 10 334 627 PLN od BSC, zaś ICUR został oszacowany na poziomie 2 279 870 PLN/QALY. Z kolei w perspektywie wspólnej różnica kosztów wynosi 10 334 438 PLN, a wartość ICUR 2 279 828 PLN/QALY.

[redacted].

Tab. 45. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta.

Kategoria	Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
QALY	[redacted]	[redacted]	4,53
Bez RSS			
Perspektywa płatnika			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	10 334 627
	ICUR, PLN/QALY		**2 279 870**
Perspektywa wspólna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	10 334 438
	ICUR, PLN/QALY		**2 279 828**
Z RSS			
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
Perspektywa płatnika			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
Perspektywa wspólna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
Cena progowa			
Perspektywa płatnika, CZN, PLN			[redacted]
Perspektywa wspólna, CZN, PLN			[redacted]

CZN — cena zbytu netto; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.
Wysokość ceny progowej nie jest zależna od wariantu analizy (bez/z RSS).

3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

3.1.2.1Scenariusz A

Analiza wrażliwości wykazała, że w analizowanej populacji w 20-letnim horyzoncie czasowym, terapia jednego pacjenta z ATTR-PN z zastosowaniem preparatu Amvuttra® wiąże się z przyrostem LY o 3,65 w porównaniu z BSC.

W wariancie bez RSS inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER), w którym miarą efektu jest długość życia przy pominięciu jakości życia, został oszacowany na 2 834 098 PLN/LY w perspektywie płatnika oraz 2 834 047 PLN/LY w perspektywie wspólnej.

[redacted]

Tab. 46. Koszty inkrementalne i ICER na jednego pacjenta.

Kategoria	Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
LY	[redacted]	[redacted]	3,65
Bez RSS			
Perspektywa płatnika			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	10 334 627
	ICER, PLN/LY		**2 834 098**
Perspektywa wspólna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	10 334 438
	ICER, PLN/LY		**2 834 047**
Z RSS			
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
Perspektywa płatnika			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
Perspektywa wspólna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
Cena progowa			
Perspektywa płatnika, CZN, PLN			[redacted]
Perspektywa wspólna, CZN, PLN			[redacted]

CZN — cena zbytu netto; ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności; PLN — polski złoty; LY — lata życia; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.
Wysokość ceny progowej nie jest zależna od wariantu analizy (bez/z RSS).

3.1.2.2 Scenariusz B

Scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała, że w analizowanej populacji w 20-letnim horyzoncie czasowym, terapia jednego pacjenta z ATTR-PN z zastosowaniem preparatu Amvuttra® przy 0% stopie dyskontowania kosztów i efektów wiąże się z przyrostem QALY o 6,14 w porównaniu z BSC.

Niezależnie od przyjętej stopy dyskontowania, terapia lekiem Amvuttra® pozostaje droższa od leczenia objawowego. W perspektywie płatnika, w wariancie bez RSS, leczenie preparatem Amvuttra® jest droższe o 14 226 717 PLN od leczenia podtrzymującego, zaś ICUR został oszacowany na 2 316 538 PLN/QALY. Z kolei w perspektywie wspólnej różnica kosztów i wartość ICUR wynoszą odpowiednio 14 230 615 PLN i 2 317 172 PLN/QALY.

[redacted]

W Tab. 47 zestawiono wyniki inkrementalne w opisanym przypadku.

Tab. 47. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta przy założeniu 0% stopy dyskontowania.

Kategoria	Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
QALY	[redacted]	[redacted]	6,14
Bez RSS			
Perspektywa płatnika			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	14 226 717
	ICUR, PLN/QALY		**2 316 538**
Perspektywa wspólna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	14 230 615
	ICUR, PLN/QALY		**2 317 172**
Z RSS			
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
Perspektywa płatnika			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ICUR, PLN/QALY		[redacted]
Perspektywa wspólna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]		[redacted]
Cena progowa			
Perspektywa płatnika, CZN, PLN			[redacted]
Perspektywa wspólna, CZN, PLN			[redacted]

CZN — cena zbytu netto; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.
Wysokość ceny progowej nie jest zależna od wariantu analizy (bez/z RSS).

3.1.2.3 Scenariusz C

Scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała, że w analizowanej populacji w 10 i 30-letnim horyzoncie czasowym, terapia jednego pacjenta z ATTR-PN z zastosowaniem preparatu Amvuttra® wiąże się z przyrostem QALY odpowiednio o 2,75 i 4,95 w porównaniu z BSC.

Niezależnie od przyjętego horyzontu czasowego, terapia lekiem Amvuttra® pozostaje droższa od leczenia objawowego. W wariancie bez RSS, w perspektywie płatnika, w horyzoncie 10-

letnim leczenie preparatem Amvuttra® jest droższe o 7 929 465 PLN od leczenia podtrzymującego, zaś ICUR został oszacowany na 2 886 089 PLN/QALY. Z kolei w perspektywie wspólnej w horyzoncie 10-letnim różnica kosztów i wartość ICUR wynoszą odpowiednio 7 924 730 PLN i 2 884 365 PLN/QALY.

[redacted]

W wariancie bez RSS, w perspektywie płatnika, w horyzoncie 30-letnim leczenie preparatem Amvuttra® jest droższe o 10 808 033 PLN od leczenia podtrzymującego, zaś ICUR został oszacowany na 2 185 415 PLN/QALY. Z kolei w perspektywie wspólnej w horyzoncie 30-letnim różnica kosztów i wartość ICUR wynoszą odpowiednio 10 808 923 PLN i 2 185 595 PLN/QALY.

[redacted]

W Tab. 48 zestawiono wyniki inkrementalne w opisanym przypadku.

Tab. 48. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta przy założeniu 10 lub 30-letniego horyzontu czasowego.

Kategoria		Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania				
QALY	Horyzont 10-letni	[redacted]	[redacted]	2,75
	Horyzont 30-letni	[redacted]	[redacted]	4,95
Bez RSS				
Perspektywa płatnika				
Koszty, PLN	Horyzont 10-letni	[redacted]	[redacted]	7 929 465
	Horyzont 30-letni	[redacted]	[redacted]	10 808 033
ICUR, PLN/QALY		**Horyzont 10-letni**		**2 886 089**
		Horyzont 30-letni		**2 185 415**
Perspektywa wspólna				
Koszty, PLN	Horyzont 10-letni	[redacted]	[redacted]	7 924 730
	Horyzont 30-letni	[redacted]	[redacted]	10 808 923
ICUR, PLN/QALY		**Horyzont 10-letni**		**2 884 365**
		Horyzont 30-letni		**2 185 595**
Z RSS				
Perspektywa płatnika				
Koszty, PLN	Horyzont 10-letni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Horyzont 30-letni	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria		Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne
ICUR, PLN/QALY		**Horyzont 10-letni**		[redacted]
		Horyzont 30-letni		[redacted]
Perspektywa wspólna				
Koszty, PLN	Horyzont 10-letni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Horyzont 30-letni	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY		**Horyzont 10-letni**		[redacted]
		Horyzont 30-letni		[redacted]
Cena progowa				
Perspektywa płatnika, CZN, PLN		Horyzont 10-letni		[redacted]
		Horyzont 30-letni		[redacted]
Perspektywa wspólna, CZN, PLN		Horyzont 10-letni		[redacted]
		Horyzont 30-letni		[redacted]

CZN — cena zbytu netto; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość.
Wysokość ceny progowej nie jest zależna od wariantu analizy (bez/z RSS).

3.1.2.4 Scenariusz D

Scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała, że w analizowanej populacji w 20-letnim horyzoncie czasowym, przyjmując perspektywę społeczną, terapia jednego pacjenta z ATTR-PN z zastosowaniem preparatu Amvuttra® wiąże się z przyrostem QALY o 4,53 w porównaniu z BSC.

W perspektywie społecznej, w wariancie bez uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka, terapia lekiem Amvuttra® jest droższa o 10 328 895 PLN od leczenia podtrzymującego, zaś ICUR został oszacowany na 2 278 605 PLN/QALY.

[redacted]

W Tab. 49 zestawiono wyniki inkrementalne w opisanym przypadku.

Tab. 49. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta w perspektywie społecznej.

Kategoria	Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
QALY	[redacted]	[redacted]	4,53
Bez RSS			
Perspektywa społeczna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	10 328 895
	ICUR, PLN/QALY		**2 278 605**
Z RSS			
Perspektywa społeczna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	ICUR, PLN/QALY		[redacted]
Cena progowa			

Kategoria	Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne
Perspektywa społeczna, CZN, PLN			[redacted]

CZN — cena zbytu netto; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość.
Wysokość ceny progowej nie jest zależna od wariantu analizy (bez/z RSS).

3.1.2.5 Scenariusz E

Scenariuszowa analiza wrażliwości wykazała, że w analizowanej populacji w 20-letnim horyzoncie czasowym, terapia jednego pacjenta z ATTR-PN z zastosowaniem preparatu Amvuttra® przy uwzględnieniu dekrementu użyteczności wynikającego z opieki nad pacjentem wiąże się z przyrostem QALY o 5,01 w porównaniu z BSC.

W wariancie bez RSS, w perspektywie płatnika terapia lekiem Amvuttra® jest droższa o 10 334 627 PLN od BSC, zaś ICUR został oszacowany na 2 062 938 PLN/QALY. Z kolei w perspektywie wspólnej różnica kosztów i wartość ICUR wynoszą odpowiednio 10 334 438 PLN i 2 062 900 PLN/QALY.

[redacted]

W Tab. 50 zestawiono wyniki inkrementalne w opisanym przypadku.

Tab. 50. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta przy uwzględnieniu dekrementu użyteczności związanego z opieką nad pacjentem.

Kategoria	Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
QALY	[redacted]	[redacted]	5,01
Bez RSS			
Perspektywa płatnika			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	10 334 627
		ICUR, PLN/QALY	**2 062 938**
Perspektywa wspólna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	10 334 438
		ICUR, PLN/QALY	**2 062 900**
Z RSS			
Populacja pacjentów z polineuropatią w I lub II stopniu zaawansowania			
Perspektywa płatnika			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		ICUR, PLN/QALY	[redacted]
Perspektywa wspólna			
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		ICUR, PLN/QALY	[redacted]
Cena progowa			
Perspektywa płatnika, CZN, PLN			[redacted]
Perspektywa wspólna, CZN, PLN			[redacted]

Kategoria	Amvuttra®	BSC	Wyniki inkrementalne

CZN — cena zbytu netto; ICUR — inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności; PLN — polski złoty; QALY — lata życia skorygowane o jakość; RSS — mechanizm dzielenia ryzyka.
Wysokość ceny progowej nie jest zależna od wariantu analizy (bez/z RSS).

3.1.3 Wykresy tornado

Na poniższym rysunku przedstawiono wykresy tornado prezentujące wyniki w populacji pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania (wutrisyran vs. BSC) z perspektywy wspólnej, przyjmując 20-letni horyzont czasowy. Wykresy przedstawiono w formie zaproponowanej przez autorów oryginalnego modelu. [redacted]

Rys. 4. Wykres tornado dla ICUR w porównaniu wutrisyranu z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN w I lub II stopniu zaawansowania — wariant bez RSS.

[redacted]

Rys. 5. Wykres tornado dla ICUR w porównaniu wutrisyranu z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN w I lub II stopniu zaawansowania — wariant z RSS.

3.1.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej analizy probabilistycznej przedstawiono przy pomocy wykresu rozrzutu (Rys. 6), na którym zaznaczono 1000 punktów (na osi odciętych zaznaczono różnicę efektu, na osi rzędnych różnicę kosztu) uzyskanych na drodze symulacji. [redacted]

[redacted]

Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania terapii wutrisyranem z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN — wariant bez RSS.

[redacted]

Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii wutrisyranem z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN — wariant bez RSS.

[redacted]

Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania terapii wutrisyranem z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN — wariant z RSS.

[redacted]

Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii wutrisyranem z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN — wariant z RSS.

4 Ograniczenia

Jednym z głównych ograniczeń modelu była konieczność ekstrapolowania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami, w celu dostosowania danych do przyjętego w analizie horyzontu czasowego oraz uwzględnienia pacjentów o PND 0 oraz IV. W związku z tym należało przyjąć następujące założenia:

- prawdopodobieństwa poprawy, braku zmiany i pogorszenia wyniku PND są takie same w stanach zdrowia od PND I do IIIB;
- dla stanu PND 0 prawdopodobieństwo pogorszenia jest takie samo jak w stanach PND I-IIIB;
- w stanie PND 0 prawdopodobieństwo poprawy wynosi 0;
- prawdopodobieństwo pozostania w stanie PND 0 jest równe prawdopodobieństwu poprawy lub braku zmiany stanu zdrowia, oszacowanemu dla wyników PND I-IIIB;
- pacjenci przerywają leczenie preparatem Amvuttra®, gdy osiągną stan PND IV, co oznacza, że prawdopodobieństwa przejść od tego stanu odpowiadają prawdopodobieństwom oszacowanym dla ramienia BSC (brak możliwości poprawy lub pogorszenia stanu pacjenta);
- w ciągu jednego cyklu stan pacjenta nie może zmienić się o więcej niż jeden stopień PND.

Powyższe założenia bazowano na wynikach badań klinicznych HELIOS-A oraz APOLLO. Uzyskane prawdopodobieństwa dostosowano do przyjętej długości cyklu.

[redacted]

Kolejne ograniczenie stanowił brak wytycznych dotyczących najlepszej terapii podtrzymującej stosowanej u pacjentów chorujących na ATTR-PN. [redacted]

Za jedno z ograniczeń można również uznać fakt, iż poleganie na danych z badań HELIOS-A oraz APOLLO może ograniczyć odniesienie do szerszej populacji. Jednak, jako że wykorzystane badania odzwierciedlają najlepsze dostępne obecnie dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu w leczeniu ATTR-PN w modelu zastosowano możliwie największą liczbę danych z badań, aby zachować wewnętrzną spójność z wynikami. Ponadto, w celu oceny śmiertelności pacjentów, wykorzystano dane pochodzące z badań NCT01617967 i NCT02510261 (w obu badaniach analizowaną interwencją był patisyran).

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia leku Amvuttra® (substancja czynna wutrisyran) finansowaniem ze środków publicznych w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej przebiegającej z polineuropatią, tj. zasadności uwzględniającej koszt stosowania leczenia w zestawieniu z uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o refundację leku w ramach nowo utworzonego programu lekowego. W analizie uwzględniono wyniki uzyskane w populacji pacjentów dorosłych z polineuropatią w stopniu I lub II w przebiegu dziedzicznej postaci ATTR.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dotyczącego bezpośrednio rozważanego problemu decyzyjnego. Model zaimplementowano w programie Microsoft Office Excel i dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych na temat zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz stóp dyskontowych. Model obejmuje zarówno terapię lekiem Amvuttra®, jak i najlepszą terapię podtrzymującą oraz bazuje na danych z badań HELIOS-A oraz APOLLO.

W celu oszacowania pełnych kosztów związanych z leczeniem preparatem Amvuttra® i przy zastosowaniu wyłącznie terapii podtrzymującej konieczne było oszacowanie bezpośredniego zużycia zasobów i poniesionych kosztów opieki zdrowotnej oraz kosztów związanych z poprawą życia pacjenta.

W analizie pominięto koszty wynikające z leczenia działań niepożądanych oraz dekrementy użyteczności z nimi związane, co związane było z niskim odsetkiem występowania działań niepożądanych w ramieniu wutrisyranu — żadne z poważnych działań niepożądanych nie występowało u więcej niż 2% pacjentów.

Koszty związane z leczeniem preparatem Amvuttra® oraz stosowaniem terapii podtrzymującej przedstawiono zarówno z perspektywy płatnika, jak i perspektywy wspólnej. Ponadto, z uwagi na uwzględnienie w analizie kosztów usunięcia barier architektonicznych i dostosowania warunków mieszkaniowych do stanu pacjenta, zdecydowano się przedstawić także perspektywę społeczną obejmującą wszystkie koszty związane z przebiegiem choroby.

Analiza wykazała, że terapia lekiem Amvuttra® jest droższa od stosowania wyłącznie najlepszej opieki podtrzymującej, ale wiąże się z przyrostem QALY. Wyniki analizy wykazały, że w perspektywie płatnika ICUR wynosi 2 279 870 PLN/QALY, a w perspektywie wspólnej 2 279 828 PLN/QALY. [redacted] Należy jednak zaznaczyć, że dziedziczna postać ATTR przebiegająca z fenotypem neurologicznym należy do grupy chorób rzadkich, a lek Amvuttra® posiada status leku sierocego. W badaniu

Althobaiti 2023, analizie poddano czynniki związane z różnicami w kosztach terapii z zastosowaniem leków sierocych i niesierocych zatwierdzonych przez FDA w latach 2017-2021. Wykazano, że mediana kosztów leczenia wyniosła 218 872 USD w przypadku leków sierocych i 12 798 USD dla leków niesierocych. W badaniu nie wykazano statystycznie istotnych różnic median kosztów leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń genetycznych między lekami sierocymi i niesierocymi — odpowiednio 274 515,15 i 290 279,77 USD [redacted]

Podczas oceny zasadności refundacji leku Amvuttra® należy wziąć pod uwagę, że wnioskowany program lekowy przeznaczony jest dla pacjentów z ATTR-PN, którzy obecnie nie posiadają możliwości leczenia w żadnym z istniejących programów lekowych. W związku z powyższym objęcie refundacją wnioskowanej terapii przyczyni się do skutecznego i bezpiecznego zaspokojenia potrzeby medycznej.

6 Wnioski końcowe

Badanie HELIOS-A wskazuje, że terapia z zastosowaniem wutrisyranu jest skuteczniejsza od placebo w zakresie zmiany jakości życia związanej ze stopniem zaawansowania polineuropatii, co w modelu ekonomicznym przekłada się na wzrost QALY w porównaniu z BSC. [redacted]

Mimo wzrostu kosztów, wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Amvuttra® jest uzasadnione. Ze względu na rzadką naturę choroby ATTR-PN oraz obecny brak refundacji alternatywnego leczenia ukierunkowanego na zmianę przebiegu choroby. Istnieje zatem wyraźna niezaspokojona potrzeba medyczna. Badania kliniczne dowiodły, że Amvuttra® jest lekiem o wysokiej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto na korzyść preparatu Amvuttra® przemawia mniejsza częstotliwość stosowania leku (jedna dawka raz na 3 miesiące) w porównaniu z innymi zatwierdzonymi lekami wyciszającymi gen TTR, a także brak konieczności stosowania premedykacji. Finansowanie leku Amvuttra® ze środków publicznych, umożliwiłoby klinicystom dostosowanie terapii do przebiegu choroby i w konsekwencji utworzenie nowej ścieżki leczenia pacjentów z ATTR-PN stanowiącej skuteczniejszą alternatywę dla leczenia objawowego.

[redacted] Jednocześnie warto wziąć pod uwagę fakt, że ATTR-PN należy do chorób rzadkich, a ustalanie cen i refundacja leków sierocych jest kwestią o wysokim priorytecie zarówno dla ochrony zdrowia jak i pacjentów. Wartość leków sierocych nie powinna być rozpatrywana wyłącznie jako stosunek opłacalności do stałej wartości progowej. Należy także uwzględnić aspekty społeczne, takie jak dostarczenie grupie pacjentów z chorobami rzadkimi wsparcia w postaci dostępu do leków, których refundacja jest konieczna ze względu [redacted] Uzasadnione jest zatem, aby maksymalny koszt, jaki płatnik publiczny jest skłonny zapłacić za lek był wyższy w przypadku leków sierocych.

7 Aneks 1. Przegląd analiz ekonomicznych

7.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią. Przeglądem objęto bazy PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 51, Tab. 52 oraz Tab. 53.

Tab. 51. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukiwania: 16.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vutrisiran	45
#2	MeSH descriptor: [vutrisuran] explode all trees	0
#3	Amvuttra	5
#4	N07XX18	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	45
#6	Amyloidoses, Familial	6 208
#7	Familial Amyloidoses	6 208
#8	Familial Amyloidosis	6 185
#9	Amyloidosis, Hereditary	7 331
#10	Amyloidoses, Hereditary	6 256
#11	Hereditary Amyloidoses	6 256
#12	Hereditary Amyloidosis	7 331
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	7 361
#14	Transthyretin	13 253
#15	Transthyretin-related	1 662
#16	Transthyretin-mediated	138
#17	#14 OR #15 OR #16	13 253
#18	hATTR	197
#19	ATTRv	417
#20	ATTRm	69
#21	#18 OR #19 OR #20	662
#22	#13 OR #17 OR #21	17 115
#23	#5 AND #22	34
#24	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	3 146
#25	„Quality of Life”[Mesh]	293 733
#26	„Value of Life”[Mesh]	5 832
#27	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	16 840

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#28	„Models, Economic”[Mesh]	16 504
#29	„Markov Chains”[Mesh]	16 433
#30	„Monte Carlo Method”[Mesh]	33 282
#31	„Decision Trees”[Mesh]	12 873
#32	economic* [tw]	838 136
#33	cost* [tw]	964 995
#34	costing* [tw]	7 217
#35	costly [tw]	49 631
#36	costed [tw]	545
#37	price* [tw]	53 372
#38	pricing* [tw]	8 177
#39	pharmacoeconomic* [tw]	5 196
#40	„quality of life” [tw]	477 309
#41	qol* [tw]	58 626
#42	hrqol* [tw]	26,476
#43	“Quality adjusted life year*” [tw]	26,144
#44	qaly* [tw]	15 841
#45	cba [tw]	28 303
#46	cea [tw]	28 544
#47	cua [tw]	1 774
#48	utilit* [tw]	293 755
#49	markov* [tw]	39 045
#50	„monte carlo” [tw]	72 850
#51	„decision tree” [tw]	14 889
#52	„decision model” [tw]	2 416
#53	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #45 or #46 or #47 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52	2 375 094
#54	**#23 and #53**	**14**

Tab. 52. Strategia wyszukiwania bazy Embase — data ostatniego przeszukiwania: 16.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vutrisiran	216
#2	‘vutrisiran’/exp	206
#3	Amvuttra	19
#4	N07XX18	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	216
#6	Amyloidoses, Familial	361

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	Familial Amyloidoses	361
#8	Familial Amyloidosis	7 272
#9	Amyloidosis, Hereditary	4 511
#10	Amyloidoses, Hereditary	246
#11	Hereditary Amyloidoses	246
#12	Hereditary Amyloidosis	4 511
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	10,095
#14	Transthyretin	20 749
#15	Transthyretin-related	607
#16	Transthyretin-mediated	295
#17	#14 OR #15 OR #16	20,749
#18	#13 AND #17	4 381
#19	hATTR	655
#20	ATTRv	611
#21	ATTRm	146
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	4 623
#23	#5 AND #22	104
#24	('health economics'/exp OR 'health economics') AND [embase]/lim	867 873
#25	('quality of life'/exp OR 'quality of life') AND [embase]/lim	759 498
#26	value of life':ab,ti AND [embase]/lim	336
#27	('quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year') AND [embase]/lim	36 208
#28	('decision tree'/exp OR 'decision tree') AND [embase]/lim	24 805
#29	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	363 823
#30	(cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti) AND [embase]/lim	885 330
#31	(price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti) AND [embase]/lim	59 714
#32	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	9 129
#33	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	77 039
#34	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	6 862
#35	quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	533 927
#36	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	37 276
#37	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	37 550
#38	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	26 538
#39	cba':ab,ti AND [embase]/lim	13 066
#40	cea:ab,ti AND [embase]/lim	38 366
#41	cua:ab,ti AND [embase]/lim	1 596
#42	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	342 504
#43	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	31 290

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#44	monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	43,991
#45	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	220 819
#46	cost-effectiveness':ab,ti AND [embase]/lim	98 777
#47	'cost-utility':ab,ti AND [embase]/lim	9 099
#48	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #45 or #46 or #47 or #47	2 823 021
#49	**#23 and #48**	**57**

Tab. 53 Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukiwania: 16.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	vutrisiran	34
#2	Any MeSH descriptor in all MeSH products	0
#3	Amvuttra	0
#4	N07XX18	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	34
#6	Amyloidoses, Familial	3
#7	Familial Amyloidoses	3
#8	Familial Amyloidosis	193
#9	Amyloidosis, Hereditary	258
#10	Amyloidoses, Hereditary	1
#11	Hereditary Amyloidoses	1
#12	Hereditary Amyloidosis	258
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	354
#14	Transthyretin	547
#15	Transthyretin-related	5
#16	Transthyretin-mediated	121
#17	#14 OR #15 OR #16	547
#18	#13 AND #17	270
#19	hATTR	149
#20	ATTRv	42
#21	ATTRm	11
#22	#18 OR #19 OR #20 OR #21	297
#23	#5 AND #22	34
#24	„Economics, Pharmaceutical”[Mesh]	139
#25	„Quality of Life”[Mesh]	44 712
#26	„Value of Life”[Mesh]	49
#27	“Quality-Adjusted Life Years”[Mesh]	2 398
#28	„Models, Economic”[Mesh]	682

#29	„Markov Chains”[Mesh]	586
#30	„Monte Carlo Method”[Mesh]	395
#31	„Decision Trees”[Mesh]	327
#32	economic* :ab,ti,kw	39 336
#33	cost*:ab,ti,kw	96 015
#34	costing*:ab,ti,kw	961
#35	costly:ab,ti,kw	4 567
#36	costed:ab,ti,kw	142
#37	price*:ab,ti,kw	3 031
#38	pricing*:ab,ti,kw	322
#39	pharmacoeconomic*:ab,ti,kw	2 197
#40	„quality of life”:ab,ti,kw	0
#41	qol*:ab,ti,kw	30 909
#42	hrqol*:ab,ti,kw	8 412
#43	“Quality adjusted life year”:ab,ti,kw	4 908
#44	qaly*:ab,ti,kw	5 536
#45	cba:ab,ti,kw	413
#46	cea:ab,ti,kw	2 168
#47	cua:ab,ti,kw	183
#48	utilit*:ab,ti,kw	20 778
#49	markov*:ab,ti,kw	2 126
#50	„monte carlo”:ab,ti,kw	1 245
#51	„decision tree”:ab,ti,kw	1 213
#52	„decision model”:ab,ti,kw	9 674
#53	#24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #45 or #46 or #47 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52	288 478
#54	#23 and #53	22

Włączono opracowana spełniające następujące kryteria:

- analiza ekonomiczna (tj. analiza mająca na celu oszacowanie współczynnika ICER lub ICUR dla danej technologii lub wskazanie na dominację/zdominowanie technologii),
- dotycząca wutrisyranu,
- u dorosłych pacjentów w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuropatią,
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia.

W opisie analizy uwzględniono:

- kraj, w którym została przeprowadzona,
- perspektywę,

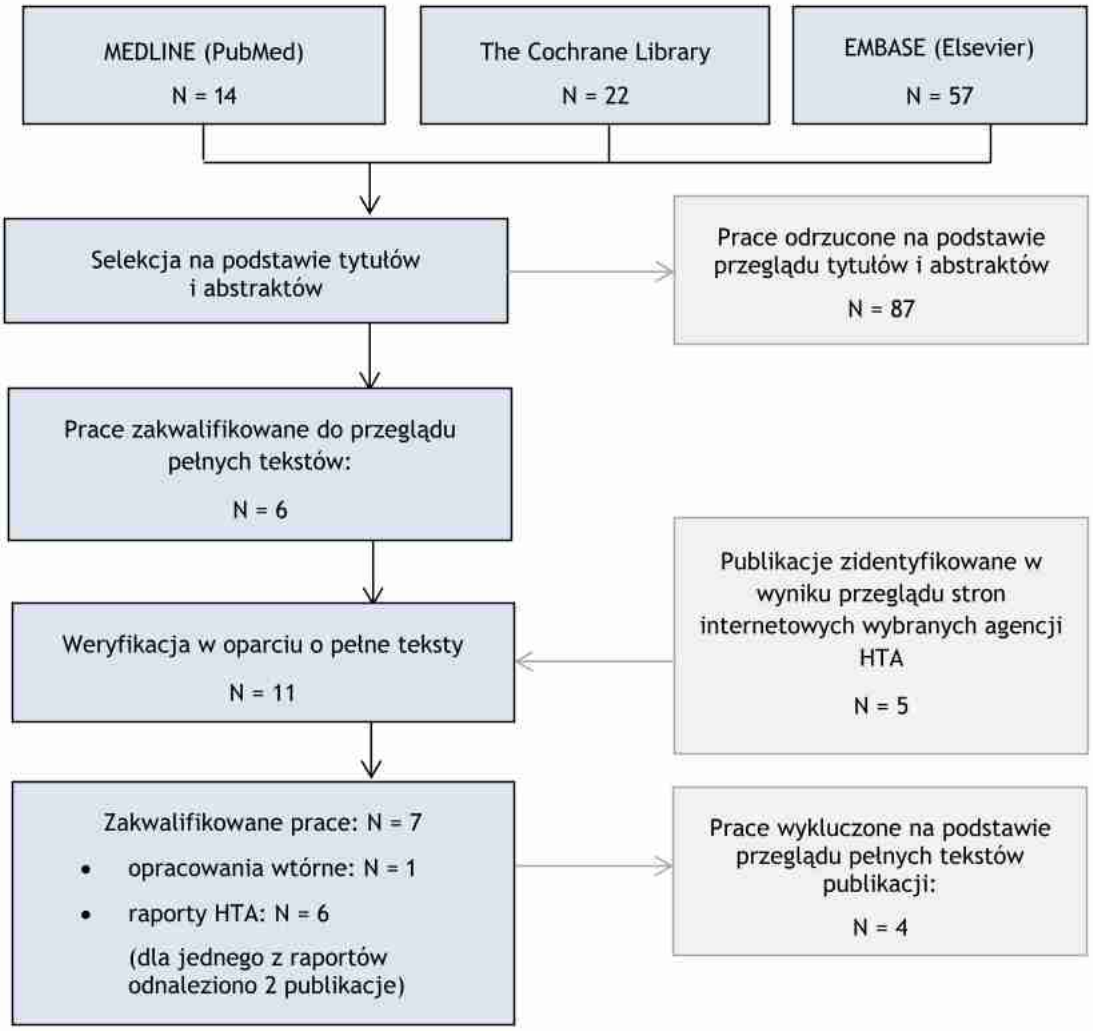
- typ modelu,
- długość cykli, horyzont,
- najważniejsze parametry i źródła,
- oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano koszty, QALY oraz ICUR/ICER lub inne wyniki analizy ekonomicznej.

7.2 Wyniki przeglądu

W ramach przeglądu systematycznego dot. analiz ekonomicznych oceniono wstępnie 93 artykuły pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano sześć opracowań, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Dodatkowo, w wyniku przeszukiwania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych, odnaleziono trzy publikacje spełniające kryteria włączenia do badania. Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (EK i KK). W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Ostatecznie do przeglądu analiz ekonomicznych włączono jedną analizę ekonomiczną [Nie 2023] oraz pięć raportów HTA [CADTH 2024, NICE 2023, IQWiG 2023, HAS 2023 i Zorginstituut Nederland 2024]. Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono niżej (Tab. 54). Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 10).



Rys. 10 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA).

Poniżej zestawiono wykaz prac włączonych (Tab. 54) oraz wykluczonych (Tab. 55) z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 54. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Analizy ekonomiczne		
1.	Nie 2023	Nie T., Heo Y. A.,Shirley M., Vutrisiran: A Review in Polyneuropathy of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis, Drugs, 83 (15): 1425-1432, 2023
Raporty HTA		
2.	CADTH 2024	CADTH Reimbursement Recommendation Vutrisiran (Amvuttra) Indication: For the treatment of stage 1 or stage 2 polyneuropathy in adult patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0801REC-Amvuttra%20Final.pdf
3.		CADTH Reimbursement Review Vutrisiran (Amvuttra) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604452/pdf/Bookshelf_NBK604452.pdf
4.	NICE 2023	Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis [ID5074] Committee Papers National Institute for Health and Care Excellence 2023 Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/ta868/documents/committee-papers ostatni dostęp: 08.01.2023
5.	IQWiG 2023	Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Vutrisiran (Hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy (stage 1 or 2)) Dostęp online: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/892/#english ostatni dostęp: 08.01.2023
6.	HAS 2023	ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ Avis economique AMVUTTRA (vutrisiran) amylose héréditaire à transthyrétine Dostęp online: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3402366/fr/amvuttra-vutrisiran-amylose-hereditaire-a-transthyretine ostatni dostęp: 08.01.2023
7.	Zorginstituut Nederland 2024	Advies - vergoed vutrisiran (Amvuttra®) voor de behandeling van een bepaalde vorm van amyloïdose

Tab. 55. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Analizy ekonomiczne		
1.	Fenu S., Polydefkis M., Birklein F., Sekijima Y. i in., COMPARISON OF EFFICACY OUTCOMES WITH VUTRISIRAN VS. PATISIRAN IN HATTR AMYLOIDOSIS WITH POLYNEUROPATHY: POST-HOC ANALYSIS OF THE HELIOS-A STUDY, Journal of the Peripheral Nervous System, 28 S28, 2023	brak dostępu do pełnej publikacji
2.	Adams, D., I. L. Tournev, M. S. Taylor, T. Coelho, V. Plante-bordeneuve, J. L. Berk, A. Gonzalezduarte, J. D. Gillmore, S. C. Low, Y. Sekijima, and et al. "Helios-A: Study of Vutrisiran in Patients with Hattr Amyloidosis." Journal of the Peripheral Nervous System 27 (2022): S26.	brak danych kosztowych
3.	Adams, D., I. L. Tournev, M. S. Taylor, T. Coelho, V. Plantebordeneuve, J. L. Berk, A. Gonzalez-duarte, J. Gillmore, S. Low, Y. Sekijima, and et al. "Helios-A: 9-Month Results from the Phase 3 Study of Vutrisiran in Patients with Hereditary Transthyretinmediated Amyloidosis with Polyneuropathy." Journal of the Peripheral Nervous System 26, no. SUPPL 1 (2021): S26.	niewłaściwy typ publikacji — nie jest to analiza ekonomiczna

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Analizy ekonomiczne		
4.	Kumar, V., N. Kotsopoulos, M. Connolly, and D. Danese. "Ee506 Rna Interference Therapies for Hattr Amyloidosis with Polyneuropathy: Differential Healthcare Resource Use and Direct and Indirect Cost Consequences Associated with Vutrisiran Versus Patisiran." Conference Abstract, *Value in Health* 26, no. 12 (2023): S149.	niewłaściwy typ publikacji — abstrakt

7.3 Omówienie włączonych badań i wnioski

7.3.1 Nie 2023

Celem opracowania Nie 2023 był przegląd dostępnej literatury dotyczącej właściwości farmakologicznych wutrisyranu oraz jego efektywności i tolerancji w leczeniu dziedzicznej amyloidozy z polineuropatią. Przegląd obejmował opracowania opublikowane do 7 września 2023 roku zamieszczone w bazie Embase, Medline i PubMed oraz na stronach internetowych poświęconych badaniom klinicznym. Dodatkowo autorzy publikacji Nie 2023 przedstawili wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej przez NICE.

W analizie porównawczej kosztów przeprowadzonej przez NICE uwzględniono pięcioletni horyzont czasowy oraz zerową stopę dyskontową. Wyniki analizy sugerują, że wutrisyran zapewnia oszczędność kosztów z punktu widzenia brytyjskiego systemu opieki zdrowotnej w porównaniu z patisyranem ze względu na obniżone koszty podania leku (38 589 GBP) i brak kosztów premedykacji (827 GBP). Autorzy zaznaczają, że dane rzeczywiste będą istotne dla oceny potencjalnych korzyści związanych ze zmniejszeniem obciążenia systemu opieki zdrowotnej wynikającym z wprowadzeniem leczenia wutrisyranem. Analizę NICE opisano szerzej w kolejnym podrozdziale.

7.3.2 Raport HTA — CADTH 2024

W raporcie CADTH 2024 podkreślono, że pacjenci wskazali potrzebę leczenia, które zapewniałoby wygodniejszą drogę podawania niż leczenie dotychczas dostępne. Dodatkowo zaznaczyli, że pozytywnie na ich jakość życia wpłynęłoby rzadsze dawkowanie leku oraz mniejsze ryzyko działań niepożądanych związanych z jego stosowaniem, w tym upadków. CDEC zauważyło, że wutrisyran spełnił niektóre potrzeby zidentyfikowane przez pacjentów, zapewniając im możliwość podawania podskórnego oraz rzadszego dawkowania, a także możliwość podawania leku w domu pacjenta.

Analiza podstawowa wnioskodawcy wykazała, że wutrisyran jest droższym i skuteczniejszym lekiem niż inotersen i patisyran, z szacowanym kosztem 7 551 101 USD i 9,35 QALY uzyskanymi w 40-letnim horyzoncie czasowym. W analizie sekwencyjnej wutrisyran generował ICER wynoszący 2 811 102 USD na każdy uzyskany QALY w porównaniu z patisyranem (koszty przyrostowe = 1 128 100 USD; przyrostowe QALY = 0,40 QALY) (Tab. 56). Prawdopodobieństwo opłacalności wutrisyranu wyniosło 0% przy progu gotowości do zapłaty wynoszącym 50 000 USD/QALY. Wyniki opierały się na kosztach nabycia wutrisyranu (koszty przyrostowe w porównaniu z patisyranem = 1 158 747 USD) i przewidywanym zysku w QALY (przyrostowe QALY w porównaniu z patisyranem = 0,40). W porównaniu z patisyranem, około 98% przyrostowych QALY uzyskanych dzięki wutrisyranowi wynikało ze sposobu i częstotliwości

podawania, a 86% przyrostowych QALY uzyskano po okresie obserwacji w badaniu HELIOS-A (18 miesięcy), co wskazuje, że większość przyrostowych korzyści wygenerowano poprzez ekstrapolację poza dostępne dane z badania. Pod koniec 40-letniego horyzontu czasowego około 1% pacjentów leczonych wutrisyranem pozostało przy życiu.

Tab. 56 Podsumowanie wyników oceny ekonomicznej sponsora

Terapia	Całkowite koszty (USD)	Całkowite QALY	Sekwencyjny ICER (USD/QALY)
Inotersen	3 923 523	5,77	Referencja
Patisyran	6 423 001	8,95	786 233 vs. inotersen
Wutrisyran	7 551 101	9,35	2 811 102 vs. patisyran

ICER — inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); QALY — rok życia skorygowany o jakość.
Źródło: Przedstawiona przez sponsora informacja farmakoekonomiczna.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawionej przez sponsora sugerują, że koszt wutrisyranu w leczeniu amyloidozy hATTR wyniesie prawdopodobnie 4 793 861 USD w roku 1, 8 173 140 USD w roku 2 i 10 845 128 USD w roku 3, co daje 3-letni dodatkowy koszt w wysokości 23 812 130 USD. CADTH zauważa, że wyniki sponsora opierają się na założeniu, że żaden pacjent z hATTR-CM nie otrzyma wutrisyranu. W obliczu braku bardziej wiarygodnych szacunków pozwalających na określenie kluczowych parametrów BIA, CADTH zatwierdziła przesłaną przez sponsora analizę podstawową.

CADTH zalecił refundację leku Amvuttra w ramach publicznych planów lekowych w leczeniu polineuropatii w stadium 1 lub 2 u dorosłych pacjentów z dziedziczną amyloidozą transtyretynową (hATTR), jeśli spełnione zostaną określone warunki dotyczące ceny leku.

7.3.3 Raport HTA — NICE 2023

W odnalezionej analizie wykazano, że skuteczność kliniczna wutrisyranu jest porównywalna ze skutecznością patisyranu w leczeniu pacjentów z amyloidozą hATTR z polineuropatią. Jednakże, ze względu na podawanie wutrisyranu podskórnie co trzy miesiące w porównaniu z podawaniem patisyranu dożylnie co 3 tygodnie, leczenie wutrisyranem wiąże się z korzyściami dla pacjentów, opiekunów i NHS.

Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność obu leków i zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi oceny technologii z wykorzystaniem analizy porównawczej kosztów (ang. *cost-comparison analysis*, CCA), przeprowadzono CCA, która symulowała koszty leczenia i podawania wutrisyranu i patisyranu w horyzoncie czasowym wynoszącym 5 lat w analizie podstawowej. Analizę tę przeprowadzono z perspektywy brytyjskiej NHS, przy czym wszystkie dane wejściowe modelu odzwierciedlały i porównywały obecną praktykę kliniczną dotyczącą patisyranu z oczekiwaną praktyką kliniczną w przypadku wutrisyranu. Wyniki analizy podstawowej w pięcioletnim horyzoncie czasowym wykazują, że leczenie wutrisyranem będzie generowało oszczędności w porównaniu z leczeniem patisyranem. Te oszczędności można przypisać niższym kosztom podawania wutrisyranu (38 589 GBP) i brakowi kosztów premedykacji (827 GBP). Warto zauważyć, że rzadsze i mniej uciążliwe podawanie wutrisyranu podskórnie wiąże się z szacunkową redukcją kosztów na jednego pacjenta niezwiązanych z nabyciem leku w porównaniu z patisyranem o kwotę 39 416 GBP.

Wyniki OWSA wykazały, że zmiany parametrów modelu miały wpływ na szacowaną różnicę w kosztach między wutrisyranem a patisyranem, jednak żadna ze zmian nie spowodowała (na żadnym krańcu zakresu), zmiany kosztów całkowitych w taki sposób, by wyniki przemawiały na korzyść stosowania patisiranu. Przedstawione dodatkowe analizy scenariuszowe konsekwentnie potwierdzały, że leczenie wutrisyranem generuje oszczędności w porównaniu z patisyranem, także wtedy, gdy wykorzystano dane dotyczące szacunkowe zużycia patisyranu z badania HELIOS-A.

Według raportu NICE 2023, patisyran zostanie prawdopodobnie zastąpiony przez wutrisyran, co spowoduje zmniejszenie kosztów i obciążenia leczeniem przy jednoczesnym zachowaniu porównywalnej skuteczności klinicznej, wutrisyran należy zatem uznać za preferowany substytut patisyranu w leczeniu pacjentów z amyloidozą hATTR z polineuropatią w Anglii. Wprowadzenie wutrisyranu stanowi znaczącą zmianę w leczeniu klinicznym amyloidozy hATTR z polineuropatią, wywierając pozytywny wpływ na pacjentów, pracowników służby zdrowia i opiekunów, a jednocześnie zmniejszając koszty finansowe i obciążenia ponoszone obecnie przez NHS.

W raporcie NICE 2023b podano, że koszt 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań zawierającego 25 mg wutrisyranu wynosi 95 862,36 GBP (bez VAT; oświadczenie firmy). Przy zalecanej dawce 25 mg podawanej podskórnie co 3 miesiące szacunkowy roczny koszt na pacjenta wynosi 383 449,44 GBP. Zaznaczono, że spółka posiada umowę handlową. Dzięki temu wutrisyran będzie dostępny dla NHS ze zniżką. Wielkość rabatu ma charakter komercyjny i jest poufna.

7.3.4 Raport HTA — IQWiG 2023

W rapocie IQWIG 2023 oceniano korzyści płynące z wykorzystania wutrisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej z polineuropatią. Obliczenia kosztów leczenia opierały się na treści informacji o produkcie oraz na informacjach wymienionych w LAUER-TAXE® (ostatnia aktualizacja: 15 marca 2023 r.). Jeżeli w informacji o produkcie nie określono maksymalnego czasu trwania leczenia, przyjmowano, że czas trwania leczenia wynosi jeden rok (365 dni), nawet jeśli rzeczywisty czas trwania leczenia różni się w zależności od pacjenta i/lub jest średnio krótszy. Jednostka czasu „dni" posłużyła do obliczenia liczby zabiegów na jednego pacjenta na rok, odstępów czasu pomiędzy poszczególnymi zabiegami oraz maksymalnego czasu trwania leczenia, jeżeli został określony w informacji o produkcie. Przedstawiono jedynie koszty dla analizy podstawowej. Indywidualne dostosowanie dawki przez pacjenta, np. ze względu na skutki uboczne lub choroby współistniejące, nie były brane pod uwagę przy obliczaniu rocznych kosztów leczenia.

Dane dotyczące czasu leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 57 Czas leczenia

Terapia	Dawkowanie	Liczba terapii na pacjenta na rok	Czas trwania leczenia/zabieg, dni	Dni leczenia na pacjenta na rok
Produkt leczniczy podlegający ocenie				
Wutrisyran	Regularne, co 3 miesiące	4,0	1	4,0
Komparatory				

Patisyran	Regularne, 1 x co 21 dni	17,4	1	17,4
Tafamidis	Regularne, 1 x dziennie	365,0	1	365,0

W obliczeniach rocznego zużycia leku, w przypadku dawek zależnych od masy ciała przyjęto średnie wymiary ciała z oficjalnych statystyk reprezentatywnych „Mikrospis 2017 - pomiary ciała populacji" (średnia masa ciała: 77,0 kg). Szczegółowe informacje przedstawiono w Tab. 58.

Tab. 58 Zużycie leku

Terapia	Dawkowanie	Dawka/ pacjent/dni leczenia	Zużycie według siły działania/dni leczenia	Dni leczenia/ pacjent/rok	Średnie roczne zużycie według siły działania
Produkt leczniczy podlegający ocenie					
Wutrisyran	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365,0	365,0 x 25 mg
Komparatory					
Patisyran	300 µg/kg = 23,1 mg	23,1 mg	3 x 10 mg	17,4	52,2 x 10 mg
Tafamidis	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365,0	365,0 x 20 mg

W celu uzyskania lepszej porównywalności, koszty produktów leczniczych zostały przybliżone zarówno na podstawie poziomu cen sprzedaży aptecznej, jak i po odjęciu ustawowych rabatów zgodnie z § 130 i § 130a SGB V. Aby obliczyć roczne koszty leczenia, najpierw na podstawie zużycia ustalono wymaganą liczbę opakowań leku o określonej sile działania. Po ustaleniu ilości opakowań leku o danej sile działania, następnie koszty produktów leczniczych obliczono na podstawie kosztów za opakowanie po odjęciu ustawowych rabatów. Wyniki przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59 Koszty leków

Terapia	Rozmiar opakowania	Koszty (cena sprzedaży w aptece)	Rabat § 130 SGB V	Rabat § 130a SGB V	Koszty po odliczeniu rabatów ustawowych
Produkt leczniczy podlegający ocenie					
Wutrisyran 25 mg	1 SFI €	133 305,30 €	2,00 €	13 050,00 €	120 253,30 €
Komparatory					
Patisyran 10 mg	1 CIS €	8 845,67 €	2,00 €	865,00 €	7 978,67 €
Tafamidis 20 mg	30 SC €	13 080,68 €	2,00 €	1 275,00 €	11 803,68 €

CIS — koncentrat do przygotowania roztworu do infuzji; SFI — roztwór do wstrzykiwań; SC — kapsułki miękkie

W analizie wzięto pod uwagę również koszty różnicujące wynikające z dodatkowego leczenia oraz premedykacji wymaganej w trakcie terapii patisyranem.

Nie brano pod uwagę kosztów leczenia, opłat medycznych oraz kosztów poniesionych na badania rutynowe (np. regularne usługi laboratoryjne, takie jak badania morfologii krwi), które nie przekraczają standardowych wydatków w trakcie leczenia.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla patisyranu wszyscy pacjenci powinni otrzymać następującą premedykację na 60 minut przed podaniem, aby zmniejszyć ryzyko reakcji związanych z wlewem: kortykosteroid (deksametazon 10 mg lub jego odpowiednik, dożylnie), paracetamol (500 mg, doustnie), antagonista H1 (difenhydramina 50 mg lub równoważnik, dożylnie) i H2-bloker (ranitydyna 50 mg lub równoważnik, dożylnie). W przypadku gdy pacjentowi nie można podać dożylnie leków przeznaczonych do premedykacji, bądź leki te nie są tolerowane, można podać pacjentowi ich doustne odpowiedniki. Ponadto zgodnie z informacjami na ulotkach, pacjentom otrzymującym wutrisyran lub patisyran należy codziennie podawać doustną suplementację witaminą A w dawce około 2500 jm do 3000 jm, czyli średnio 2500 jm na dzień. Witamina A nie podlega refundacji w Niemczech, w związku z tym nie wliczono jej w koszty. Zestawienie dodatkowych kosztów przedstawiono w Tab. 60.

Tab. 60 Koszty dodatkowe

Terapia	Rozmiar opakowania	Koszty (cena sprzedaży w aptece)	Rabat § 130 SGB V	Rabat § 130a SGB V	Koszty po odliczeniu rabatów ustawowych	Dni terapii/ rok	Koszty/ pacjent /rok
Patisyran							
Dexamethasone 10 mg	10 SFI po 5 mg	€ 17,40	€ 2,00	€ 0,48	€ 14,92	17,4	€ 51,92
Paracetamol 500 mg	20 TAB po 500 mg	€ 3,47	€ 0,17	€ 0,15	€ 3,15	17,4	€ 2,74
Dimetindene 1 mg/10 kg	5 SFI	€ 23,67	€ 2,00	€ 5,81	€ 15,86	17,4	€ 110,39
Cimetidine 5 mg/kg	10 AMP po 200 mg	€ 19,77	€ 2,00	€ 0,40	€ 17,37	17,4	€ 60,45

AMP — ampułki; SFI — roztwór do wstrzykiwań; TAB — tabletki

7.3.5 Raport HTA — HAS 2023

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez HAS, wutrisyran był przedmiotem opinii ekonomicznej wydanej przez Komisję Oceny Ekonomicznej i Zdrowia Publicznego w dniu 25.04.2023. Opinia ekonomiczna dotyczy wskazania, w którym można wnioskować o refundację, a mianowicie leczenia dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (amyloidozy hATTR) u dorosłych pacjentów cierpiących na polineuropatię 1. lub 2. stopnia.

Skuteczności produktu nie wykazano ze względu na dwa główne zastrzeżenia metodologiczne, dotyczące oceny skuteczności wutrisyranu oraz metodyki pomiaru i oceny szkodliwości związanej ze sposobem podawania, które unieważniają wyniki oceny ekonomicznej.

Szacunkowy wpływ na budżet związany z wprowadzeniem wutrisyranu w deklarowanym wskazaniu nie został potwierdzony ze względu na poważne zastrzeżenia metodologiczne dotyczące modelowania.

7.3.6 Raport HTA — Zorginstituut Nederland 2024

Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej rekomendował Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu (VWS) zwrot kosztów wutrisyranu (Amvuttra®) z podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego.

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że całkowity roczny koszt wutrisyranu na jednego pacjenta wynosi 397 000 EUR, z kolei całkowity koszt patisyranu na pacjenta rocznie wynosi 440 643,32 EUR.

8 Aneks 2. Przegląd wartości użyteczności

8.1 Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących użyteczności występujących w modelu stanów zdrowia. Przeglądem objęto bazy PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Ostatniej aktualizacji przeglądu dokonano 16.09.2024 r. Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 61, Tab. 62 i Tab. 63.

Tab. 61. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 16.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Amyloidoses, Familial	6 208
#2	Familial Amyloidoses	6 208
#3	Familial Amyloidosis	6 185
#4	Amyloidosis, Hereditary	7 331
#5	Amyloidoses, Hereditary	6 256
#6	Hereditary Amyloidoses	6 256
#7	Hereditary Amyloidosis	7 331
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	7 361
#9	Transthyretin	13 253
#10	Transthyretin-related	1 662
#11	Transthyretin-mediated	138
#12	#9 OR #10 OR #11	13 253
#13	#8 AND #12	3 510
#14	hATTR	197
#15	ATTRv	417
#16	ATTRm	69
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	3 582
#18	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	38 225
#19	#17 AND #18	15

Tab. 62. Strategia przeszukiwania bazy Embase — data ostatniego przeszukania: 16.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Amyloidoses, Familial	361
#2	Familial Amyloidoses	361
#3	Familial Amyloidosis	7 272

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	Amyloidosis, Hereditary	4 511
#5	Amyloidoses, Hereditary	246
#6	Hereditary Amyloidoses	246
#7	Hereditary Amyloidosis	4 511
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	10 095
#9	Transthyretin	20 749
#10	Transthyretin-related	607
#11	Transthyretin-mediated	295
#12	#9 OR #10 OR #11	20 749
#13	#8 AND #12	4 381
#14	hATTR	655
#15	ATTRv	611
#16	ATTRm	146
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	4 623
#18	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	62 794
#19	#17 AND #18	39

Tab. 63. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukania: 16.09.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Amyloidoses, Familial	3
#2	Familial Amyloidoses	3
#3	Familial Amyloidosis	193
#4	Amyloidosis, Hereditary	258
#5	Amyloidoses, Hereditary	1
#6	Hereditary Amyloidoses	1
#7	Hereditary Amyloidosis	258
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	354
#9	Transthyretin	547
#10	Transthyretin-related	5
#11	Transthyretin-mediated	121
#12	#9 OR #10 OR #11	547
#13	#8 AND #12	270
#14	hATTR	149
#15	ATTRv	42
#16	ATTRm	11
#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	297

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#18	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	24 026
#19	#17 AND #18	11

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- typ publikacji: badanie pierwotne, przegląd systematyczny lub analiza ekonomiczna,
- dotycząca wartości użyteczności dla przynajmniej dwóch spośród siedmiu poniższych stanów zdrowia w ATTR-PN:
    - PND 0,
    - PND I,
    - PND II,
    - PND IIIA,
    - PND IIIB,
    - PND IV,
    - Zgon.
- publikacje w języku angielskim lub polskim.

Wykluczono publikacje nie spełniające powyższych kryteriów włączenia lub spełniające poniższe:

- prace oceniające użyteczności w przypadku innych terapii niż w ATTR-PN,
- prace oceniające użyteczności u pacjentów po przeszczepieniu wątroby
- prace, w których oceniano użyteczności w szerszej grupie pacjentów, nie tylko wśród pacjentów z ATTR-PN.

W charakterystyce wyekstrahowanych użyteczności uwzględniono:

- metodę uzyskania,
- populację badaną,
- szczegóły dotyczące stanu zdrowia badanych

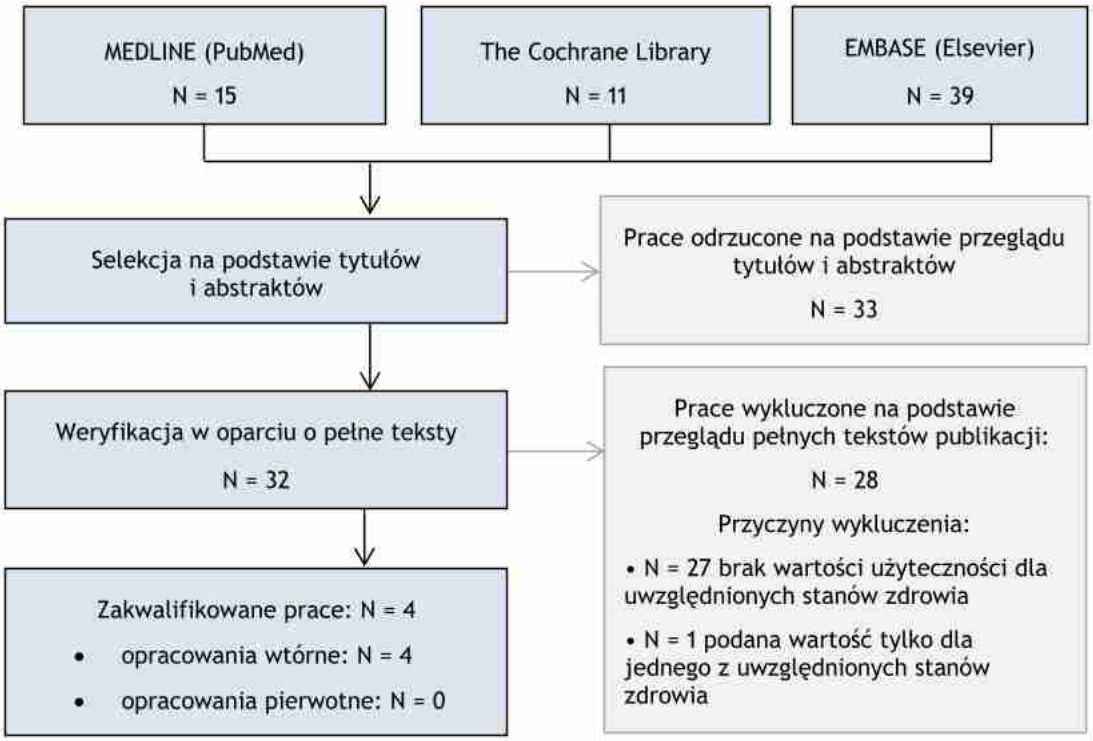
oraz inne istotne elementy.

Z włączonych analiz ekstrahowano wartości użyteczności wyróżnionych stanów zdrowia.

8.2 Wyniki przeglądu

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 11). W ramach przeglądu systematycznego dot. użyteczności oceniono wstępnie 65 artykułów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem

opracowania. Zidentyfikowano 32 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.



Rys. 11 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).

W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 28 publikacji zostało wykluczonych z analizy. Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono niżej (Tab. 64). Cztery publikacje: Ines 2020, Obici 2023, Obici 2020 i Waddington-Cruz 2018 spełniły kryteria włączenia (Tab. 65).

Tab. 64. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1.	Adams, D., O. Amitay, and T. Coelho. "Patients with Hereditary Attr Amyloidosis Experience an Increasing Burden of Illness as the Disease Progresses." Orphanet Journal of Rare Diseases 10 (2015).	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
2.	Adams, D., T. Coelho, I. Conceicao, M. Waddington-Cruz, H. Schmidt, J. Buades, J. Campistol, J. Pouget, J. Berk, R. Falzone, L. White, B. Bettencourt, J. Cehelsky, S. Nochur, A. Vaishnaw, K. Gruis, J. Gollob, and O. Suhr. "Phase 2 Open-Label Extension Study (Ole) of Patisiran, an Investigational Rnai Therapeutic for Familial Amyloid Polyneuropathy (Fap)." Neurology 86, no. 16 (2016).	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

3.	Aimo, A., Rapezzi, C., Perfetto, F., Cappelli, F., Palladini, G., Obici, L., Merlini, G., Di Bella, G., Serenelli, M., Zampieri, M., Milani, P., Licordari, R., Teresi, L., Ribarich, N., Castiglione, V., Quattrone, F., De Rosis, S., Vergaro, G., Panichella, G., Emdin, M., & Passino, C. (2021). Quality of life assessment in amyloid transthyretin (ATTR) amyloidosis. Eur J Clin Invest, 51(11), e13598.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
4.	Ajroud-Driss, S., D. Adams, T. Coelho, M. Polydefkis, A. Gonzalez-Duarte, D. Quan, A. Kristen, J. Berk, S. Agarwal, A. Partisano, and et al. "Impact of Patisiran on Overall Health Status in Hattr Amyloidosis: Results from the Apollo Trial." Journal of the Peripheral Nervous System 23, no. 4 (2018): 272-73.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
5.	Ajroud-Driss, S., D. Adams, T. Coelho, M. Polydefkis, A. Gonzalez-Duarte, D. Quan, A. Kristen, J. L. Berk, A. M. Partisano, J. Gollob, and et al. "Impact of Patisiran on Overall Health Status in Hattr Amyloidosis: Results from the Apollo Trial." Neurology 92, no. 15 (2019).	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
6.	Ajroud-Driss S., Berk J. L., Adams D., Gillmore J. i in., HELIOS-A: IMPACT OF VUTRISIRAN ON QUALITY OF LIFE AND FUNCTIONAL STATUS IN HEREDITARY TRANSTHYRETINMEDIATED AMYLOIDOSIS, Journal of the Peripheral Nervous System, 28 S40-S41, 2023	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
7.	Berk, J. L., Suhr, O. B., Obici, L., Sekijima, Y., Zeldenrust, S. R., Yamashita, T., Heneghan, M. A., Gorevic, P. D., Litchy, W. J., Wiesman, J. F., Nordh, E., Corato, M., Lozza, A., Cortese, A., Robinson-Papp, J., Colton, T., Rybin, D. V., Bisbee, A. B., Ando, Y., Ikeda, S., Seldin, D. C., Merlini, G., Skinner, M., Kelly, J. W., & Dyck, P. J. (2013). Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. Jama, 310(24), 2658-2667.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
8.	Brannagan, T. H., Wang, A. K., Coelho, T., Waddington Cruz, M., Polydefkis, M. J., Dyck, P. J., Plante-Bordeneuve, V., Berk, J. L., Barroso, F., Merlini, G., Conceição, I., Hughes, S. G., Kwoh, J., Jung, S. W., Guthrie, S., Pollock, M., Benson, M. D., & Gertz, M. (2020). Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial. Eur J Neurol, 27(8), 1374-1381.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
9.	Brannagan, T., Wang, A., Polydefkis, M., Dyck, P., Berk, J., Drachman, B., Gorevic, P., Coelho, T., Whelan, C., Conceição, I., Plante-Bordeneuve, V., Merlini, G., Obici, L., Schmidt, H., Maria, J., Plana, C., Gamez, J., Kristen, A., Mazzeo, A., Gentile, L., Narayana, A., Olugemo, K., Aquino, P., Benson, M., & Gertz, M. (2021). Efficacy and safety with >3 years of inotersen treatment for hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy. Journal of the Peripheral Nervous System, 26(3), 383-384	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
10.	CADTH Common Drug Reviews, Pharmacoeconomic Review Report: Inotersen (Tegsedi): (Akcea Therapeutics, Inc.): Indication: Stage I or II polyneuropathy in adults with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis (hATTR), 2020.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
11.	Conceic¸ão, I., T. Coelho, V. Planté-Bordeneuve, M. Waddington Cruz, B. Ericzon, R. Falk, S. Ikeda, M. Mauer, O. Suhr, Y. Ando, A. Mazzeo, and D. Grogan. "An Evaluation of	brak wartości użyteczności dla stanów

	the Quality of Life in Symptomatic Patients in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (Thaos).", Journal of Neurology 258 (2011): S25.	zdrowia uwzględnionych w modelu
12.	Denoncourt, R. N., D. Adams, A. Gonzalez-Duarte, W. O'Riordan, C. Yang, T. Yamashita, A. Kristen, I. Tournev, H. Schmidt, T. Coelho, J. Berk, K. Lin, J. Chen, J. Gollob, and O. Suhr. "Burden of Illness for Patients with Hereditary Attr Amyloidosis with Polyneuropathy Begins with Symptom Onset and Increases with Disease Progression." Value in Health 19, no. 7 (2016): A436.	wartości użyteczności podane tylko dla jednego stanu zdrowia uwzględnionego w modelu
13.	Euctr P. T., Study to determine the effectiveness and safety of ION-682884 in patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001698-10-PT, 2019.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
14.	Gibbons, C. H., A. Gonzalez-Duarte, F. Barroso, M. Campagnono, J. Garcia, S. Rajan, and R. Freeman. "Hereditary Transthyretin (Hattr) Amyloidosis: Symptoms and Signs in Early Disease.", Clinical Autonomic Research 29, no. 5 (2019): 499-500.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
15.	Hegenbart, U., Fuhr, N., Huber, L., Kimmich, C., Veelken, K., Dittrich, T., Ziehl, R., Dem Siepen, F. A., Carpinteiro, A., Hansen, T., Müller-Tidow, C., Benner, A., & Schönland, S. (2021). Two-year evaluation of the german clinical amyloidosis registry. Blood, 138(SUPPL 1), 3780.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
16.	Inês, M., T. Coelho, I. Conceic¸ão, L. N. Ferreira, M. Carvalho, and J. Costa. "Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy Impact on Health-Related Quality of Life.", Value in Health 18, no. 7 (2015): A672.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
17.	Inês, M., T. Coelho, I. Conceic¸ão, L. N. Ferreira, M. Carvalho, and J. Costa. "Health-Related Quality of Life in Patients with Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy.", Value in Health 18, no. 7 (2015): A675-A76.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
18.	Inês, M., T. Coelho, I. Conceição, L. Ferreira, M. De Carvalho, and J. Costa. "Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy Impact on Health-Related Quality of Life.", Sinapse 15, no. 2 (2015): 103.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
19.	Koike, H., Ajroud-Driss, S., Berk, L. J., Adams, D., Gillmore, J., Lin, P. K., Kale, P., Aldinc, E., Chen, C., Vest, J., & Obici, L. (2023). HELIOS-A: IMPACT OF VUTRISIRAN ON QOL AND FUNCTIONAL STATUS IN HEREDITARY TRANSTHYRETIN-MEDIATED AMYLOIDOSIS. Journal of the Peripheral Nervous System, 28, S16.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
20.	Lane, T., A. Bangova, M. Fontana, D. F. Hutt, S. G. Strehina, C. J. Whelan, P. N. Hawkins, and J. D. Gillmore. "Quality of Life in Attr Amyloidosis.", Orphanet Journal of Rare Diseases 10 (2015).	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
21.	Lopes, A., A. Sousa, F. I. Carvalho, H. Miranda, T. Coelho, and J. Daniel. "Quality of Life and Psychosocial Aspects in Liver Transplantation: A Longitudinal Survey.", Transplant International 28 (2015): 714.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
22.	Magrinelli, F., G. M. Fabrizi, L. Santoro, F. Manganelli, G. Zanette, T. Cavallaro, and S. Tamburin. "Pharmacological Treatment for Familial Amyloid Polyneuropathy." Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 4 (2020).	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

23.	Maurer, M. S., S. Heitner, B. Drachman, C. Whelan, S. Guthrie, L. Tai, S. G. Hughes, B. P. Monia, E. J. Ackermann, and M. D. Benson. "Inotersen Improves Quality of Life in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy and Cardiomyopathy: Results of the Phase 3 Study Neuro-Ttr.", Journal of the American College of Cardiology 71, no. 11 (2018).	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
24.	Meregaglia, M., Nicod, E., & Drummond, M. (2023). The estimation of health state utility values in rare diseases: do the approaches in submissions for NICE technology appraisals reflect the existing literature? A scoping review [Article]. European Journal of Health Economics, 24(7), 1151-1216.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
25.	Mussinelli, R., C. Whelan, B. Drachman, S. Heitner, M. Maurer, T. Damy, S. Hughes, J. Kwoh, A. Narayana, M. Benson, and et al. "Exploratory Cardiac Measures in Patients with Severe Hereditary Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy Treated with Inotersen in the Phase 3 Neuro-Ttr Study.", European Heart Journal, Supplement 22, no. SUPPL G (2020): G82-G83	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
26.	Stewart, M., J. Loftus, W. R. Lenderking, B. R. Murphy, J. Alvir, L. Roberts, S. Shaffer, M. J. Cicchetti, and S. Gleeson. "Characterizing Disease Burden in an Ultra-Rare Disease in the United States: Transthyretin (Ttr) Amyloidosis Patients & Caregivers.", Value in Health 16, no. 7 (2013): A386.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
27.	Stewart, M., R. Mundayat, J. Alvir, D. Grima, D. Tran, M. Ong, and D. Rill. "Clinical Characteristics and Health State Utilities in Patients with Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Brazil.", Value in Health 20, no. 5 (2017): A223.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu
28.	Wixner, J., Mundayat, R., Karayal, O. N., Anan, I., Karling, P., & Suhr, O. B. (2014). THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. Orphanet J Rare Dis, 9, 61.	brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu

Tab. 65. Wykaz prac włączonych do przeglądu użyteczności.

Nr	Publikacja
1.	Inês, M., Coelho, T., Conceição, I., Ferreira, L., de Carvalho, M., & Costa, J. (2020). Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. Orphanet J Rare Dis, 15(1), 67.
2.	Obici, L., Ajroud-Driss, S., Lin, K. P., Berk, J. L., Gillmore, J. D., Kale, P., Koike, H., Danese, D., Aldinc, E., Chen, C., Vest, J., & Adams, D. (2023). Impact of Vutrisiran on Quality of Life and Physical Function in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Polyneuropathy. Neurol Ther, 12(5), 1759-1775.
3.	Obici, L., Berk, J. L., González-Duarte, A., Coelho, T., Gillmore, J., Schmidt, H. H., Schilling, M., Yamashita, T., Labeyrie, C., Brannagan, T. H., 3rd, Ajroud-Driss, S., Gorevic, P., Kristen, A. V., Franklin, J., Chen, J., Sweetser, M. T., Wang, J. J., & Adams, D. (2020). Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. Amyloid, 27(3), 153-162.
4.	Waddington-Cruz, M., Ackermann, E. J., Polydefkis, M., Heitner, S. B., Dyck, P. J., Barroso, F. A., Wang, A. K., Berk, J. L., Dyck, P. J. B., Monia, B. P., Hughes, S. G., Tai, L., Jesse Kwoh, T., Jung, S. W., Coelho, T., Benson, M. D., & Gertz, M. A. (2018).

	Hereditary transthyretin amyloidosis: baseline characteristics of patients in the NEURO-TTR trial. Amyloid, 25(3), 180-188.

8.2.1 Ines 2020

W publikacji Ines 2020 opisano wyniki wieloośrodkowego badania obserwacyjnego z udziałem dorosłych pacjentów portugalskiego pochodzenia, cierpiących na dziedziczną amyloidozę transtyretynową z polineuropatią (hATTR-PN), włączonych do rejestru THAOS (ang. Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey). THAOS jest rejestrem pacjentów gromadzącym informacje dotyczące demografii, charakterystyki choroby, obecnego i wcześniejszego leczenia, historii rodzinnej, wyników biopsji oraz wyników rutynowych pomiarów wykonywanych w praktyce klinicznej, w tym wyników kwestionariusza EQ-5D-3L opartego na preferencjach zdrowotnych.

W opisanym badaniu obserwacja pacjentów z hATTR-PN trwała maksymalnie 10 lat, od momentu powstania THAOS (2007) do daty odcięcia (31 grudnia 2016 r.). Pacjenci byli rekrutowani w jednym z dwóch portugalskich ośrodków referencyjnych. Dane wyodrębniono i zweryfikowano w ośrodkach referencyjnych, a rozbieżności usunięto poprzez weryfikację wyników poszczególnych pacjentów. Do badania włączono zarówno bezobjawowych nosicieli genów z mutacją Val30Met, jak i pacjentów z objawami choroby. Z analizy wykluczono osoby nieposiadające mutacji Val30Met oraz pacjentów, u których dane z kwestionariusza EQ-5D-3L były niekompletne. W przypadku populacji ogólnej zbiór danych obejmował wszystkich pacjentów włączonych do reprezentatywnej losowej próby dorosłych pacjentów pochodzących z Portugalii, podzielonej według regionu, płci i grupy wiekowej.

Jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia (ang. health related quality of life, HRQoL) rejestrowano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Narzędzie to pozwala opisać HRQoL poszczególnych pacjentów za pomocą systemu klasyfikacji składającego się z pięciu domen, do których należą: mobilność, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Z każdym wymiarem powiązane są trzy poziomy dotkliwości, gdzie poziom 1 oznacza brak problemów zdrowotnych, a poziom 3 oznacza znaczne problemy. Portugalski zestaw wartości zawiera wyniki indeksu EQ-5D-3L mieszczące się w zakresie od -0,54 (dla stanów zdrowia uznawanych za gorsze od śmierci) do 1,00 (pełne zdrowie). Dane dotyczące EQ-5D w ogólnej populacji Portugalii zebrano w badaniu przekrojowym. W przypadku pacjentów z hATTR-PN dane EQ-5D zebrano podczas włączenia do THAOS (wartości wyjściowe) i podczas kolejnych wizyt w trakcie praktyki klinicznej. Do obliczenia wyniku indeksu EQ-5D-3L (wartość użyteczności) dla pacjentów z hATTR-PN wykorzystano portugalski zbiór wartości.

Przeprowadzono dwie analizy, wykorzystując dwa różne dostępne zbiory danych. W pierwszej analizie połączono przekrojowe dane z populacji ogólnej oraz z wizyty początkowej w ramach THAOS (obejmujące zarówno bezobjawowych nosicieli, jak i pacjentów z objawami), w celu oceny wpływu choroby na wszystkie wymiary jakości życia oraz oszacowania wpływu choroby na użyteczności stanów zdrowia. W drugiej analizie wykorzystano dane długookresowe dla pacjentów z objawami w celu zbadania możliwych czynników prognostycznych związanych z HRQoL. Do porównania zmiennych kategorycznych pomiędzy grupami wykorzystano test chi-kwadrat Pearsona, a do porównań zmiennych ciągłych zastosowano test sumy rang Wilcoxona.

Zbiór danych dla populacji ogólnej obejmował 1500 pacjentów portugalskiego pochodzenia. Wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L z rejestru THAOS były dostępne dla 621 bezobjawowych nosicieli mutacji Val30Met i 733 pacjentów z objawami. Z analizy wykluczono łącznie 4 pacjentów niebędących nosicielami mutacji i 5 pacjentów z niekompletnymi danymi EQ-5D-3L. Odsetek mężczyzn, wiek i poziom wykształcenia różniły się pomiędzy grupami ($p < 0,001$). Zgodnie z oczekiwaniami mediana wieku była niższa wśród bezobjawowych nosicieli i pacjentów, ponieważ choroba dotyka głównie młodych dorosłych. Bezobjawowymi nosicielami były głównie kobiety, osoby młodsze i posiadające wyższy poziom wykształcenia w porównaniu z pacjentami doświadczającymi objawów choroby i pacjentami z populacji ogólnej.

Skonstruowano model w celu oszacowania użyteczności stanów zdrowia (stopień mPND) wśród pacjentów z hATTR-PN, oraz w celu zbadania wpływu zmiennych demograficznych i innych zmiennych klinicznych oraz interakcję między wizytami a leczeniem.

Wiek powyżej 70 lat, niższy poziom wykształcenia, dłuższy czas trwania choroby, brak leczenia i wyższy stopień zaawansowania choroby mPND wiązały się z gorszą HRQoL ($p < 0,05$). Oczekiwana ogólna wartość użyteczności dla pacjentów nieleczonych i pacjentów leczonych wyniosła odpowiednio 0,56 (0,012) i 0,59 (0,009). Wśród nieleczonych pacjentów zaobserwowano spadek jakości życia w miarę upływu czasu (wizyty) ($p < 0,05$), natomiast u leczonych pacjentów stwierdzono poprawę bądź utrzymanie jakości życia na tym samym poziomie na przestrzeni lat (interakcja leczenie/wizyta, $p < 0,05$). Nie stwierdzono różnic w użyteczności pomiędzy płciami ($p = 0,910$) ani wśród pacjentów z chorobą o wczesnym początku w porównaniu z pacjentami z chorobą o późnym początku ($p = 0,254$). Wyniki analizy eksploracyjnej nie wykazały różnicy w użyteczności pomiędzy ośrodkami referencyjnymi ($p = 0,210$).

Oczekiwane wartości użyteczności dla każdego stadium choroby mPND przedstawiono w Tab. 66.

Tab. 66. Średnie wartości użyteczności obliczone na podstawie rejestru THAOS według stadium choroby.

	Oszacowanie	SE
PND I	0,63	0,009
PND II	0,52	0,014
PND III A	0,41	0,033
PND III B	0,23	0,054
PND IV	0,01	0,005

SE – błąd standardowy

Badanie ostatecznie nie zostało wzięte pod uwagę jako źródło wartości użyteczności w niniejszej analizie, ze względu na charakterystykę populacji, w której zostało przeprowadzone. Badanie przeprowadzono wyłącznie wśród Portugalskich pacjentów, którzy stanowią specyficzną populację — Portugalia jest obszarem endemicznym występowania amyloidozy transtyretynowej, a mutacja Val30Met jest odpowiedzialna za większy odsetek zachorowań na ATTR w populacji portugalskiej niż w populacjach innych państw. Do badania włączono wyłącznie pacjentów, u których stwierdzono mutację Val30Met, podczas gdy populacja pacjentów z tą mutacją w badaniach HELIOS-A i APOLLO wynosiła odpowiednio 45,1% i 51,9%. Ponadto populacja badania była znacznie młodsza niż w badaniu HELIOS-A

(mediana wieku pacjentów w THAOS wynosiła 34 lata w porównaniu z medianą wynoszącą 60 lat w badaniu HELIOS-A). Dodatkowo w publikacji Ines 2020 i na stronie clinicaltrials.gov [THAOS] nie podano informacji o wcześniej przyjmowanym przez pacjentów leczeniu stabilizatorami TTR, niemożliwe było zatem porównanie z populacją badania HELIOS-A pod tym kątem.

8.2.2 Obici 2023

W publikacji Obici 2023 opisano wyniki wieloośrodkowego badania RCT HELIOS-A, mającego na celu ocenę skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa wutrisyranu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów cierpiących na dziedziczną amyloidozę transtyretynową z polineuropatią.

Do badania HELIOS-A zakwalifikowano łącznie 164 pacjentów, z czego 122 pacjentów znalazło się w grupie przyjmującej wutrisyran, zaś 42 — w grupie referencyjnej otrzymującej patisyran. Do badania włączono zewnętrzną kontrolną grupę placebo z badania APOLLO — randomizowanego badania klinicznego III fazy z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, które dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa stosowania patisyranu w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej z polineuropatią. Grupa ta liczyła 77 pacjentów.

W analizie skuteczności wutrisyran uzyskał istotną statystycznie przewagę nad placebo dla wszystkich punktów końcowych: pierwszorzędowego (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali mNIS+7 w 9-miesięcznym okresie badania) oraz drugorzędowych (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: w skali mNIS+7 (ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*), w jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN, w szybkości chodu (10-metrowy test marszowy), w stanie odżywienia ocenianym zgodnie ze wskaźnikiem mBMI oraz w niepełnosprawności ocenianej zgodnie ze skalą R-ODS). Szczegółowe dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wutrisyranu w badaniu HELIOS-A przedstawiono w dokumencie analizy klinicznej [AKL Amvuttra].

W badaniu HELIOS-A jakość życia pacjentów oceniano za pomocą kwestionariusza Norfolk QOL-DN, opisanego szczegółowo w dokumencie AKL. Wartości wyjściowe dla całkowitego wyniku oraz dla poszczególnych domen w skali Norfolk wskazują na zauważalne upośledzenie jakości życia u pacjentów zarówno w grupie wutrisyranu, jak i w zewnętrznej grupie otrzymującej placebo. Całkowity wynik Norfolk QOL-DN na początku badania różnił się w zależności od stadium choroby w obu grupach, co znalazło odzwierciedlenie w wyższych całkowitych wynikach Norfolk QOL-DN (wskazujących na niższą jakość życia) u pacjentów z wyjściowymi wynikami PND IIIa/IIIb w porównaniu z pacjentami z niższymi wyjściowymi wynikami PND. Leczenie wutrisiranem znacząco poprawiło całkowity wynik QOL-DN w skali Norfolk w porównaniu z placebo w 9. miesiącu (różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów [LSMD] [95% przedział ufności (CI)] w stosunku do wartości wyjściowych: -16,2 [- 21,7; -10,8]) i 18. miesiącu (zmiana w stosunku do wartości wyjściowych: -21,0 [-27,1; -14,9]; $p = 1,84 \times 10^{-10}$). W porównaniu z wartością wyjściową, całkowity wynik Norfolk QOL-DN poprawił się w 9. i 18. miesiącu w grupie wutrisyranu i pogorszył się w zewnętrznej grupie otrzymującej placebo. W 18. miesiącu u 56,8% pacjentów otrzymujących wutrisyran zaobserwowano poprawę (jakikolwiek spadek w porównaniu z wartością wyjściową) całkowitego wyniku Norfolk QOL-DN w porównaniu z 10,4% pacjentów w grupie otrzymującej zewnętrzne placebo, co stanowi iloraz szans wynoszący 11,3 [95% CI

= (5,0; 25,7), nominalne p = 9,37 x 10^{-11}] dla poprawy w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku wutrisyranu w porównaniu z zewnętrznym placebo.

Badanie ostatecznie nie zostało wzięte pod uwagę jako źródło wartości użyteczności w niniejszej analizie, ponieważ nie zostały w nim podane precyzyjne dane dotyczące wartości użyteczności z podziałem na klasy PND, a jedynie możliwe było odczytanie przybliżonych wartości z wykresu. Przybliżone wyniki odczytane z wykresu przedstawiono w Tab. 67.

Tab. 67. Przybliżone wyniki kwestionariusza Norfolk QOL-DN według stadium choroby odczytane z wykresu w publikacji Obici 2023.

		Wutrisyran	Placebo
PND I	Wartość wyjściowa	30,26	36,05
	Po 18 miesiącach	24,47	49,74
PND II	Wartość wyjściowa	52,11	53,42
	Po 18 miesiącach	47,11	73,68
PND III A	Wartość wyjściowa	59,08	63,29
	Po 18 miesiącach	65,39	87,37
PND III B	Wartość wyjściowa	73,29	80,13
	Po 18 miesiącach	76,84	88,03

8.2.3 Obici 2020

W publikacji Obici 2020 opisano wyniki wieloośrodkowego, międzynarodowego, podwójnie zaślepionego badania RCT APOLLO, mającego na celu ocenę skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa patisyranu w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów cierpiących na dziedziczną amyloidozę transtyretynową z polineuropatią.

W badaniu APOLLO pacjenci otrzymywali patisyran w dawce 0,3 mg/kg (n = 148) lub placebo (n = 77) dożylnie raz na trzy tygodnie przez 18 miesięcy. Do oceny różnych aspektów jakości życia wykorzystano kilka mierników: Norfolk QOL-DN, R-ODS, COMPASS-31, EQ-5D-5L oraz EQ-VAS. Podział na stadia choroby uwzględniono jedynie podczas przedstawiania wyników w skali Norfolk QOL-DN.

Po 18 miesiącach, w porównaniu z placebo, leczenie patisyranem skutkowało poprawą wyniku w skali Norfolk QOL-DN; (średnia różnica liczona metodą najmniejszych kwadratów [LS] wynosiła −21,1; $p = 1{,}10 \times 10^{-10}$; poprawę odnotowano we wszystkich domenach kwestionariusza), EQ-5D-5L (średnia różnica LS wynosiła 0,2; $p = 1{,}4 \times 10^{-12}$), EQ-VAS (średnia różnica LS wynosiła 9,5; p = 0004), R-ODS (średnia różnica LS: 9,0; $p = 4{,}07 \times 10^{-16}$) i COMPASS-31 (średnia różnica LS: -7,5; p = 0,0008). U pacjentów leczonych placebo wystąpiło szybkie pogorszenie jakości życia, natomiast efekty leczenia patisyranem obserwowano już po 9 miesiącach. Po 18 miesiącach leczenie patisyranem skutkowało poprawą całkowitego wyniku i trzech indywidualnych domen kwestionariusza Norfolk QOL-DN, a także całkowitego wyniku w skali COMPASS-31 w stosunku do wartości wyjściowych. Zgodnie z przewidywaniami, korzyści zaobserwowano także w subpopulacji pacjentów z chorobami serca.

Badanie nie zostało wzięte pod uwagę jako źródło wartości użyteczności w niniejszej analizie, ponieważ nie zostały w nim podane precyzyjne dane dotyczące wartości użyteczności z podziałem na klasy PND, a jedynie możliwe było odczytanie przybliżonych wartości z wykresu. Przybliżone wyniki odczytane z wykresu przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 68. Przybliżone wyniki kwestionariusza Norfolk QOL-DN według stadium choroby odczytane z wykresu w publikacji Obici 2020.

		Wartości wyjściowe dla grupy placebo
PND I	Wartość wyjściowa	35,47
	Po 18 miesiącach	49,13
PND II	Wartość wyjściowa	53,05
	Po 18 miesiącach	73,40
PND III A	Wartość wyjściowa	63,23
	Po 18 miesiącach	86,92
PND III B	Wartość wyjściowa	80,09
	Po 18 miesiącach	87,79

8.2.4 Waddington-Cruz 2018

W publikacji Waddington-Cruz 2018 opisano charakterystykę wyjściową pacjentów w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3 NEURO-TTR. Badanie zaprojektowano w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inotersenu u pacjentów z polineuropatią ATTRm i prowadzono w 24 ośrodkach na całym świecie od marca 2013 r. do listopada 2017 r.

Analizę charakterystyki wyjściowej przeprowadzono w oparciu o dane wszystkich zakwalifikowanych do badania i randomizowanych uczestników. Istotność statystyczną określono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) i testu t dla dwóch próbek z dwustronnym poziomem istotności 0,05. Do analiz wykorzystano oprogramowanie SAS w wersji 9.3 lub nowszej.

Populacja pacjentów w badaniu NEURO-TTR była zróżnicowana pod względem wieku, zaawansowania choroby, mutacji TTR i zajęcia narządów. U badanych pacjentów występowało dwadzieścia siedem różnych mutacji TTR, przy czym najczęstsza była Val30Met (52%). Jedna trzecia pacjentów zgłosiła wczesny początek choroby (przed 50. rokiem życia), a średni czas trwania objawów neuropatii wynosił 5,3 roku. Objawy dotyczyły wielu narządów i układów, przy czym u prawie 70% pacjentów występowało szerokie osłabienie, utrata czucia i zaburzenia autonomiczne. U ponad 60% pacjentów występowała kardiomiopatia, przy czym najczęściej występowała w Stanach Zjednoczonych (72%), a najrzadziej w Ameryce Południowej/Australii (33%). Biomarker sercowy NT-proBNP korelował z grubością ściany lewej komory ($p<0,001$). Jakość życia mierzona za pomocą kwestionariuszy Norfolk QoL-DN i SF-36 zgłaszanych przez pacjentów była istotnie obniżona i korelowała z ciężkością choroby.

Badanie nie zostało wzięte pod uwagę jako źródło wartości użyteczności w niniejszej analizie, ponieważ dane dotyczące wartości użyteczności z podziałem na klasy PND zostały podane wyłącznie w postaci wykresu i możliwe było jedynie odczytanie przybliżonych wartości.

Dane dotyczące wartości użyteczności z podziałem na klasy PND podano w postaci wyników kwestionariusza SF-36. Kwestionariusz SF-36 jest składającą się z 36 elementów ankietą dotycząca stanu zdrowia, wypełnianą przez pacjenta. SF-36 składa się z ośmiu sekcji, dla których wynik stanowi ważona suma pytań w danej sekcji. Poszczególne sekcje pozwalają scharakteryzować: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia fizyczne, ból ciała, ogólne

postrzeganie zdrowia, energię/witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia emocjonalne i zdrowie psychiczne. Wyniki kwestionariusza przekształcane są na skalę o wartościach od 0 do 100 przy założeniu, że każde pytanie ma taką samą wagę. Im niższy wynik, tym większa niepełnosprawność, tj. wynik zero oznacza maksymalną niepełnosprawność, a wynik 100 oznacza brak niepełnosprawności.

Przybliżone wyniki odczytane z wykresu przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 69. Wartości użyteczności według stadium choroby odczytane z wykresu w publikacji Waddington-Cruz 2018.

	Mediana wyniku w skali SF-36
Wszyscy pacjenci	35,45
PND I	40,17
PND II	34,94
PND III	32,27
PND IV	29,27

9 Aneks 3. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

Tab. 70. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce na podstawie tablic trwania życia w 2022 r. [GUS 2023].

Wiek, lata	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00408	0,00327
1	0,00032	0,00031
2	0,00024	0,00021
3	0,00019	0,00016
4	0,00015	0,00013
5	0,00012	0,00011
6	0,00011	0,00010
7	0,00010	0,00010
8	0,00009	0,00009
9	0,00009	0,00010
10	0,00010	0,00010
11	0,00012	0,00011
12	0,00014	0,00013
13	0,00017	0,00015
14	0,00021	0,00017
15	0,00027	0,00020
16	0,00034	0,00022
17	0,00042	0,00025
18	0,00052	0,00027
19	0,00061	0,00028
20	0,00071	0,00029
21	0,00079	0,00030
22	0,00085	0,00030
23	0,00091	0,00030
24	0,00095	0,00031
25	0,00100	0,00031
26	0,00105	0,00032
27	0,00111	0,00034
28	0,00119	0,00036
29	0,00128	0,00038
30	0,00138	0,00041
31	0,00149	0,00044
32	0,00161	0,00048
33	0,00174	0,00051
34	0,00187	0,00056
35	0,00200	0,00060
36	0,00213	0,00065
37	0,00226	0,00071
38	0,00240	0,00077
39	0,00254	0,00083
40	0,00269	0,00091

41	0,00288	0,00098
42	0,00309	0,00107
43	0,00335	0,00118
44	0,00366	0,00130
45	0,00402	0,00143
46	0,00443	0,00158
47	0,00488	0,00175
48	0,00537	0,00193
49	0,00591	0,00214
50	0,00649	0,00236
51	0,00713	0,00262
52	0,00783	0,00289
53	0,00858	0,00321
54	0,00940	0,00355
55	0,01029	0,00392
56	0,01125	0,00433
57	0,01229	0,00479
58	0,01342	0,00530
59	0,01467	0,00588
60	0,01604	0,00654
61	0,01754	0,00727
62	0,01920	0,00807
63	0,02100	0,00891
64	0,02294	0,00981
65	0,02498	0,01076
66	0,02708	0,01177
67	0,02923	0,01286
68	0,03140	0,01407
69	0,03362	0,01542
70	0,03592	0,01693
71	0,03836	0,01862
72	0,04102	0,02053
73	0,04393	0,02266
74	0,04715	0,02503
75	0,05076	0,02768
76	0,05480	0,03067
77	0,05929	0,03403
78	0,06436	0,03786
79	0,07010	0,04230
80	0,07661	0,04750
81	0,08399	0,05358
82	0,09243	0,06073
83	0,10199	0,06910
84	0,11259	0,07870
85	0,12415	0,08950
86	0,13651	0,10149
87	0,14945	0,11447
88	0,16273	0,12828
89	0,17634	0,14288
90	0,19026	0,15827

91	0,20452	0,17441
92	0,21914	0,19130
93	0,23416	0,20894
94	0,24953	0,22721
95	0,26515	0,24598
96	0,28096	0,26508
97	0,29686	0,28434
98	0,31275	0,30358
99	0,32856	0,32264
100	0,34419	0,34134

10 Aneks 4. Struktura zużycia zasobów

Tab. 71. Struktura zużycia zasobów w zależności od wyniku PND.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						

[redacted]

[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

11 Aneks 5. Farmakoterapia

Tab. 72. Koszt leków wchodzących w skład BSC.

Substancja czynna	Dawka dobowa	Wskazanie	Średni koszt z perspektywy wspólnej za mg	Średni koszt z perspektywy NFZ za mg z uwzględnieniem odsetka poszczególnych grup wiekowych	Średni koszt z perspektywy wspólnej za dobę	Średni koszt z perspektywy NFZ za dobę z uwzględnieniem odsetka poszczególnych grup wiekowych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu. 13

Rys. 2. Krzywa Kaplana-Meiera wraz z krzywymi parametrycznymi — ToT Amvuttra®..... 20

Rys. 3. Zależność dekrementu użyteczności od czasu między kolejnymi dawkami leku — podanie podskórne. Wykres opracowany na podstawie [Jørgensen 2017]. 24

Rys. 4. Wykres tornado dla ICUR w porównaniu wutrisyranu z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN w I lub II stopniu zaawansowania — wariant bez RSS. 59

Rys. 5. Wykres tornado dla ICUR w porównaniu wutrisyranu z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN w I lub II stopniu zaawansowania — wariant z RSS. 60

Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania terapii wutrisyranem z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN — wariant bez RSS. 61

Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii wutrisyranem z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN — wariant bez RSS. 61

Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania terapii wutrisyranem z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN — wariant z RSS. 62

Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla porównania terapii wutrisyranem z BSC w populacji pacjentów z ATTR-PN — wariant z RSS. 62

Rys. 10 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (diagram PRISMA). 73

Rys. 11 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA). 84

Spis tabel

Tab. 1. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® — wariant bez RSS. 10

Tab. 2. Wnioskowane ceny leku Amvuttra® — wariant z RSS. 11

Tab. 3. Podstawowa charakterystyka populacji w badaniu HELIOS-A [NCT03759379]. 15

Tab. 4. Liczba i odsetek pacjentów z ramienia wutrisyranu, których wynik PND poprawił się, pozostał stabilny lub pogorszył się w badaniu HELIOS-A [EMA 2022]. 15

Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w cyklu w ramieniu leku Amvuttra®. 16

Tab. 6. Ryzyko względne braku zmiany wyniku PND dla leku Amvuttra vs. BSC. 17

Tab. 7. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia w cyklu w ramieniu BSC.... 17

Tab. 8. Badania kliniczne, z których dane wykorzystano w celu oceny śmiertelności pacjentów. 18

Tab. 9. Wartości HR śmiertelności w zależności od stanu zdrowia określonego jako wynik PND. 19

Tab. 10. Wartości AIC i BIC — ToT Amvuttra®. 20

Tab. 11. Oszacowane wartości użyteczności przyjęte w analizie podstawowej. 22

Tab. 12. Wartości użyteczności w populacji ogólnej w Polsce [Golicki 2021]. 22

Tab. 13. Dekrement użyteczności związany z dysfunkcjami autonomicznymi [Sullivan 2011]. 23

Tab. 14. Wartości dekrementu użyteczności związane z drogą, miejscem i częstotliwością podawania leku [Jørgensen 2017]. 24

Tab. 15. Dekrement użyteczności związany ze sposobem podania leku. 25

Tab. 16. Dekrement użyteczności opiekunów w zależności od wyniku PND. 25

Tab. 17. Wnioskowane ceny leku Amvuttra®. 26

Tab. 18. Koszt badań diagnostycznych wykonywanych w ramach kwalifikacji pacjentów do PL. 28

Tab. 19. Całkowity koszt kwalifikacji do PL. 30

Tab. 20. Koszt monitorowania leczenia w ramach PL. 30

Tab. 21. Koszty podania pierwszej dawki leku. 32

Tab. 22. Statystyki NFZ na rok 2022 — świadczenie F32. 33

Tab. 23. Koszt żywienia pozajelitowego w warunkach domowych. 34

Tab. 24. Koszt konsultacji dietetycznych [Dietetycy.org.pl]. 34

Tab. 25. Koszt cewnikowania. 35

Tab. 26. Statystyki NFZ na rok 2022 — świadczenie B17. 36

Tab. 27. Koszt porady psychologicznej. 37

Tab. 28. Koszt konsultacji stomatologicznej. 37

Tab. 29. Koszt konsultacji specjalistycznej w zakresie chorób wewnętrznych. 38

Tab. 30. Koszt wizyty pielęgniarki. 38

Tab. 31. Koszt wizyty fizjoterapeutycznej. 38
Tab. 32. Koszt rehabilitacji neurologicznej. 39
Tab. 33. Statystyki NFZ na rok 2022 — świadczenie F32. 40
Tab. 34. Koszt opatrzenia ran. 40
Tab. 35. Koszt opieki w zakładzie opiekuńczym. 41
Tab. 36. Koszty wyrobów medycznych z perspektywy płatnika i perspektywy wspólnej. ... 42
Tab. 37. Koszty dostosowania pomieszczeń oraz sprzętu dla osób niepełnosprawnych uwzględnione w perspektywie społecznej. 43
Tab. 38. Podsumowanie kosztów zużycia zasobów. 45
Tab. 39. Długość opieki paliatywnej [Dzierżanowski 2020]. 46
Tab. 40. Liczba chorych, którym udzielono świadczeń opieki paliatywnej [Dzierżanowski 2020]. 46
Tab. 41. Koszt EOL. 47
Tab. 42. Zestawienie podstawowych założeń analizy ekonomicznej. 47
Tab. 43. Zestawienie założeń w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej. 48
Tab. 44. Parametry w probabilistycznej analizie wrażliwości. 51
Tab. 45. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta. 53
Tab. 46. Koszty inkrementalne i ICER na jednego pacjenta. 54
Tab. 47. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta przy założeniu 0% stopy dyskontowania. 55
Tab. 48. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta przy założeniu 10 lub 30-letniego horyzontu czasowego. 56
Tab. 49. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta w perspektywie społecznej. .. 57
Tab. 50. Koszty inkrementalne i ICUR na jednego pacjenta przy uwzględnieniu dekrementu użyteczności związanego z opieką nad pacjentem. 58
Tab. 51. Strategia wyszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukiwania: 16.09.2024 r. 67
Tab. 52. Strategia wyszukiwania bazy Embase — data ostatniego przeszukiwania: 16.09.2024 r. 68
Tab. 53 Strategia wyszukiwania bazy The Cochrane Library — data ostatniego przeszukiwania: 16.09.2024 r. 70
Tab. 54. Lista prac włączonych w przeglądzie analiz ekonomicznych. 73
Tab. 55. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu analiz ekonomicznych. 74
Tab. 56 Podsumowanie wyników oceny ekonomicznej sponsora 76
Tab. 57 Czas leczenia 77
Tab. 58 Zużycie leku. 78
Tab. 59 Koszty leków 78
Tab. 60 Koszty dodatkowe 79
Tab. 61. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) — data ostatniego przeszukania: 16.09.2024 r. 81

Tab. 62. Strategia przeszukiwania bazy Embase – data ostatniego przeszukania: 16.09.2024 r. 81
Tab. 63. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 16.09.2024 r. 82
Tab. 64. Wykaz prac wykluczonych z przeglądu użyteczności. 84
Tab. 65. Wykaz prac włączonych do przeglądu użyteczności. 87
Tab. 66. Średnie wartości użyteczności obliczone na podstawie rejestru THAOS według stadium choroby. 89
Tab. 67. Przybliżone wyniki kwestionariusza Norfolk QOL-DN według stadium choroby odczytane z wykresu w publikacji Obici 2023. 91
Tab. 68. Przybliżone wyniki kwestionariusza Norfolk QOL-DN według stadium choroby odczytane z wykresu w publikacji Obici 2020. 92
Tab. 69. Wartości użyteczności według stadium choroby odczytane z wykresu w publikacji Waddington-Cruz 2018. 93
Tab. 70. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej w Polsce na podstawie tablic trwania życia w 2022 r. [GUS 2023]. 94
Tab. 71. Struktura zużycia zasobów w zależności od wyniku PND. 97
Tab. 72. Koszt leków wchodzących w skład BSC. 100

Bibliografia

105/2023/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 105/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 5 lipca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne

1/2024 OBWIESZCZENIE NR 1/2024 PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 23 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień

16/2023/DEF ZARZĄDZENIE NR 16/2023/DEF PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 27 stycznia 2023 r. w sprawie zmiany planu finansowego Narodowego Funduszu Zdrowia na 2023 rok

167/2023/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 167/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 13 listopada 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna

195/2020/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 195/2020/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11.12.2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką

196/2021/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 196/2021/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 10 grudnia 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna

23/2024/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 23/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 lutego 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

55/2022/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 55/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 25 kwietnia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej

57/2023/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 57/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna

68/2023/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 68/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 18 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie

7/2023/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 7/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 10 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką

7/2024/DGL ZARZĄDZENIE NR 7/2024/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 24 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

79/2022/DSOZ ZARZĄDZENIE NR 79/2022/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 29 czerwca 2022 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna

Adams 2018	Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnaw AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11-21.
Adams 2023	Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. Amyloid. 2023 Mar;30(1):1-9.
Adrem	https://adrem.org.pl/kosztorys-remontu-lazienki-dla-niepelnosprawnych/
Adverti	https://www.adverti.com.pl/item/mblmed-skg-013-materac-piankowy-do-lozek-szpitalnych
AKL Amvuttra	Amvuttra® (wutrisyran) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej u dorosłych pacjentów z polineuro-patią w I lub II stadium zaawansowania Analiza kliniczna
Althobaiti 2023	Althobaiti H, Seoane-Vazquez E, Brown LM, Fleming ML, Rodriguez-Monguio R. Disentangling the Cost of Orphan Drugs Marketed in the United States. Healthcare. 2023; 11(4):558.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
APD Amvuttra	Amvuttra® (wutrisyran) w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyrety-nowej u dorosłych pacjentów z poli-neuropatią w I lub II stadium zaawan-sowania Analiza problemu decyzyjnego
Brandvital	https://esklep.brandvital.eu/luna-2-basic,3,321,918?gad_source=1&gclid=Cj0KCQiAyeWrBhDDARIsAGP1mWRkMRDhn-YK9oMcF6d8pYA86BLyuZSd5bpqGT3ouIZ4Pol2qm3hQWIaAn7aEALw_wcB
Dietetycy.org.pl	Raport dotyczący cen usług dietetycznych w Polsce 2024. Dostęp online: https://dietetycy.org.pl/ceny-uslug-dietetycznych-w-polsce-2024/. Data ostatniego dostępu: 15.04.2024.
Dom	https://www.dom-lazienka.pl/kabina-dla-niepelnosprawnych-duo-100x100-id-7324
Drummond 2015	Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 2015 Oxford University Press; 4th ed. Oxford: 371-372.
Dzierżanowski 2020	Dzierżanowski T. Accessibility of palliative care for adults in Poland. Medycyna Paliatywna/Palliative Medicine. 2020;12(2):75-83.
EMA 2022	Raport EMA/CHMP/689555/2022. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf. Data ostatniego dostępu: 08.12.2023.
Extradom	https://www.extradom.pl/porady/artykul-ile-kosztuje-kuchnia-na-wymiar-ceny-za-metr-biezacy
GUS 2023	Główny Urząd Statytyczny. Trwanie życia w 2022 roku. Warszawa 2023. Dostęp online: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html. Data ostatniego dostępu: 01.12.2023.
HST10 NICE	National Institute for Health and Care Excellence. Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis. HST10. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/hst10. Data ostatniego dostępu 15.12.2023.

HST9 NICE	National Institute for Health and Care Excellence. Inotersen for treating hereditary transthyretin amyloidosis. HST9. Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/hst9. Data ostatniego dostępu: 15.12.2023.
Informator o umowach	Informator o umowach NFZ. Dostęp online: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Year=2023&Branch=02. Data ostatniego dostępu: 22.12.2023.
Jørgensen 2017	Jørgensen, Tine Rikke & Worbes-Cerezo, Melany & Lelli, Filippo & Lee, XY & Bøgelund, Mette & Alulis, S. (2017). Preferences for Route of Administration, Frequency and Location - A Time-Trade-Off Study in the United Kingdom General Population. Value in Health. 20. A637. 10.1016/j.jval.2017.08.1445.
Leroymerlin	https://www.leroymerlin.pl/produkty/wykonczenie-wnetrz/panele-deski-parkiety/panele-podlogowe-winylowe/panele-podlogowe-winylowe-artens/panele-winylowe-spc-vicenza-forte-artens-88889584.html
Mbmedica	https://mbmedica.pl/pl/p/Przenosne-rampy-podjazdowe-DFSF-DFSR/655?utm_source=shoper&utm_medium=shoper-cpc&utm_campaign=shoper-kampanie-google&shop_campaign=5555343825&gclid=CjwKCAiAg9urBhB_EiwAgw88mRRr_lUQi44HCzuQNZC5vGOmgVpRWPnI_7_8ydjaJlvz9lxaCxVfIhoC3IsQAvD_BwE
Medyczny	https://esklep-medyczny.pl/pl/p/Taboret-pod-prysznic-dla-niepelnosprawnych-Timago-340L/475
Meister	https://meister.pl/blog/jak-obliczyc-koszt-polozenia-podlogi/
MP 2023	Dostęp online: https://www.mp.pl/pacjent/leki/. Data ostatniego dostępu: 27.11.2023 r.
NCT03759379	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03759379. Data ostatniego dostępu: 03.01.2024.
Obwieszczenie 2024	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
Obwieszczenie MZ z dnia 16 czerwca 2023 r.	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 16 czerwca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej
Obwieszczenie MZ z dnia 22.03.2023 r.	OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie
Obwieszczenie Prezesa GUS 2023	Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021. Dostęp online: https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html. Data ostatniego dostępu: 03.01.2024.
Orteo	https://www.orteo.pl/zestaw-2-aluminiowych-ramp-podjazdowych-teleskopowe-3-czesciowe-rampy-do-pokonywania-przeszkod-na-wozku-inwalidzkim-rehasense-pondus-t3?gclid=CjwKCAiAg9urBhB_EiwAgw88mejwmoQfSH2pjl7iL0mIhXZqORWJdgeeVnC41hr7KkhKQ5sodQApoxoC4WwQAvD_BwE
Pomocedlaseniora	https://www.pomocedlaseniora.pl/gadzety-do-domu/249-przedluzenie-klamki-od-drzwi.html?utm_source=google&utm_medium=pricewars2&utm_campaign=przedluzenie-klamki-od-drzwi&gclid=CjwKCAiAg9urBhB_EiwAgw88mUG1382ub5gFzDZoTxqsUydTbHMmRg7lJv0a68NCyKtTYiuZdUyWsBoCZ0sQAvD_BwE

Permobil	https://elektromobil.com.pl/permobil-c500-wozek-inwalidzki-elektryczny-terenowo-pokojowy/
Raport refundacyjny	Raport refundacyjny za okres styczeń-czerwiec 2024 r. Dostęp online: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8668.html. Data ostatniego dostępu: 12.09.2024.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ z 6 listopada 2013 r	ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia stomatologicznego
Russo 2021	Russo M, Gentile L, Di Stefano V, Di Bella G, Minutoli F, Toscano A, et al. Use of Drugs for ATTRv Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area. Brain Sci. 27 Apr 2021;11(5):545.
Seni	https://www.seni24.pl/poradnik/Wpis/206-dofinansowanie-pefron-do-remontu-lazienki-jakie-sa-warunki-jak-wnioskowac-jakie-artykuly-warto-kupic
Sklepmedicus a	https://www.sklepmedicus.pl/pl/p/Taboret-pod-prysznic%2C-prostokatne%2C-do-136-kg%2C-Timago/183?gclid=EAIaIQobChMI-dWa_LP9ggMV1QCiAx0YqQrFEAQYASABEgJJyfD_BwE
Sklepmedicus b	https://www.sklepmedicus.pl/pl/p/Taboret-okragly-prysznicowy-kapielowy-lazienkowy-do-136-kg-RF-822-Reha-Fund/874?stockOptions=75&gclid=EAIaIQobChMIlPe_9rT9ggMVAwWiAx1KQQ9DEAQYAiABEgJMuvD_BwE
Statystyki NFZ	Statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia. Dostęp online: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a. Data ostatniego dostępu: 22.12.2023.
Sullivan 2011	Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Med Decis Making. Nov-Dec 2011;31(6):800-804.
THAOS	Dostęp online: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00628745. Data ostatniego dostępu: 08.01.2024
UCK 2024	Dostęp online: https://uck.pl/content/download/LGK.pdf. Data ostatniego dostępu: 15.04.2024.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)