



IGNORANTIA NOCET

VOXZOGO® (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
BioMarin Europe Ltd.

Warszawa, 05.11.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Europe Ltd., która finansowała pracę. Biomarin International Limited jest posiadaczem pozwolenia na odpuszczenie do obrotu i podmiotem wnioskującym.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Perspektywa	16
3. Strategia analityczna.....	17
4. Technika analityczna.....	18
5. Modelowanie.....	19
5.1. Struktura modelu.....	19
5.2. Standardowy wynik wzrostu (Z-score).....	23
5.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń uwzględnionych w modelu oraz śmiertelność.....	34
5.3.1. Prawdopodobieństwa komplikacji.....	35
5.3.2. Prawdopodobieństwo operacji wydłużenia kończyn	40
5.3.3. Czas trwania terapii wosorytydem	46
5.3.4. Śmiertelność	50
5.4. Jakość życia w modelu.....	53
5.4.1. Jakość życia związana ze standardowym wynikiem wzrostu.....	54
5.4.2. Jakość życia związana z komplikacjami	60
5.4.3. Jakość życia związana z operacją wydłużenia kończyn	62
5.4.4. Jakość życia związana ze stosowaniem wosorytydu	64
5.4.5. Jakość życia opiekuna	64

5.5. Horyzont czasowy w modelu	65
5.6. Dyskontowanie.....	66
6. Analiza kosztów.....	68
6.1. Koszt leków.....	69
6.1.1. Dawkowanie leków.....	70
6.1.2. Ceny leków	71
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	72
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	72
6.3. Koszty komplikacji.....	73
6.4. Koszty operacji wydłużenia kończyn	76
6.5. Podsumowanie kosztów różniących.....	77
7. Założenia i dane wejściowe	79
8. Wyniki analizy.....	90
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	90
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	92
9.1. Analiza wartości skrajnych	92
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	103
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	105
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	105
11. Walidacja modelu	108
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	108

11.2. Walidacja konwergencji.....	109
11.3. Walidacja zewnętrzna	113
12. Ograniczenia.....	117
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	124
14. Dyskusja	126
15. Załączniki	129
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	129
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	129
15.1.2. Strategia wyszukiwania	129
15.1.3. Selekcja badań.....	130
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	132
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	132
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	137
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	137
15.2.2. Strategia wyszukiwania	138
15.2.3. Selekcja badań.....	138
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	141
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	141

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	142
16. Spis tabel	145
17. Spis rysunków	148
18. Bibliografia.....	150

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACH	achondroplazja
AchNH	grupa chorych nieleczonych wosorytydem w badaniu historii naturalnej CLARITY
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CCC	ang. <i>complex chronic conditions</i> – złożone choroby przewlekłe
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GHD	ang. <i>growth hormone deficiency</i> - niedobór hormonu wzrostu
HSDS	ang. <i>height standard deviation score</i> – standardowy wynik wzrostu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
LIAISE	ang. <i>Lifetime Impact of Achondroplasia Study in Europe</i> – europejskie badanie dożywotniego wpływu achondroplazji
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto

Skrót	Rozwinięcie
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
SGA	ang. <i>small for gestational age</i> - niski wiek ciąży
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TTO	ang. <i>time trade-off</i> - kompromis czasowy
USA	ang. <i>United States of America</i> - Stany Zjednoczone
USD	ang. <i>United States dollar</i> – dolar amerykański
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
Z-score	standardowy wynik wzrostu, tj. liczba odchyleń standardowych od średniego wzrostu populacji ogólnej w danym wieku, danej płci

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku VOXZOGO® (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- chorzy na achondroplazję w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, o adekwatnej wydolności narządowej umożliwiającej rozpoczęcie terapii.

Ze względu na zmniejszone tempo wzrostu w okresie dorastania wskazana populacja chorych cechuje się bardzo niskim wzrostem i doświadcza wielu komplikacji związanych z chorobą w perspektywie dożywotniej. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii ukierunkowanej na genetyczną przyczynę choroby. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy najlepszego leczenia wspomagającego nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie to pozwala na częściowe niwelowanie skutków zdrowotnych powikłań achondroplazji, natomiast nie wpływa ono na poprawę wzrostu chorych. Stosowanie wosorytydu ma na celu zwiększenie tempa wzrostu chorych w okresie przed zamknięciem nasad kości długich, czego efektem jest zbliżenie ich wzrostu do średniego wzrostu w populacji ogólnej i poprawa jakości życia oraz potencjalnie zmniejszenie ryzyka powikłań związanych z achondroplazją, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie wosorytyd porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym. Leczenie wspomagające w przypadku leczenia achondroplazji obejmuje leczenie komplikacji medycznych związanych z chorobą, diagnostykę, monitorowanie i ocenę skuteczności leczenia chorych, fizjoterapię oraz operacje wydłużenia kończyn (u niewielkiego odsetka chorych).

Do oceny opłacalności stosowania wosorytydu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *Savarirayan 2019*, *Savarirayan 2020* i *Savarirayan 2023*, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem, oraz badań *Hoover-Fong 2021* i *Maghnie 2023*, dotyczących naturalnego przebiegu choroby.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- koszty leków;
- koszty leczenia komplikacji;
- koszty operacji wydłużenia kończyn.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz z perspektywy społecznej (całe społeczeństwo) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA)

Kategoria wynikowa	Wosorytyd	Najlepsze leczenie wspomagające	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną	■	10,76	■
Całkowita wartość QALY w perspektywie społecznej	■	9,84	■
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący (we wszystkich perspektywach)	■	13 565,99	■
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną	1 069 650,40		
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie społecznej	1 022 978,67		
Cena progowa* (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku VOXZOGO® 10 fiolek w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną	■		
Progowa cena zbytu netto leku VOXZOGO® 10 fiolek w perspektywie społecznej	■		

*taka sama dla wszystkich wnioskowanych prezentacji

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej jak i z perspektywy społecznej) na wyniki porównania wosorytydu z najlepszym leczeniem wspomagającym mają następujące parametry i scenariusze:

- 5-, 10- lub 20- letnia długość horyzontu czasowego;
- niższa stopa dyskonta kosztów (0%) i/lub wyników zdrowotnych (0% lub 1,75%);
- modelowanie liniowej (na podstawie badania *Maghnie 2023*) zależności jakości życia od standardowego wyniku wzrostu;
- źródło średniej różnicy rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC);
- modelowanie liniowej (na podstawie punktów pomiędzy Z-score -3 i -2) zależności jakości życia od standardowego wyniku wzrostu;
- alternatywne źródło tablic/siatek wzrostu dla populacji ogólnej;

- wiek początkowy równy 9 lat;

Zmiana któregokolwiek z pozostałych parametrów i scenariuszy wpływa na zmianę współczynnika ICUR w stopniu mniejszym niż 10%. Ponadto, przyjęcie któregokolwiek alternatywnego scenariusza analizy lub zmiana wartości któregokolwiek pojedynczego parametru nie powoduje zmiany wnioskowania w zakresie opłacalności.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wynosi [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wosorytyd jest pierwszą terapią farmakologiczną nakierowaną na wzrost dedykowaną chorym na achondroplazję. W analizie wykazano, że wnioskowana technologia [REDACTED] [REDACTED] względem komparatora. Koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu wosorytydu zamiast najlepszego leczenia wspomagającego są [REDACTED] od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 217 641 PLN), czego oczekuje się i co często ma miejsce w przypadku porównań technologii nakierowanych na leczenie chorób rzadkich z leczeniem wspomagającym.

Zastosowanie wosorytydu zamiast najlepszego leczenia wspomagającego jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie osiągnięcia większego wzrostu docelowego, poprawy jakości życia, zmniejszenia częstości powikłań i wydłużenia przeżycia skorygowanego o jakość. Wykazano ponadto, że całkowity koszt terapii wosorytydem jest [REDACTED] [REDACTED]

Finansowanie wosorytydu u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu achondroplazji. Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku VOXZOGO® będzie zwiększenie szans na skuteczne leczenie achondroplazji przez zbliżenie wzrostu chorych do średniego wzrostu w populacji ogólnej, co wiąże się ze zwiększeniem jakości ich życia, potencjalnym zmniejszeniem ryzyka komplikacji związanych z niskim wzrostem oraz potencjalnym wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas stosowali najlepsze leczenie wspomagające (poza nielicznymi przypadkami stosowania wosorytydu w ramach ratunkowego dostępu do

technologii lekowych, u chorych zakwalifikowanych do leczenia przed sierpniem 2023 roku), będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem leku VOXZOGO®.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku VOXZOGO®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia nakierowanego na wzrost, związanego jednocześnie z rozwiązaniem przyczyn choroby, finansowanie wosorytydu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce wosorytydu (VOXZOGO®) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte. Rozpoznanie achondroplazji powinno być potwierdzone za pomocą odpowiedniego badania genetycznego.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> chorzy na achondroplazję w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte, o adekwatnej wydolność narządowej umożliwiającej rozpoczęcie terapii.
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> wosorytyd (WOS).
KOMPARATOR	<ul style="list-style-type: none"> najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) efekty zdrowotne mierzono za pomocą: <ul style="list-style-type: none"> lat życia; lat życia skorygowanych o jakość inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) progowe ceny zbytu netto za opakowanie leku (ceny gwarantujące opłacalność kosztową).

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

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

2. Perspektywa

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

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

Dodatkowo, z uwagi na znaczący aspekt użyteczności wśród opiekunów chorych, analiza została przeprowadzona także z perspektywy społecznej.

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

3. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla wosorytydu względem najlepszego leczenia wspomagającego (brak leczenia przyczynowego) stosowanego w Polsce w leczeniu achondroplazji. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a najlepszym leczeniem wspomagającym oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

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

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 72 547 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **217 641 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatora w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Modelowane przeżycie chorych wynosi w 101. cyklu modelu około 0,05% w kohorcie WOS oraz około 0,01% w kohorcie BSC. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 101 cyklom, co przekłada się na 101-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹). Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania. Oceniono, że przyjęcie horyzontu czasowego krótszego niż dożywotni wiązałoby się z niedoszacowaniem efektów zdrowotnych oraz kosztów (rozdział 5.5.).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.

Populacja chorych w modelu odzwierciedla populację polskich nowo zdiagnozowanych chorych na achondroplazję, których nasady kości długich nie są zamknięte. Ze względu na ograniczenia związane z tym założeniem (rozdział 12.) w analizie wrażliwości testowano dwa alternatywne warianty. Pierwszy, w którym zaokrąglono w górę średni wiek diagnozowania achondroplazji w Polsce do najbliższego pełnego roku (wiek 1 roku) oraz drugi, w którym modelowana populacja odzwierciedla obecną populację wszystkich zdiagnozowanych do tej pory chorych na achondroplazję, których nasady kości długich nie są zamknięte (średni wiek wyjściowy równy [REDACTED]).

Parametry dotyczące wzrostu chorych na achondroplazję, w rozróżnieniu na wiek i płeć, uwzględniono na podstawie siatek wzrostu bazujących na amerykańskiej populacji 1 341 chorych na achondroplazję z bazy CLARITY (Hoover-Fong 2021). Rozkład płci przyjęto na podstawie badania klinicznego 111-301 (Savarirayan 2020). Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Uzasadnienie	Źródło
Wiek początkowy	[REDACTED] miesiące ²	Średni wiek diagnozowania achondroplazji w Polsce	Branie ankietowe (Analiza problemu decyzyjnego)
Odsetek płci żeńskiej, n/N	47,1% (57/121)	Na podstawie badania klinicznego	Savarirayan 2020 (badanie kliniczne 111-301)
Wzrost, cm	49,9	Wzrost dotyczący 50. percentyla siatki wzrostu dla chorych na ACH w wieku początkowym (0 lat)	Hoover-Fong 2021 (dane z amerykańskiej bazy CLARITY), założenie
Standardowy wynik wzrostu	0,18	Obliczone na podstawie siatek wzrostu dla populacji ogólnej i achondroplazji, dot. wieku początkowego (0 lat)	Hoover-Fong 2021 (dane z amerykańskiej bazy CLARITY), WHO tablice wzrostu
Szybkość wzrostu, cm/rok	14,63		

Charakterystyka ta jest zbieżna z charakterystykami chorych na achondroplazję w uwzględnionych badaniach klinicznych dotyczących porównania wosorytydu z brakiem leczenia – charakterystyki te przedstawiono poniżej. Mimo tego, w praktyce klinicznej oczekuje się, że pacjenci rozpoczną leczenie w młodszym wieku niż w badaniu 111-301.

² Ze względu na roczną długość cyklu w modelu, zastosowano wiek wyjściowy 0 lat oraz współczynnik [REDACTED]/12 dla kosztów i efektów zdrowotnych w pierwszym cyklu modelu

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

W kontekście achondroplazji główne wyniki uwzględniane w badaniach klinicznych dotyczą wzrostu chorych leczonych wosorytydem w porównaniu z BSC, tj. rocznej szybkości wzrostu (wyrażonej w cm/rok; ang. *annual growth velocity*, AGV) i standardowego wyniku wzrostu (Z-score). Dlatego kluczowym efektem związanym z leczeniem jest uwzględnienie w modelu wysokości chorych i jej zmiana w okresie przed zamknięciem nasad kości długich. Uwzględnione terapie, które zwiększają AGV to stosowanie wosorytydu oraz operacje wydłużenia kończyn.

Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Stanem końcowym w modelu jest stan *zgon*. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.4.

Poniżej opisano sposób obliczenia standardowego wyniku wzrostu. Parametr ten wpływa na prawdopodobieństwa zdarzeń uwzględnionych w modelu, śmiertelność oraz jakość życia chorych i opiekunów osób chorych, co omówiono w kolejnych rozdziałach.

5.2. Standardowy wynik wzrostu (Z-score)

Najlepsze leczenie wspomagające

Obliczanie standardowego wyniku wzrostu chorych na achondroplazję w danym wieku, danej płci wymaga uwzględnienia siatek i/lub tablic wzrostu zarówno dla chorych na achondroplazję, jak i dla populacji ogólnej. Algorytm ten jest następujący.

1. Tablice wzrostu (mediana i odchylenie standardowe wzrostu) dla polskiej populacji ogólnej, przyjęto na podstawie badania OLA i OLAF [Kułaga 2015]. Jednakże, tablice te dotyczyły wyłącznie grup wiekowych 3 – 18 lat. Ze względu na brak polskich źródeł danych dotyczących wzrostu młodszych grup wiekowych, w przypadku dzieci w wieku 0 – 2 lata wykorzystano bardziej ograniczone, globalne dane, zgromadzone przez Światową Organizację Zdrowia [*WHO tablice wzrostu*]. W analizie wrażliwości testowano wariant bazujący wyłącznie na danych globalnych WHO.
2. Do celów oceny ekonomicznej przyjęto, że średni wzrost jest równy medianie wzrostu. Jest to uważane za rozsądne założenie, ponieważ wzrost populacji ma tendencję do podążania za rozkładem normalnym, a więc rozkładem, w którym średnia i mediana są sobie równe. W ogólności średnia i mediana danego rozkładu ciągłego nie muszą być równe, szczególnie w przypadku znacznie niesymetrycznych rozkładów. Sprawdzono zatem czy na siatkach wzrostu WHO / *Kułaga 2015* (również dostępnych w ramach danych WHO / *Kułaga 2015*) różnica między wzrostem dla mediany (50. percentyla) a wzrostem dla np. 15. lub 3. percentyla jest inna niż różnica między wzrostem dla mediany a wzrostem dla 85. lub 97. percentyla. Oszacowano, że różnice te były podobne, zatem założenie równości średniej i mediany wzrostu jest uzasadnione.
3. Średnie i odchylenia standardowe wzrostu dziewczynek, chłopców oraz łącznie (po uwzględnieniu rozkładu płci) w populacji ogólnej zaprezentowano w tabeli poniżej. Powyżej 18 roku życia założono niezmienność parametrów rozkładu wzrostu.

Tabela 3.
Średnia i odchylenie standardowe wzrostu przypisane populacji ogólnej (cm)

Wiek	Wzrost dziewczynek		Wzrost chłopców		Wzrost populacji ogólnej		Źródło
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
0	49,1	1,9	49,9	1,9	49,5	1,9	<i>WHO tablice wzrostu</i>
1	74,0	2,6	75,7	2,4	74,9	2,5	
2	86,1	3,2	87,5	3,1	86,8	3,1	
3	96,9	4,3	98,3	4,3	97,6	4,3	<i>Kułaga 2015</i>
4	103,6	4,6	104,9	4,7	104,3	4,6	
5	110,4	5,0	111,8	4,9	111,1	4,9	
6	117,0	5,4	118,4	5,6	117,7	5,5	
7	123,4	5,7	124,7	5,4	124,1	5,5	

Wiek	Wzrost dziewczynek		Wzrost chłopców		Wzrost populacji ogólnej		Źródło
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	
8	129,3	6,0	130,6	5,7	130,0	5,9	
9	135,3	6,2	136,3	6,3	135,8	6,3	
10	140,7	6,9	141,4	6,8	141,1	6,9	
11	147,1	7,8	146,7	6,5	146,9	7,1	
12	153,5	7,2	152,8	7,8	153,1	7,5	
13	159,1	6,4	160,5	8,8	159,8	7,6	
14	162,3	6,2	166,8	8,4	164,7	7,3	
15	163,7	5,9	172,8	7,5	168,5	6,7	
16	164,3	5,9	175,3	6,8	170,1	6,4	
17	164,7	5,8	178,0	6,4	171,7	6,1	
≥18	165,1	6,1	178,5	6,5	172,2	6,3	

4. Siatki wzrostu charakterystyczne dla chorych na achondroplazję zaczerpnięto z badania historii naturalnej *Hoover-Fong 2021*, bazującego na populacji 1 341 chorych na ACH z amerykańskiej bazy CLARITY. Średnia (zakres) wieku ostatniej obserwacji badanych wynosiła 13,0 (0,0 - 75,2) lat, a płeć żeńska stanowiła 48,5%. Populacja ta odpowiada chorym stosującym wyłącznie leczenie wspomagające (wosorytyd: n = 0), przy czym w analizie wykluczono dane po operacji wydłużenia kończyn (n = 17) oraz dane po rozpoczęciu leczenia hormonem wzrostu (n = 2), które mogłyby zaburzać naturalny przebieg choroby. W analizie wrażliwości wykorzystano dane dotyczące wzrostu australijskich dzieci z achondroplazją, zebrane w ramach SCHN (ang. *The Sydney Children's Hospitals Network* - sieć szpitali dziecięcych w Sydney) [Dane od Wnioskodawcy].
5. Założono równość średniej oraz mediany wzrostu w przypadku populacji ACH, analogicznie do punktu 2.
6. Znając średni wzrost μ (wiek, płeć) chorych na ACH wykorzystano dystrybuantę rozkładu normalnego:

$$CDF(x) = \frac{1}{2} \left[1 + erf \left(\frac{x - \mu}{\sigma\sqrt{2}} \right) \right]$$

x – wzrost; CDF – dystrybuanta (ang. cumulative density function); erf – funkcja błędu (ang. error function); μ – średni wzrost ACH w danym wieku, danej płci; σ – odchylenie standardowe wzrostu ACH w danym wieku, danej płci. Uwaga: Dystrybuanta reprezentuje kwantyl odpowiadający określonej wartości wzrostu.

i na podstawie podanego na siatce wzrostu dla 95. percentyla oszacowano, po przekształceniu, odchylenie standardowe wzrostu σ (wiek, płeć):

$$\sigma = \frac{(x - \mu)}{\sqrt{GAMMAINV(2 \cdot CDF(x) - 1; 0,5; 1)} \cdot \sqrt{2}}$$

σ – odchylenie standardowe wzrostu ACH w danym wieku, danej płci; x – wzrost odpowiadający 95. percentylowi na siatce wzrostu; μ – średni wzrost ACH w danym wieku, danej płci; CDF – dystrybuanta - równa 0,95 w przypadku podstawienia wzrostu dla 95. percentyla; GAMMAINV($x;0,5;1$) – funkcja odwrotna do funkcji błędu erf(x) w programie Microsoft Excel

7. Dla każdej wartości wieku i płci obliczono standardowy wynik wzrostu dla przeciętnego chorego na achondroplazję, tj. chorego, którego wzrost podąża za linią dla mediany (tj. 50. percentyla) siatki wzrostu dla achondroplazji. Standardowy wynik wzrostu (Z-score) określa o ile odchylen standardowych dany wzrost odbiega od średniej wartości w populacji ogólnej i obliczany jest następująco:

$$Z\text{-score}(x) = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

Z-score – standardowy wynik wzrostu; x – wzrost, odpowiadający medianie wzrostu dla ACH w danym wieku, danej płci; μ – średni wzrost w populacji ogólnej w danym wieku, danej płci, danej płci; σ – odchylenie standardowe wzrostu w populacji ogólnej w danym wieku, danej płci, danej płci.

Średnie wartości wzrostu dziewczynek i chłopców w populacji chorych na achondroplazję oraz odpowiadające im wartości standardowych wzrostu zaprezentowano w tabeli poniżej. Podobnie jak w przypadku populacji ogólnej, powyżej 18 roku życia założono niezmiennosc średniego wzrostu, zatem standardowy wynik wzrostu osiągnięty w wieku 18 roku życia pozostaje stały przez resztę życia chorego.

Tabela 4.
Średni wzrost i odpowiadający mu standardowy wynik wzrostu, dotyczący chorego podążającego linią mediany wzrostu na siatkach wzrostu dotyczących achondroplazji, na podstawie badania Hoover-Fong 2021

Wiek	Wzrost dziewczynek z ACH	Wzrost chłopców z ACH	Wzrost populacji ACH	Wzrost populacji ogólnej		Standardowy wynik wzrostu populacji ACH
	Średnia (cm)	Średnia (cm)	Średnia (cm)	Średnia (cm)	SD (cm)	
0	49,2	50,4	49,9	49,5	1,9	0,18
1	63,9	65,0	64,5	74,9	2,5	-4,21
2	71,5	72,6	72,1	86,8	3,1	-4,69
3	76,2	76,9	76,6	97,6	4,3	-4,92
4	80,7	81,4	81,1	104,3	4,6	-5,00
5	85,1	86,1	85,6	111,1	4,9	-5,18
6	89,4	90,8	90,1	117,7	5,5	-5,04
7	93,7	95,3	94,6	124,1	5,5	-5,33
8	97,8	99,4	98,6	130,0	5,9	-5,36
9	101,7	102,9	102,3	135,8	6,3	-5,34
10	105,6	106,2	105,9	141,1	6,9	-5,11
11	109,2	109,5	109,4	146,9	7,1	-5,26

Wiek	Wzrost dziewczynek z ACH	Wzrost chłopców z ACH	Wzrost populacji ACH	Wzrost populacji ogólnej		Standardowy wynik wzrostu populacji ACH
	Średnia (cm)	Średnia (cm)	Średnia (cm)	Średnia (cm)	SD (cm)	
12	112,6	113,3	113,0	153,1	7,5	-5,34
13	115,4	117,2	116,3	159,8	7,6	-5,73
14	117,6	121,2	119,5	164,7	7,3	-6,23
15	119,2	124,2	121,9	168,5	6,7	-6,95
16	120,1	126,2	123,3	170,1	6,4	-7,35
17	120,4	127,2	124,0	171,7	6,1	-7,80
≥18	120,4	127,4	124,1	172,2	6,3	-7,65

8. Uzyskane standardowe wyniki wzrostu dla achondroplazji wykorzystano w ramieniu BSC, w przypadku chorych, którzy nie doświadczyli operacji wydłużenia kończyn.

Wosorytyd

Dane z kluczowych badań klinicznych wykorzystano do oszacowania szybkości wzrostu (cm/rok), wzrostu (cm), a następnie standardowego wyniku wzrostu w ramieniu chorych leczonych wosorytydem.

Efekt leczenia wosorytydem w modelu zastosowano jako dodanie średniej różnicy w rocznej szybkości wzrostu (AGV, ang. annual growth velocity) między wosorytydem a placebo, oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów, w oparciu o kluczowe badania kliniczne (111-206, 111-208, 111-301 oraz badanie historii naturalnej) dotyczące chorych w różnych grupach wiekowych. W kontekście modelowania wzrost w kolejnych cyklach (latach) modelu zwiększany jest w przypadku stosowania wosorytydu o dodatkową (dodatnią) wartość, względem wartości przypisanej kohorcie BSC. W rezultacie chorzy leczeni wosorytydem osiągają wyższe wartości wzrostu oraz standardowego wyniku wzrostu.

Podejście to jest spójne z dowodami klinicznymi z badań klinicznych, w których uczestniczyli chorzy w grupach wiekowych od 6 do 24 miesięcy, od 24 do 60 miesięcy oraz 5-18 lat, a zatem jest to odpowiednia metoda ewaluacji efektu leczenia chorych w wieku, w którym wzrost i szybkość wzrostu może się zmieniać. Ponadto podejście to bezpośrednio wykorzystuje punkty końcowe badań klinicznych. Różnice w AGV między chorymi leczonymi wosorytydem a placebo przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Różnice w AGV między chorymi leczonymi wosorytydem a placebo w badaniach klinicznych

Wiek badanych	Badanie	Horyzont czasowy	Średnia (95% CI) różnica w AGV między WOS i PLC (cm/rok)	Źródło
od 5 do 18 lat	111-301	1 rok	1,57 (1,22; 1,93)	<i>Savarirayan 2020</i>
od 6 do 24 miesięcy	111-208 (WOS) oraz badanie historii naturalnej (PLC)	1 rok	██████████	<i>Dane od Wnioskodawcy (badanie 111-208, ██████████);</i> <i>Dane od Wnioskodawcy (badanie historii naturalnej)</i>
od 24 do 60 miesięcy			██████████	
od 6 do 24 miesięcy	111-206 (WOS) oraz badanie historii naturalnej (PLC)	1 rok	██████████	<i>Savarirayan 2023; Dane od Wnioskodawcy (badanie historii naturalnej)</i>
od 24 do 60 miesięcy			██████████	
od 6 do 24 miesięcy	111-206	1 rok	0,63 (-0,6; 1,87)	<i>Savarirayan 2023</i>
od 24 do 60 miesięcy			1,10 (0,13; 2,07)	

AGV dotyczący kohorty BSC oszacowano jako różnicę wzrostu modelowanej kohorty BSC w kolejnych latach, np. dla wieku 10 lat:

$$AGV_{BSC}(10 \text{ lat}) = \frac{h_{BSC}(11 \text{ lat}) - h_{BSC}(10 \text{ lat})}{1 \text{ rok}}$$

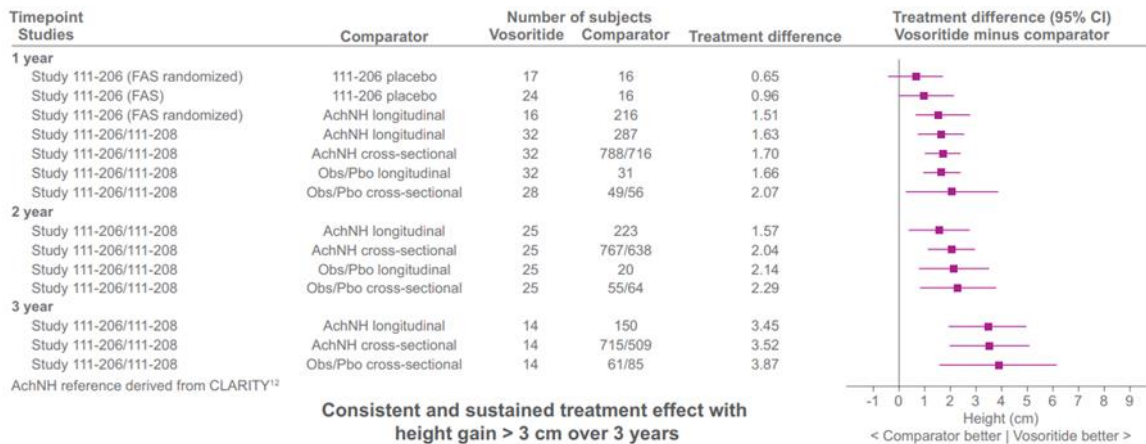
$h_{BSC}(\text{wiek})$ – wzrost modelowanej kohorty leczonej BSC w danym wieku, cm (Tabela 4., kolumna 4)

Natomiast w przypadku chorych leczonych wosorytydem AGV zwiększono, względem AGV_{BSC} , o ██████████ lub 1,57 cm/rok, w zależności od przedziału wiekowego chorego, zgodnie z wynikami badań klinicznych 111-208, 111-301 oraz badania historii naturalnej [*Savarirayan 2020; Dane od Wnioskodawcy*]. Założono, że zwiększenie to dotyczy chorych przyjmujących wosorytyd regularnie, natomiast w przypadku pominięcia części dawek w danym cyklu, zwiększenie AGV jest proporcjonalnie przeskalowane.

Na podstawie *Analizy klinicznej* na poniższych rysunkach przedstawiono wynik analizy porównawczej WOS z naturalnym przebiegiem choroby.

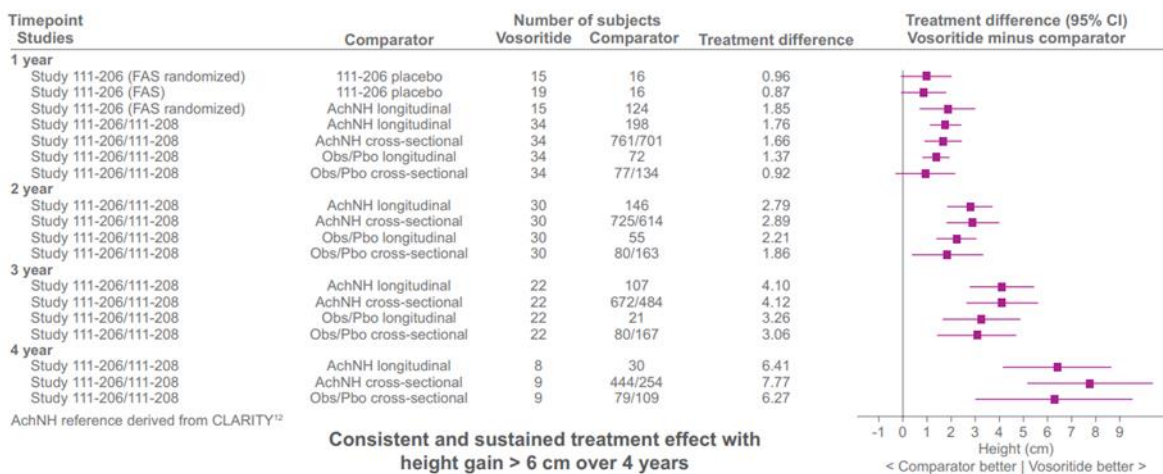
Rysunek 2.

Wpływ stosowania wosorytydu na wzrost chorych w wieku <2 lata – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniach 111-206/111-208 – forest plot



Rysunek 3.

Wpływ stosowania wosorytydu na wzrost chorych w wieku ≥2 do <5 lat – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniach 111-206/111-208 – forest plot



W analizie podstawowej dla grup wiekowych < 5 r.ż. wykorzystano badanie historii naturalnej jako dane odzwierciedlające AGV w kohorcie BSC, ze względu na to, że wyczerpująco opisują one przebieg wzrostu u osób nieleczonych oraz zostały retrospektywnie dobrane, aby zapewnić dobre dopasowanie charakterystyk pacjentów z porównywanego badania (111-208). Zastosowanie dwóch różnych źródeł danych w celu oszacowania różnicy $AGV_{WOS} - AGV_{BSC}$ dla grup wiekowych < 5 r.ż. może wiązać się z dodatkowymi ograniczeniami, natomiast wykorzystanie danych z historii naturalnej jako kontroli zewnętrznej, zostało dobrze wyartykułowane w wytycznych [CHMP 2006; US FDA 2019]. Wiąże się to z etycznymi rozważaniami dotyczącymi wstrzymania potencjalnie korzystnego leczenia u pacjentów w

ramieniu placebo długookresowych badań kontrolowanych, zwłaszcza gdy jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii interwencją ma kluczowe znaczenie w kontekście maksymalnego zysku terapeutycznego.

Wyniki AGV chorych w wieku <5 lat dotyczące porównania WOS vs BSC uzyskane wyłącznie z badania 111-206 (0,63 cm/rok w wieku <2 lat oraz 1,10 cm/rok w wieku ≥2 do <5 lat) testowano jako odrębny wariant analizy wrażliwości, ze względu na to, że porównanie to cechowało się znacznie mniejszą liczebnością populacji, względem badania historii naturalnej. W konsekwencji choć badanie 111-206 miało odpowiednią moc, aby wykazać istotność głównych wyników w całej badanej populacji, nie miało odpowiedniej mocy by uzyskać istotność statystyczną w poszczególnych kohortach. W badaniu tym zaobserwowano u pacjentów w wieku < 6 miesięcy zmniejszenie AGV z powodu wysoce zmiennego i szybko malejącego tempa wzrostu. W przypadku najmłodszych pacjentów niewielka różnica wieku może mieć duży wpływ na wyniki dot. wzrostu [Savarirayan 2023] co wiąże się z ograniczoną wiarygodnością wyników dla grupy w wieku < 6 miesięcy. Kolejnym ograniczeniem badania 111-206 jest to, że dokładny pomiar wzrostu/długości niemowląt, które nie są jeszcze w stanie wstać, może stanowić wyzwanie. Zadanie to jest tym trudniejsze ze względu na bardzo częste występowanie powikłań związanych z achondroplazją, w tym schorzeń kręgosłupa, które szczególnie ograniczały zdolność pracownika służby zdrowia do wykonywania dokładnych i powtarzalnych pomiarów, co w efekcie prowadziło do obserwowanej niejednorodności wyników. Należy jednak zauważyć, że wraz z wiekiem pacjentów i ich obserwacją w długoterminowym badaniu rozszerzonym, 111-208, ta niejednorodność danych znacznie się zmniejszyła.

Wyniki AGV chorych w wieku <5 lat dotyczące porównania kohorty WOS w badaniu 111-206 z odpowiednio retrospektywnie dobraną kohortą z badania historii naturalnej (■ cm/rok w wieku <2 lat oraz ■ cm/rok w wieku od 2 do <5 lat) testowano jako kolejny wariant w analizie wrażliwości. W wariancie tym różnicę $AGV_{WOS} - AGV_{BSC}$ określono na podstawie modelu ANCOVA, dla zmiany standardowego wyniku wzrostu w funkcji wieku, względem wartości początkowej. Model ten obejmuje stosowane leczenie, płeć, grupę wiekową, wyjściowy wiek i wyjściowy standardowy wyniku wzrostu. W przypadku kohorty AchNH uwzględniono również wyjściową wartość AGV a dopasowany kod identyfikacyjny został uwzględniony zamiast płci i wieku wyjściowego.

Ze względu na to, że w badaniach bezpośrednio porównujących WOS i BSC (111-301 i 111-206) wykazano ilościowo lepszy efekt wosorytydu u starszych chorych w porównaniu z

młodszy (efekt 1,57 cm/rok dla chorych ≥ 5 lat w badaniu 111-301 vs 1,10 cm/rok dla chorych ≥ 2 do < 5 lat w badaniu 111-206), w analizie wrażliwości testowano wariant stałej różnicy szybkości wzrostu między wosorytydem a BSC utrzymany w wieku ≥ 5 lat (■ cm/rok; na podstawie porównania badania 111-208 z badaniem historii naturalnej, dot. wieku ≥ 2 do < 5 lat).

W analizie wrażliwości testowano również wariant uwzględniający wnioski z badań randomizowanych, tj. lepszy efekt wosorytydu u starszych chorych w porównaniu z młodszymi. W wariacie tym przeskalowano efekt przypisany kohorcie ≥ 2 do < 5 lat (■ cm/rok) o uzyskany iloraz 1,57/1,10 efektu związanego z wiekiem (≥ 5 lat). W tym wariacie wartość $AGV_{WOS} - AGV_{BSC}$ dot. chorych w wieku ≥ 5 lat wynosi ■ cm/rok.

Uwzględnione w analizie podstawowej średnie wartości AGV dotyczące modelowanych kohort jak również średnie wartości AGV dotyczące populacji ogólnej przedstawiono w poniższej tabeli oraz w formie wykresu.

Tabela 6.
Modelowana roczna szybkość wzrostu chorych w porównywalnych ramionach leczenia oraz roczna szybkość wzrostu w populacji ogólnej (cm/rok)

Wiek	Populacja ogólna	Achondroplazja - BSC	$AGV_{WOS} - AGV_{BSC}$	Achondroplazja - WOS
0	25,39	14,63	■	■
1	11,87	7,58	■	■
2	10,83	4,48	■	■
3	6,65	4,53	■	■
4	6,85	4,56	■	■
5	6,60	4,49	■	■
6	6,35	4,42	■	■
7	5,90	4,08	■	■
8	5,84	3,69	■	■
9	5,24	3,60	■	■
10	5,82	3,49	■	■
11	6,24	3,54	■	■
12	6,71	3,39	■	■
13	4,84	3,12	■	■
14	3,83	2,39	■	■
15	1,61	1,47	■	■
16	1,62	0,68	■	■
17	0,45	0,09	■	■

Wiek	Populacja ogólna	Achondroplazja - BSC	AGV _{WOS} - AGV _{BSC}	Achondroplazja - WOS
≥18	0,00	0,00	0,00*	0,00

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Średnia różnica w AGV między WOS i PLC, równa [Redacted] cm/rok, może wydawać się bardzo mała, natomiast należy zwrócić uwagę na to, że skumulowany wpływ AGV na wzrost chorego w perspektywie kilkunastu lat prowadzi do znacznego zwiększenia ostatecznego wzrostu docelowego (wzrostu w wieku dorosłym), co będzie miało znaczący wpływ na funkcjonowanie chorego w dalszym życiu.

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


Zwiększenie rocznej szybkości wzrostu chorego powoduje zwiększenie standardowego wyniku wzrostu chorego, co wpływa na poprawę jakości życia (rozdział 5.4.1.) oraz częstość występowania zgonów, komplikacji i operacji wydłużenia kończyn (rozdział 5.3.), a także poprawę jakości życia opiekunów osób chorych (rozdział 5.4.5.), co omówiono w kolejnych rozdziałach. Należy jednak zauważyć, że powiązanie zwiększania AGV na efekt kliniczny obserwowany u chorych jest istotnym założeniem w kontekście wyników kosztów-użyteczności niniejszej analizy.

5.3. Prawdopodobieństwa zdarzeń uwzględnionych w modelu oraz śmiertelność

Zgon chorego jest jedynym zdarzeniem skutkującym przejściem do innego stanu zdrowia. W każdym cyklu horyzontu czasowego modelu chorym przypisuje się natomiast ryzyko konsekwencji związanych z chorobą, a ich wiek i wzrost są aktualizowane.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń uwzględnionych w modelu oraz prawdopodobieństwo przejścia chorych do stanu *zgon* modelowano na podstawie wzrostu chorego, zgodnie z dowodami przedstawionymi w badaniu klinicznym LIAISE [Maghnie 2023]. W modelowaniu wykorzystano również wyniki badania ankietowego (*Analiza problemu decyzyjnego*), dane z badań *Savarirayan 2020*, *Donaldson 2015*, *Song 2011*, *Trofimchuk 2024*, *Fano 2022*, *Hetch 1987*, *Wynn 2007*, *Hashmi 2018* i *Simmons 2014* oraz tablic trwania życia GUS [*Tablice trwania życia 2023*].

Dane z historii naturalnej achondroplazji wykorzystano do oszacowania wzrostu pacjenta, śmiertelności i ryzyka komplikacji w ramieniu BSC. Śmiertelność oraz prawdopodobieństwa komplikacji w ramieniu wosorytydu uzyskano poprzez zastosowanie zastępczych efektów leczenia do prawdopodobieństw zdarzeń w ramieniu BSC. Te zastępcze efekty leczenia opierają się na względnych wartościach standardowych wyników wzrostu chorych otrzymujących wosorytyd oraz BSC, obliczanych jako iloraz $Z\text{-score}(WOS) / Z\text{-score}(BSC)$.

Zastosowanie zastępczego efektu leczenia dla śmiertelności i powikłań jest konieczne, ponieważ czas trwania obserwacji w kluczowym badaniu klinicznym jest niewystarczający do oszacowania wpływu wosorytydu na śmiertelność i częstość komplikacji (dane są ograniczone ).

Podczas gdy dokładny związek między leczeniem a zmniejszeniem prawdopodobieństwa komplikacji i śmiertelności nie jest ustalony, przełożenie dodatkowego wzrostu na zmniejszone ryzyko śmiertelności i powikłań związanych z chorobą jest uważane za uzasadnione. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.1. Prawdopodobieństwa komplikacji

Najlepsze leczenie wspomagające

Prawdopodobieństwa komplikacji w ramieniu BSC modelu opierają się na częstości ich występowania w badaniu historii naturalnej achondroplazji LIAISE (ang. *Lifetime Impact of Achondroplasia Study in Europe* – europejskie badanie dożywotniego wpływu achondroplazji) [Maghnie 2023].

Wśród analizowanych komplikacji, których częstość w przypadku achondroplazji istotnie przewyższa częstość w populacji ogólnej, uwzględniono:

- zwężenie otworu wielkiego – dysproporcja pomiędzy otworem wielkim a objętością rdzenia kręgowego wpływa na nasilenie powikłań neurologicznych [Analiza problemu decyzyjnego; badanie ankietowe]. Niedawno opublikowane wytyczne (International Consensus Statement) zalecają operację dekompresyjną w leczeniu objawowego zwężenia otworu wielkiego związanego z uciskiem szyjno-czaszkowym [Savarirayan 2022]. Wszystkie niemowlęta chore na achondroplazję mają zwężony

[REDACTED]

[REDACTED]

otwór wielki [Pauli 2019], zatem operacja otworu wielkiego najczęściej dotyczy najmłodszych chorych na ACH;

- wodogłowie (wymagające implementacji bocznika) - większość pacjentów z achondroplazją ma makrocefalię (powiększoną głowę), natomiast najczęściej stopień powiększenia nie wymaga przetoczenia płynu mózgowo-rdzeniowego [Dennis 1961]. Wodogłowie jest ciężką postacią makrocefalii, w której nadmiar płynu mózgowo-rdzeniowego powoduje wzrost ciśnienia w czaszce [Steinbok 1989]. W ramach leczenia wodogłowia uwzględniono zabieg implementacji zastawki (bocznika), natomiast w analizie nie uwzględniano łagodniejszych przypadków wodogłowia, przy założeniu, że wodogłowie niewymagające przetoczenia nie ma znaczącego wpływu na jakość życia ani koszty;
- bezdech senny - obturacyjny bezdech senny jest spowodowany zwężeniem i niedrożnością górnych dróg oddechowych prowadzącym do ograniczenia przepływu powietrza w czasie snu [Pauli 2019], a nawet do zgonu chorego w czasie snu [Analiza problemu decyzyjnego; badanie ankietowe]. Najczęściej jest to problem najmłodszych chorych na achondroplazję. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają adenotonsillektomię (tj. wycięcie migdałków z adenoidektomią) jako leczenie pierwszego rzutu u dzieci z obturacyjnym bezdechem sennym [SPP 2002];
- stenoza kanału kręgowego – objawia się uciskaniem korzeni nerwowych, najczęściej w górnej części szyi i dolnej części pleców [Raja 2023]. Jest ustalonym powikłaniem achondroplazji, występującym u około jednej trzeciej pacjentów [Schkrohowsky 2007]. Ponieważ LIAISE nie zgłasza bezpośrednio częstości występowania laminektomii (dot. zwężenia kręgosłupa), a zgłaszana jest wyłącznie częstość występowania operacji korekcyjnych kręgosłupa, dane te wykorzystano jako wskaźnik zastępczy dla laminektomii. Założenie to wydaje się rozsądne, biorąc pod uwagę, że szacowana częstość tych operacji w dożywotnim horyzoncie czasowym w ramieniu BSC wynosi ok 38%, co jest zgodne z częstością zgłaszaną w *Schkrohowsky 2007*;
- kifoza - skrzywienie kręgosłupa, które jest stanem przejściowym występującym u większości niemowląt i ustępuje samoistnie po osiągnięciu umiejętności stania i chodzenia [Borkhuu 2009]. W przypadku części chorych na achondroplazję kifoza wymaga interwencji chirurgicznej, m.in. 5,4% pacjentów z achondroplazją w badaniu *Okenfuss 2020*;
- zniekształcenie szpotawe stawu kolanowego – znaczna koślawość kolan i podudzi dotyka od 33% do 50% dzieci chorych na achondroplazję, przy czym około 25% wymaga osteotomii kości piszczelowej, w celu zniwelowania występującej deformacji.

Najczęstszymi objawami klinicznymi zniekształcenia szpotawego stawu kolanowego są ból i samoograniczenie chodzenia [Pauli 2019];

- choroby sercowo-naczyniowe - zaobserwowano zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i zgonów związanych z chorobami serca u chorych na achondroplazję [Wynn 2007; Sukhavasi 2020]. Najprawdopodobniej może być to spowodowane skłonnością, występującej w przypadku osób niskiego wzrostu, do zatykania się węższych naczyń tętniczych z powodu miażdżycy. Mimo to powszechne zabiegi kardiologiczne mogą być bezpiecznie wykonywane u chorych na achondroplazję [Sukhavasi 2020];
- zapalenie ucha środkowego - dysfunkcja ucha środkowego jest spowodowana przez płyn pozostający w uchu środkowym, co zwiększa ryzyko zapalenia lub infekcji. Dysfunkcja ucha środkowego występuje u 50 - 70% chorych na achondroplazję, a u 50% spośród tych chorych wymaga wprowadzenia rurek wyrównujących ciśnienie, w ramach zabiegu tympanostomii [Pauli 2019];
- wada zgryzu - achondroplazja wiąże się z powikłaniami stomatologicznymi, dotyczącymi nieprawidłowego zgryzu, ze względu na obecność cech szczękowo-twarzowych, które mogą prowadzić do zaburzonego ukształtowania szczęki, czasami skutkując powstawaniem nieproporcjonalnie dużych zębów, niepozwalających na poprawne funkcjonowanie szczęki [Al-Saleem 2010].

Na podstawie publikacji *Fano 2022* (uwzględnionej w ramach walidacji zewnętrznej; rozdział 11.3.) oraz na bazie wypowiedzi polskich ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym [Analiza problemu decyzyjnego] wywnioskowano, że lista komplikacji medycznych, które mogłyby być rozważane w kontekście achondroplazji jest dłuższa i obejmuje również nieuwzględnione w badaniu LIAISE zaburzenia oddechowe (tj. duszności, ucisk na przeponę, infekcje dróg oddechowych). Konserwatywnie pominięto wpływ innych komplikacji, uznając, że terapia wosorytydem nie wpływa na zmniejszenie częstości ich występowania, ponieważ nie ma na to dowodów z badań klinicznych.

Ponadto część komplikacji, w szczególności tych psychospołecznych, może być trudna do uchwycenia w badaniach klinicznych inaczej niż pośrednio, poprzez instrumenty wykorzystywane do oceny jakości życia chorych. Zatem założono, że problemy psychospołeczne i depresja dotyczą różnych chorych na achondroplazję w różnym stopniu, przez co trudno jest oddzielić komponent wynikający z tych problemów z całkowitej wartości jakości życia, aby porównać go w zależności od ciężkości choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia uwzględnionych dziewięciu komplikacji, oszacowane dla różnych przedziałów wiekowych na podstawie analizy wyników badania LIAISE, w przeliczeniu na cykl. Dane jednostkowe, na podstawie których uzyskano poniższe wartości przedstawiono szczegółowo w arkuszu kalkulacyjnym załączonym do niniejszego raportu. Przy obliczaniu prawdopodobieństw komplikacji nie uwzględniano płci chorych - rozkład płci w badaniu LIAISE jest spójny z rozkładem uwzględnionym w niniejszej analizie.

Tabela 7.

Prawdopodobieństwa komplikacji w ramieniu BSC w zależności od wieku chorego oszacowane na podstawie badania LIAISE (na cykl)

Przedział wiekowy (lat)		Zwężenie otworu wielkiego	Wodogłowie	Bezdech senny	Stenoza kanału kręgowego	Kifoza	Zniekształcenie szpotawe stawu kolanowego	Choroba sercowo-naczyniowa	Zapalenie ucha środkowego	Wada zgryzu
		Operacja dekompresyjna	Implementacja bocznika	Adenotonsillotomia	Laminektomia	Spondyloledeza	Osteotomia	Hospitalizacja niewydolności krążenia	Tympanostomia	Operacja ortodontyczna
0	4	■	■	■	■	■	■	■	■	■
5	10	■	■	■	■	■	■	■	■	■
11	15	■	■	■	■	■	■	■	■	■
16	20	■	■	■	■	■	■	■	■	■
21	30	■	■	■	■	■	■	■	■	■
31	40	■	■	■	■	■	■	■	■	■
41	50	■	■	■	■	■	■	■	■	■
51	60	■	■	■	■	■	■	■	■	■
61	100	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Wosorytyd

Prawdopodobieństwa komplikacji w ramieniu wosorytydu przeskalowano, względem prawdopodobieństw dotyczących BSC, na podstawie ilorazu wartości standardowego wyniku wzrostu w danym cyklu. Standardowy wynik wzrostu powiązано z częstością komplikacji ze względu na brak dowodów klinicznych wskazujących na słusność zastosowania innego czynnika w tym celu. Zależność zastępcza wpływu standardowego wyniku wzrostu na częstość komplikacji wynika z założenia o łagodzeniu przebiegu choroby w przypadku chorego, którego wzrost zbliża się do wzrostu przeciętnego przedstawiciela populacji ogólnej w danym wieku, danej płci.

Ze względu na ograniczoną wiarygodność tego założenia, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym prawdopodobieństwa komplikacji w ramionach WOS i BSC jest jednakowa.

5.3.2. Prawdopodobieństwo operacji wydłużenia kończyn

Operacje wydłużenia kończyn nie powinny być traktowane jako bezpośredni komparator wosorytydu, ponieważ nie rozwiązują one podstawowych przyczyn achondroplazji, a jedynie pozwalają na polepszenie funkcjonalności chorego obciążonego tą chorobą. Uwzględnienie operacji wydłużenia kończyn, wykonywanych w przypadku niektórych chorych, wyłącznie jako składowej najlepszego leczenia wspomagającego wydaje się być odpowiednie w kontekście niniejszej analizy. Ponadto, operacje te nie są w ogóle wykonywane u młodszych chorych, a zdecydowana większość starszych chorych nie decyduje się na nie, co świadczy o tym, że operacje wydłużenia kończyn nie mogą być traktowane jako uniwersalny, wyodrębniony komparator w leczeniu achondroplazji.

Zatem operacje wydłużenia kończyn zostały uwzględnione w modelu jako zdarzenia, dotyczące uwzględnionych ramion leczenia, w ramach cyklu. Procedury te są przeprowadzane w celu poprawy jakości życia pacjentów z achondroplazją i zakłada się, że poprawiają funkcjonalność i jakość życia w modelu poprzez zwiększenie wzrostu chorego o ok. 7 cm (na zabieg). Jest to jednak bolesny i pracochłonny proces, który wymaga konieczności zwiększonego monitorowania chorego na przestrzeni kilku lat i wiąże się z dodatkowymi komplikacjami (poza komplikacjami związanymi ściśle z achondroplazją).

Najlepsze leczenie wspomagające

Częstości przeprowadzania operacji wydłużenia kończyn w badaniu historii naturalnej achondroplazji (LIAISE) przedstawiono w poniższej tabeli. Oszacowane na ich podstawie prawdopodobieństwa (na cykl) dotyczą w modelu ramienia BSC.

Tabela 8.
Oszacowanie prawdopodobieństw w cyklu operacji wydłużenia kończyn w ramieniu BSC na podstawie badania LIAISE

Przedział wiekowy (lat)	n	N	Średnia liczba operacji w przedziale wiekowym (n/N)	Średnia liczba operacji w cyklu	Prawdopodobieństwo operacji w cyklu
0-4	█	█	█	█	█
5-10	█	█	█	█	█
11-15	█	█	█	█	█
16-20	█	█	█	█	█

Tabela 9.
Oszacowanie cyklicznej liczby operacji wydłużenia kończyn w ramieniu BSC na podstawie badania ankietowego

Parametr	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Wykorzystana wartość
Średnia liczba operacji, dożywotnio, na pacjenta (dot. pacjenta, który doświadczył tych operacji)	█	█	█	█
Odsetek pacjentów chorych na achondroplazję, którzy doświadczyli tej operacji (w dożywotniej perspektywie)	█	█	█	█
Średnia liczba operacji, dożywotnio, na pacjenta (dot. wszystkich chorych na achondroplazję)				█
Liczba operacji wydłużenia kończyn █ (w cyklu)				█
Liczba operacji wydłużenia kończyn █ (w cyklu)				█
Liczba operacji wydłużenia kończyn █ (w cyklu)				█

Prawdopodobieństwa oszacowane wyłącznie na podstawie badania LIAISE (Tabela 8.) są █ niż te oszacowane na podstawie odpowiedzi ekspertów, co wynika z tego, że operacje wydłużenia kończyn nie są w Polsce stosowane tak często jak w innych państwach. Ponadto, część polskich chorych na achondroplazję, których nasady kości długich nie są zamknięte, może wyczekiwać na rozpoczęcie refundacji leku VOXZOGO®, co byłoby dla nich lepszą alternatywą w kontekście zwiększenia wzrostu, poprawy jakości życia i potencjalnego zmniejszenia ryzyka przyszłych komplikacji, więc prawdopodobnie wstrzymują się z podjęciem decyzji o operacyjnym wydłużaniu kończyn, co może nieznacznie wpływać na zwiększenie różnicy między częstością operacji wykonywanych w Polsce a częstością w innych krajach (np. w badaniu LIAISE). █

Ze względu na powyżej opisane niepewności [REDAKTOWANE] oraz opisane w literaturze duże różnice między wykorzystywaniem operacji wydłużenia kończyn w różnych krajach, w analizie wrażliwości testowano wariant maksymalnych częstości tych operacji (na podstawie badania LIAISE) oraz wariant, w którym założono brak jakichkolwiek operacji wydłużenia kończyn w obu ramionach leczenia - ramię BSC jest w tym scenariuszu wyłącznie leczeniem objawowym.

Wpływ operacji wydłużenia kończyn na wzrost chorych

Długoterminowy efekt kliniczny wynikający z przeprowadzenia operacji wydłużenia kończyny uwzględniono w niniejszej analizie w oparciu o badanie kliniczne *Donaldson 2015*. W badaniu tym na podstawie 30 operacji wydłużenia kończyn, przeprowadzonych u 10 chorych na achondroplazję, oszacowano, że średnie łączne wydłużenie kończyn chorego wynosi 21,55 cm, co odpowiada zwiększeniu wzrostu o 7,18 cm na zabieg. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach klinicznych. Średnie wydłużenie kończyny o 7,7 cm na zabieg uzyskano w badaniu *Song 2011*, w którym jednostronne (obustronne) wydłużenie kości piszczelowych przeprowadzono u 6 (12) pacjentów, przez średnio 8,2 miesięcy. Jednakże wśród włączonych do badania tylko 8 spośród 18 pacjentów chorowało na achondroplazję. Badanie *Trofimchuk 2024* dotyczyło natomiast porównania dwóch operacyjnych metod wydłużenia kończyn (wydłużenie ze stabilizatorem zewnętrznym vs opracowana przez autorów metoda kontroli rozproszenia) w kontekście wpływu na jakość życia. Średnie (SD) wydłużenie kończyny na zabieg wynosiło 8,5 (0,6) cm i trwało średnio (SD) przez 83,8 (3,7) dni. W przypadku kohorty kontrolnej (wydłużenie ze stabilizatorem zewnętrznym) średnie (SD) wydłużenie obliczono, na podstawie zamieszczonych danych jednostkowych, jako równe 6,6 (1,0) cm.

Zatem w każdym cyklu, w którym wystąpiło zdarzenie przeprowadzenia operacji wydłużenia kończyn, roczną szybkość wzrostu (AGV) w danym cyklu zwiększano względem wartości bazowej o 7,18 cm, związane z dodatkowym wzrostem wynikającym z przeprowadzonej operacji. Zwiększone jednorazowo AGV rzutuje następnie na zwiększony wzrost oraz zwiększony standardowy wynik wzrostu chorego w kolejnych cyklach horyzontu czasowego.

Częstość operacji wydłużenia kończyn w zależności od standardowego wyniku wzrostu

Ponieważ operacja wydłużenia kończyn przeprowadzana jest znacznie częściej u chorych na achondroplazję niż w populacji ogólnej, racjonalne wydaje się przeskalowanie prawdopodobieństwa podjęcia się tej operacji w zależności od ciężkości achondroplazji. W takim przypadku chorzy leczeni wosorytydem, którzy osiągają wyższe wyniki standardowego wyniku wzrostu, doświadczaliby proporcjonalnie mniejszej liczby takich operacji, podobnie jak w przypadku występowania komplikacji u tych chorych (rozdział 5.3.1.).

Jednakże, w porównaniu z występującymi spontanicznie komplikacjami lub wystąpieniem zgonu, decyzja o poddaniu się operacji wydłużenia kończyn nie jest zupełnie przypadkowym zdarzeniem i może, choć nie musi, być determinowana standardowym wynikiem wzrostu chorego. Mimo, że chorzy na achondroplazję poddają się takim operacjom statystycznie częściej niż przedstawiciele populacji ogólnej to nie odnaleziono dowodów wskazujących na taką zależność w obrębie chorych na achondroplazję o różnym nasileniu choroby, tj. różnej częstości u chorych na ACH z różnym standardowym wynikiem wzrostu.

Ponadto, ponieważ podczas pooperacyjnego stopniowego wydłużenia kończyny chory może doświadczać dyskomfortu i zwiększonego ryzyka występowania komplikacji, operacja ta związana jest z istotnym obniżeniem jakości życia w horyzoncie najbliższych miesięcy a nawet lat po zdecydowaniu się na wydłużenie kończyn. W konsekwencji rozważenie operacji wydłużenia kończyn wywołuje u chorych strach i niechęć do poddania się zabiegowi, nawet jeżeli w horyzoncie dożywotnym jest to opcja przynosząca najczęściej więcej korzyści niż niekorzyści (z tego względu wymagana jest dobrowolna decyzja chorego). W konsekwencji, niektórzy chorzy nigdy nie zdecydowaliby się na taki zabieg niezależnie od obecnego wzrostu i przedstawionych im potencjalnych korzyści z terapii.

Zatem, ze względu na możliwość własnego podjęcia decyzji o przeprowadzeniu operacji wydłużenia kończyn, w analizie podstawowej założono jednakowe prawdopodobieństwo poddania się tej operacji u wszystkich, nieleczonych wosorytydem, chorych na achondroplazję w danym wieku, niezależnie od standardowego wyniku wzrostu (Tabela 8.).

Wosorytyd

Niezależność operacji wydłużenia kończyn od stosowania wosorytydu potwierdzają wyniki badań klinicznych

Zbieżne rezultaty uzyskano również w globalnym, zmodyfikowanym panelu Delphi, w którym 17 klinicystów i chirurgów ortopedycznych oceniali wybrane stwierdzenia dotyczące rozważania stosowania wosorytydu po operacji wydłużania kończyn w skali od 1 do 10 [Boero 2024]. Wynik ≥ 7 został określony jako zgoda, a ≤ 4 jako brak zgody. W poniższej tabeli podsumowano najważniejsze wnioski z panelu Delphi dotyczące tego zagadnienia.

Tabela 10.

Średni wiek zamknięcia nasad kości długich oszacowany na podstawie badania ankietowego opisanego w Boero 2024

Stwierdzenie	Poziom zgody, średnia (SD)	Zakres odpowiedzi	% Zgody
W przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli już operacyjne wydłużanie kończyn, dodanie wosorytydu należy rozważyć, gdy:			
Pacjent rozpoczął operacyjne wydłużanie kończyn przed zatwierdzeniem wosorytydu w swoim kraju a chce wypróbować podejście niechirurgiczne	8,47 (1,64)	5-10	87%
W przypadku pacjentów, którzy rozpoczęli już operacyjne wydłużanie kończyn, rozważania dotyczące czasu rozpoczęcia terapii wosorytydem powinny obejmować:			
To, że wosorytyd można rozpocząć u pacjentów poddawanych już operacji wydłużania kończyn	7,53 (2,53)	3-10	67%
To, że wosorytyd można dodać na dowolnym etapie procesu wydłużania kończyny	6,93 (3,03)	1-10	60%

Większość ekspertów biorących udział w panelu Delphi potwierdza, że operacje wydłużenia kończyn nie wpływają na podejmowanie terapii wosorytydem, zatem w analizie podstawowej przyjęto, że w ramieniu WOS prawdopodobieństwo operacji wydłużenia kończyn jest takie samo jak w ramieniu BSC. Warto zaznaczyć, że *Program lekowy* nie nakłada na pacjentów stosujących wosorytyd ograniczeń dotyczących wykonywania operacji wydłużenia kończyn, zatem wariant przyjęty w analizie podstawowej wydaje się być najbardziej prawdopodobny.

Ze względu na to, że część ekspertów w panelu Delphi nie zgadza się z przeprowadzaniem operacji wydłużenia kończyn w okresie stosowania wosorytydu, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym chorzy leczeni w danym cyklu wosorytydem nie mogą doświadczyć operacji wydłużenia kończyn w tym cyklu.

■ Natomiast w przypadku dyskontynuacji wosorytydu (tj. dyskwalifikacji z *Programu lekowego*, niezależnie od przyczyny) w kolejnych cyklach prawdopodobieństwo tych operacji przyjęto jako równe prawdopodobieństwu w ramieniu BSC, zgodnie z wnioskami opisanymi w poprzedniej sekcji oraz zgodnie z analizą podstawową.

Prawdopodobieństwo powikłań pooperacyjnych

W modelu konserwatywnie nie uwzględniono długoterminowych niepożądanych powikłań związanych z poddaniem się operacjom wydłużenia kończyn, takich jak artroza, przedwczesne zrastanie się kości, odchylenie osiowe, neurapraksja (utrata funkcji motorycznych i czuciowych) oraz zwichnięcie stawu [Marwan 2020], ze względu na względnie niezbyt duże częstości ich występowania i niewielki wpływ na wyniki analizy.

5.3.3. Czas trwania terapii wosorytydem

W ramach czasu terapii wosorytydem uwzględniano łączną liczbę przyjętych dawek leku przez chorego. Na wartość tę wpływa wyjściowy wiek chorych (Tabela 1.), wiek zakończenia terapii, roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji (przedwczesne zakończenie terapii) oraz *compliance*, zdefiniowany jako odsetek niepominiętych dawek spośród dawek zaplanowanych. Parametry te wpływają na koszty leczenia, a także na roczną szybkość wzrostu, a w konsekwencji na obserwowany efekt zdrowotny, częstość komplikacji i śmiertelność chorych.

Compliance

Compliance równe 100% zakłada, że każdy chory stosujący terapię wosorytydem przyjmowałby codziennie 1 dawkę leku, zgodnie z zalecanym dawkowaniem (rozdział 6.1.1.). Jednakże, w związku z obserwowanym w badaniu 111-301 opuszczaniem dawek na poziomie 1,2%, *compliance* stosowania leku przyjęto jako równy 98,8% [Savarirayan 2020]. W modelu ekonomicznym efekt kliniczny, wyrażony w inkrementalnej rocznej szybkości wzrostu (AGV) w ramieniu wosorytydu względem BSC, jest w każdym cyklu przypisany chorym proporcjonalnie do trwałości terapii w danym cyklu, zatem przy uwzględnionej zgodności 98,8% modelowani chorzy będą osiągać nieco niższy wzrost niż chorzy, którzy nie pominieliby żadnej dawki w trakcie leczenia.

Planowe zakończenie terapii

W przypadku chorych niedoświadczających przedwczesnej dyskontynuacji terapia wosorytydem powinna zakończyć się w momencie zatrzymania wzrostu chorych, ze względu na brak możliwości dalszego czerpania korzyści ze zwiększonej szybkości wzrostu, względem braku leczenia.

Zgodnie z kryteriami wyłączenia z *Programu lekowego*⁵, *ChPL VOXZOGO*® oraz metodyki badań klinicznych, potwierdzenie braku potencjału dalszego wzrostu definiowanego przez tempo wzrastania < 1,5 cm/rok i zamknięcia nasad kości długich, stwierdzone przez lekarza prowadzącego lub Zespół Koordynujący, jest kryterium decydującym o wyłączeniu chorego z *Programu lekowego*. Wiek, w którym dochodzi do zamknięcia nasad kości długich jest jednak różny u różnych pacjentów. [REDACTED]

[REDACTED] Uwzględnienie wieku kostnego nie mogłoby jednak zostać wykorzystane w modelu ekonomicznym, opierającym się o czas (wiek) rzeczywisty, zatem należy uznać, że [REDACTED]

Dodatkowy zapis dotyczący *szybkości wzrostu < 1,5 cm/rok* nie powinien wpływać na decyzję o dyskontynuacji, gdyż chorzy po zamknięciu nasad kości długich rosną znacznie wolniej niż *1,5 cm/rok*, co można zaobserwować analizując tablice wzrostu chorych na achondroplazję, obliczając różnicę średniego wzrostu dla wieku np. 16 i 17 lat [Tabela 4.; wiersz 2, 3 i 4]. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego* decyzja o przedłużeniu leczenia jest podejmowana, po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. W związku z powyższym należy zauważyć, że chorzy będą przerywali planowe leczenie średnio nieco później (maksymalnie kilka miesięcy później) niż w momencie zamknięcia nasad kości długich, co może stanowić ograniczenie w dokładnym oszacowaniu średniego wieku planowego zakończenia terapii w modelowanym ramieniu WOS. W ramach kryteriów wyłączenia z *Programu lekowego* uwzględniono również zapis: *leczenie prowadzi się maksymalnie do osiągnięcia wieku kostnego 16 lat przez dziewczęta albo 18 lat przez chłopców*, [REDACTED]

⁵ Pozostałe kryteria wyłączenia z *Programu lekowego* zostały również uwzględnione w analizie i opisane w niniejszym rozdziale w sekcji *Dyskontynuacja*.

Konkludując, decyzja o wyłączeniu chorego z *Programu lekowego* realnie opiera się na zapisie dotyczącym *zamknięciu nasad kości długich*.

Na podstawie wyników badania ankietowego w modelu ekonomicznym zastosowano uproszczone podejście zakładające, że u wszystkich pacjentów dochodzi do zamknięcia nasad kości długich. W analizie wrażliwości testowano arbitralnie wiek o 1 mniejszy/większy niż oszacowana średnia

Tabela 11.
Średni wiek zamknięcia nasad kości długich oszacowany na podstawie badania ankietowego

Średni wiek, w którym następuje zamknięcie nasad kości długich	Ekspert 1	Ekspert 2	Ekspert 3	Wykorzystana wartość
U chłopców				
U dziewcząt				
Udział płci żeńskiej w modelu				47,1%
Średni wiek zamknięcia nasad kości długich, ważony rozkładem płci				
Średni wiek zamknięcia nasad kości długich (zaokrąglony do pełnego cyklu)				

Dyskontynuacja

W niniejszej analizie założono, że chory może przerwać leczenie wosorytydem, a tym samym zostać wyłączony z *Programu lekowego*, przed osiągnięciem wieku zamknięcia nasad kości długich. Dotyczy to m.in. sytuacji wymienionych w kryteriach wyłączenia z *Programu lekowego*:

- ⊕ wystąpienie działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- ⊕ wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- ⊕ wystąpienie zagrażającej życiu albo nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- ⊕ obecność poważnych wrodzonych anomalii lub chorób współistniejących, które w ocenie lekarza kwalifikującego do leczenia lub Zespołu Koordynacyjnego, mogą uniemożliwić poprawę stanu zdrowia świadczeniobiorcy;
- ⊕ okres ciąży lub karmienia piersią. [Program lekowy].

Decyzja o przedłużeniu leczenia jest podejmowana, po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii.

Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia uwzględniono w modelu na poziomie [redacted] na podstawie danych uzyskanych w badaniu 111-302 [Dane od Wnioskodawcy], w którym kohorty PLC/WOS (n = 61; chorzy przyjmujący placebo przez 52 tygodnie przed rozpoczęciem badania 111-302, a następnie wosorytyd w okresie badania 111-302) i WOS/WOS (n = 58; chorzy kontynuujący wosorytyd po 52-tygodniach stosowania go przed rozpoczęciem badania 111-302) były obserwowane przez 5 lat. Na podstawie liczby chorych obserwowanych w kolejnych 26-tygodniowych okresach w obu kohortach oszacowano, że średni czas stosowania wosorytydu w badaniu 111-302 wynosił ok. [redacted] tygodnie w kohorcie PLC/WOS oraz ok. [redacted] tygodnie w kohorcie WOS/WOS (średnio [redacted] tygodnie dla obu kohort). Z uzyskanych danych wynika, że po okresie średnio [redacted] tygodni [redacted] na 119 pacjentów przerwało leczenie, co odpowiada rocznemu odsetkowi dyskontynuacji wynoszącemu [redacted]

[redacted] Ostatecznie obliczono, że po okresie średnio [redacted] tygodni [redacted] na 119 pacjentów przerwało leczenie, z przyczyn innych niż zamknięcie nasad kości długich, co odpowiada rocznemu odsetkowi przedwczesnego przerwania leczenia wynoszącemu [redacted].

Maksymalne roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia uwzględniono, w ramach analizy wrażliwości na poziomie [redacted] na podstawie początkowych 5 lat obserwacji kohorty WOS w badaniu 111-205. Z uzyskanych danych wynika, że po okresie średnio [redacted] miesięcy [redacted] na 30 pacjentów przedwcześnie przerwało leczenie, co odpowiada rocznemu odsetkowi przedwczesnego przerwania leczenia wynoszącemu [redacted]

[redacted] Ponadto, w odnalezionych badaniach klinicznych nie odnotowano związanych z leczeniem ciężkich działań

niepożądanych, które prowadziłyby do przedwczesnego przerwania leczenia [Analiza kliniczna].

W analizie wrażliwości testowano również wariant zerowej dyskontynuacji, a więc wariant, w którym wszyscy chorzy kończą leczenie dopiero w momencie zamknięcia nasad kości długich.

W niniejszej analizie nie naliczono dodatkowego prawdopodobieństwa dyskontynuacji ze względu na potencjalne zdecydowanie się chorego na operację wydłużenia kończyn ze względu na to, że [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Ponadto, przeprowadzenie operacji wydłużenia kończyn nie wyklucza możliwości stosowania wosorytydu (rozdział 5.3.2.).

Po przerwaniu leczenia chorzy osiągają *compliance* na poziomie 0%, zatem szybkość wzrostu chorego w kolejnych cyklach po dyskontynuacji jest taka sama jak w przypadku kohorty BSC.

5.3.4. Śmiertelność

Śmiertelność chorych na achondroplazję modelowano biorąc pod uwagę śmiertelność właściwą dla populacji ogólnej (zależną od wieku i płci), mnożnik zwiększonej śmiertelności ze względu na przebieg choroby (zależny od wieku) oraz standardowy wynik wzrostu chorego (rozdział 5.2.).

Śmiertelność podstawowa

Wskaźniki śmiertelności w populacji ogólnej, uzależnione od płci i wieku, obliczono na podstawie tablic trwania życia GUS [*Tablice trwania życia 2023*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Po osiągnięciu przez chorego wieku 101 lat założono śmiertelność podstawową równą 100%, co związane jest z brakiem danych dotyczących śmiertelności populacji ogólnej w wieku powyżej 100 lat. Ponadto, odsetek populacji ogólnej, który dożywa wieku 101 lat, uzyskany na podstawie danych GUS, wynosi mniej niż 1%, a po uwzględnieniu zwiększonej śmiertelności dotyczącej chorych na achondroplazję, mniej niż 0,01%.

Śmiertelność ACH - BSC

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano 4 badania dotyczące standaryzowanych wskaźników śmiertelności (SMR) u dzieci i/lub dorosłych z achondroplazją, tj. *Hetch 1987*,

Wynn 2007, Hashmi 2018 i Simmons 2014. Podsumowanie wyników tych badań, wraz z metodą standaryzacji, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Odnalezione standardowe współczynniki śmiertelności dotyczące achondroplazji

Publikacja	Okres badania (lata)	Badana grupa wiekowa chorych na ACH	SMR (95% CI)	Standaryzacja – populacja, rok
Hetch 1987	1960 - 1994	Od urodzenia do 75+ lat	2,27 (1,7; 3,0)	USA, 1975
			2,36 (1,8; 3,0)	USA, 2000
Wynn 2007	1985 - 2003	Od urodzenia do 75+ lat	1,94 (1,6; 2,4)	USA, 2000
	1960 - 2003		2,05 (1,8; 2,4)	USA, 2000
Hashmi 2018	1986 - 2014	Od urodzenia do 24 lat	1,81 (0,9; 3,2)	USA, 1975
			2,27 (1,2; 3,9)	USA, 1995
			3,27 (1,7; 5,7)	USA, 2010
Simmons 2014	1996 - 2005	Niemowlęta	2,58 (0,7; 6,6)	USA, 1975
			6,02 (1,6; 15,4)	USA, 2005

Na podstawie powyższych badań uznano za uzasadnione oczekiwanie podwyższonej śmiertelności u pacjentów z achondroplazją w porównaniu z populacją ogólną. Ponadto, rozsądne wydaje się założenie dodatkowo podwyższonej śmiertelności w okresie niemowlęcym, najczęściej przypisywanej zwężeniu otworu wielkiego, u chorych urodzonych z achondroplazją.

Z powyższych danych wynika również, że SMR dotyczący achondroplazji jest wyższy w przypadku aktualniejszych badań oraz badań opierających się na aktualniejszej standaryzacji.

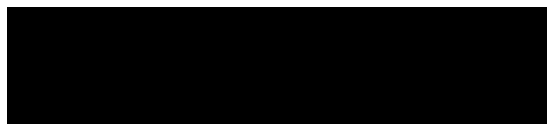
Na podstawie danych przedstawionych przez Australijskie Biuro Statystyczne, chorym na achondroplazję przypisano SMR na poziomie 2,0.

Na podstawie powyższych dowodów w modelu wykorzystano SMR równy 6,0 w przypadku chorych na achondroplazję w okresie niemowlęcym (tj. w pierwszym roku życia), zgodnie z Simmons 2014, oraz SMR wynoszący 2,0 w okresie od 1 roku życia do śmierci, zgodnie z Hetch 1987, Wynn 2007 i Hashmi 2018.

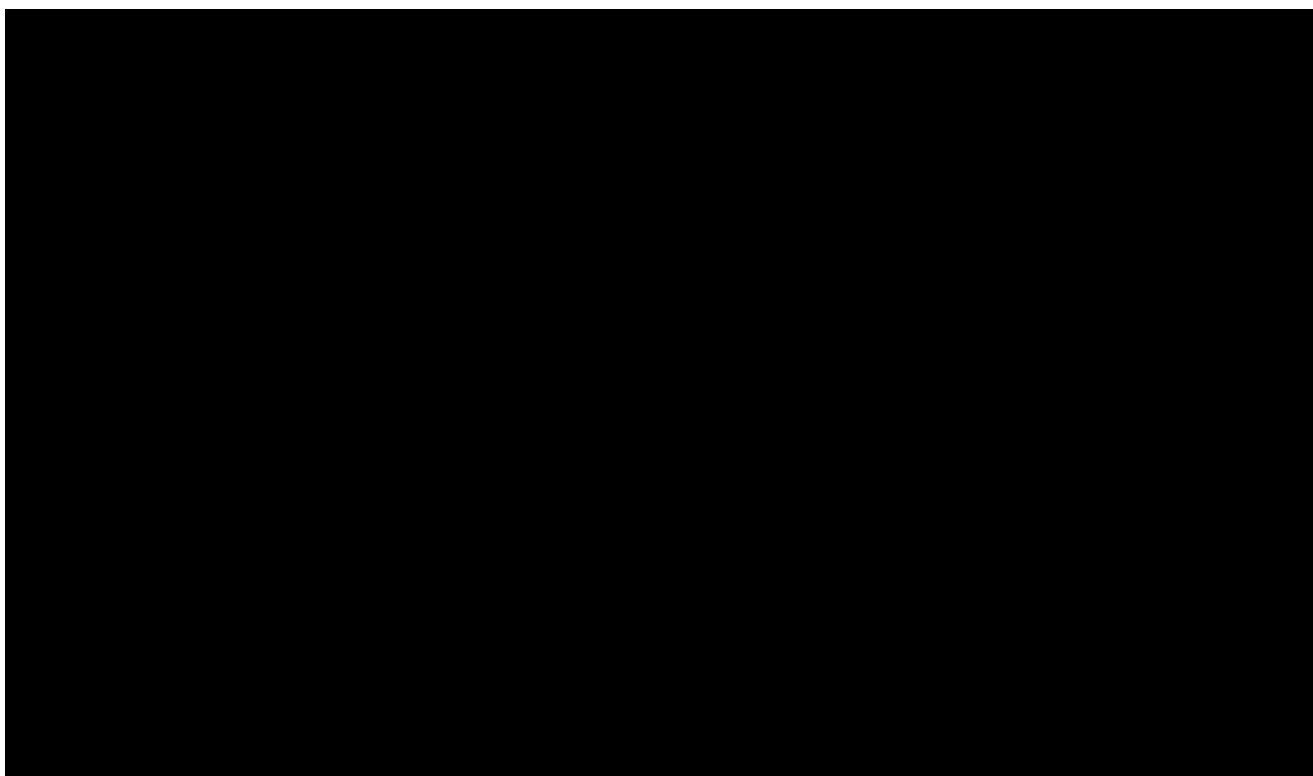
Ryzyko przejścia chorego do stanu *zgon* w danym wieku chorego, zastosowane w ramieniu BSC, jest obliczane jako iloczyn ryzyka dotyczącego populacji ogólnej oraz wartości SMR dla ACH w tym wieku.

Śmiertelność ACH – WOS

Wartość standardowego wskaźnika śmiertelności w ramieniu wosorytydu oszacowano, względem wskaźnika dotyczącego BSC, zgodnie z poniższym wzorem:



Zgodnie z powyższym wzorem w przypadku braku efektu leczenia iloraz standardowych wyników wzrostu byłby równy 1, a zatem $SMR_{WOS} = SMR_{BSC}$, natomiast w przypadku zrównania wzrostu z populacją ogólną iloraz standardowych wyników wzrostu jest równy 0, a zatem $SMR_{WOS} = 1$, co oznacza śmiertelność równą śmiertelności populacji ogólnej. W ogólności śmiertelność WOS jest większa niż śmiertelność populacji ogólnej, lecz mniejsza niż śmiertelność BSC – przeżycie chorych w analizie podstawowej modelu ekonomicznego przedstawiono na rysunku poniżej. Na rysunku zaznaczono również odsetek chorych na aktywnej terapii wosorytydem (rozdział 5.3.3.).



Standardowy wynik wzrostu powiązано ze śmiertelnością ze względu na brak dowodów klinicznych wskazujących na słuszność zastosowania innego czynnika w tym celu. Zależność zastępcza wpływu standardowego wyniku wzrostu na śmiertelność wynika z założenia o łagodzeniu konsekwencji choroby w przypadku chorego, którego wzrost zbliża się do wzrostu przeciętnego przedstawiciela populacji ogólnej w danym wieku, danej płci.

Ze względu na ograniczoną wiarygodność tego założenia, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym śmiertelność w ramieniu WOS jest taka sama jak w ramieniu BSC.

5.4. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT [*Wytyczne AOTMiT*] oraz NICE [*NICE technology appraisals*] skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Jakość życia charakterystyczna dla achondroplazji

Z kluczowego badania 111-301 uzyskano wyniki QoL mierzone kilkoma różnymi kwestionariuszami, w tym PedsQL, QoLISSY i WeeFIM. Zgodnie z oxfordzką bazą danych dotyczącą mapowania jakości życia Health Economics Research Centre (HERC), dostępne jest badanie dotyczące mapowania wyników PedsQL na wartości użyteczności EQ-5D [Khan 2014] (nie dostępne są natomiast badania dotyczące mapowania dla kwestionariuszy QoLISSY ani WeeFIM). Mapowanie to umożliwiłoby oszacowanie wartości jakości życia na podstawie danych PedsQL z badania 111-301. Jednak badanie 111-301 nie miało mocy

statystycznej do wykrywania różnic w wynikach QoL, gdyż nie był to pierwszo- ani drugorzędny wynik badania. Ponadto badanie 111-301 jest ograniczone do 12-miesięcznego okresu randomizacji i nawet gdyby jego moc statystyczna była wystarczająca, prawdopodobnie nie uchwyciłoby długoterminowego wpływu leczenia wosorytydem. W związku z tym nie uznano żadnych danych QoL z badania 111-301 za odpowiednie do oszacowania wartości jakości życia.

Przeprowadzono również przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia (opisany szczegółowo w rozdziale 15.1.). W przeglądzie tym odnaleziono wyłącznie jedno badanie, które mierzyło jakość życia chorych na achondroplazję za pomocą kwestionariuszy EQ-5D: *Maghnie 2023*. Natomiast wyniki zamieszczone w kategorii EQ-5D cechują się niską rozdzielczością - podano wyłącznie wartość 1 miejsca po przecinku, np. 0,7 dla wszystkich chorych na ACH; zatem względny błąd zaokrąglenia wynosi ponad 5%, co uznano za nieakceptowalne w kontekście wartości jakości życia. Ponadto, wyniki te były bardzo słabo skorelowane z osiąganym przez chorych standardowym wynikiem wzrostu. Wątek ten rozwinięto w rozdziale poświęconym ograniczeniom niniejszej analizy (rozdział 12.).

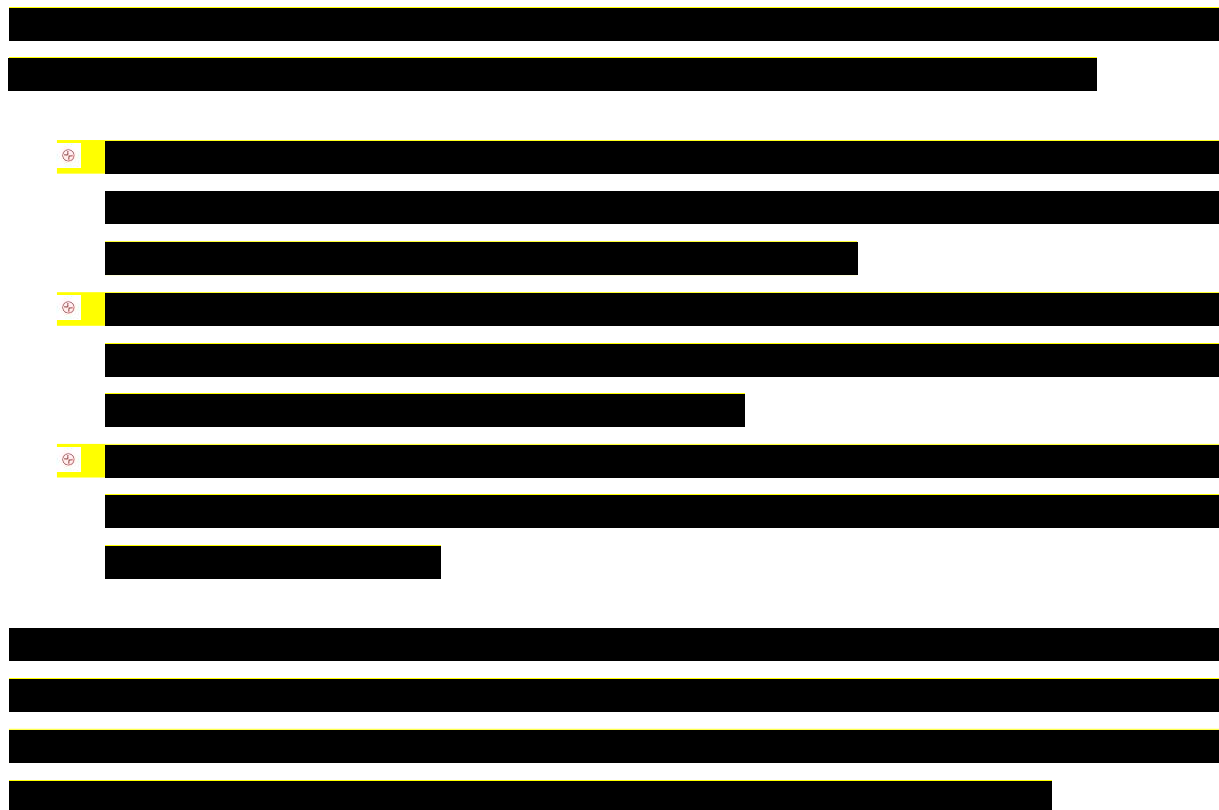
Ze względu na brak odpowiednich danych QoL z badań klinicznych oraz z badań dotyczących achondroplazji, odnalezionych na podstawie przeglądu systematycznego, wartości jakości życia odpowiednie do wykorzystania w modelu ekonomicznym pochodzą z opublikowanej literatury spoza przeglądu systematycznego.

5.4.1. Jakość życia związana ze standardowym wynikiem wzrostu

Ponieważ struktura modelu zakłada istnienie wyłącznie jednego żywego stanu zdrowia wartości jakości życia w opracowanym modelu ekonomicznym nie powinny być przypisywane poszczególnym, dyskretnym stanom zdrowia. Wartości QoL zastosowano zatem jako zmienna ciągła, w zależności od standardowego wyniku wzrostu chorego (rozdział 5.2.).

Zastosowanie jakości życia jako parametru ciągłego jest uważane za właściwe w tym przypadku, ponieważ opiera się na wzroście, który jest również parametrem ciągłym. Podejście to pozwala również uniknąć zmienności związanej z grupowaniem pacjentów do stanów zdrowia na podstawie przedziałów standardowego wyniku wzrostu - w takim przypadku niewielka zmiana wzrostu może spowodować znaczną zmianę jakości życia (tj. przejście między stanami zdrowia) lub nie mieć żadnego wpływu. W związku z powyższym jakość życia

niektórych modelowanych chorych (tj. chorych, którzy większość życia spędziliby blisko granicy zmiany stanu zdrowia) byłaby niedoszacowana lub przeszacowana.



Na podstawie przeprowadzonej analizy konwergencji (rozdział 11.2.) wywnioskowano, że w przypadku modelowania jakości życia w chorobach związanych z niskorosłością chorych najczęściej wykorzystywanym badaniem jest badanie *Christensen 2007*. W publikacji tej zbadano, za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, wpływ standardowego wyniku wzrostu na jakość życia ogólnej populacji dorosłych (18 – 60 lat) w Wielkiej Brytanii. Do ankietyzacji włączono 14 836 osób, z pośród których 14 416 uwzględniono w analizie QoL. Średni (SD) wiek badanych wynosił 49,1 (17,9) lat, 55,5% stanowiła płeć żeńska, a średnia jakość życia uzyskana w badaniu wynosiła 0,86 (średnia dla płci męskiej wyższa o 0,02 niż dla płci żeńskiej). Ponadto zaobserwowano wyższe niż średnia wartości jakości życia u młodszych badanych (18 – 25 lat) a niższe niż średnia u starszych badanych (50 – 60 lat).

Wnioski te są zgodne z najbardziej wiarygodnymi wynikami dotyczącymi polskiej populacji ogólnej (*Golicki 2021*), które posumowano w poniższej tabeli.

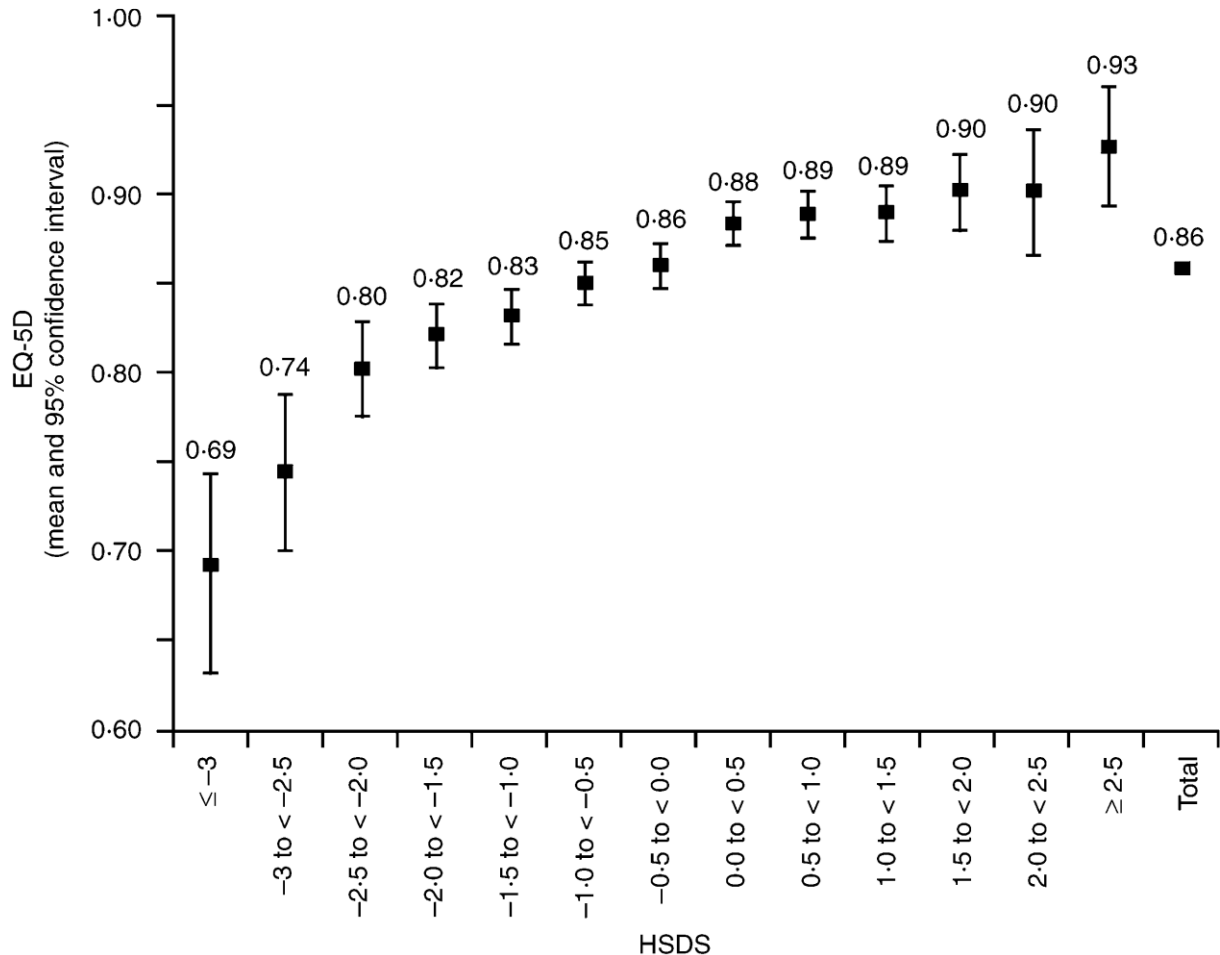
Tabela 13.
Porównanie jakości życia polskiej i brytyjskiej populacji ogólnej

QoL polskiej populacji ogólnej (Golicki 2021)			QoL brytyjskiej populacji ogólnej (Christensen 2007)		
Grupa wiekowa	Średnia (SE), kobiety	Średnia (SE), mężczyźni	Grupa wiekowa	Średnia, kobiety	Średnia, mężczyźni
18 - 24	0,981 (0,003)	0,985 (0,002)	18 - 25	0,93	0,95
45 - 54	0,924 (0,009)	0,947 (0,007)	40 - 50	0,82	0,86
55 - 64	0,908 (0,006)	0,890 (0,008)			
Ogólnie	0,913 (0,003)	0,932 (0,003)	Ogólnie	0,85	0,87

Zauważono natomiast istotnie niższe wartości życia w przypadku brytyjskiej populacji, względem wartości polskich (o ok. 5 - 10%), co może sugerować, że jakość życia (oraz w konsekwencji całkowita liczba lat życia skorygowanych jakością) uwzględniona na podstawie badania *Christensen 2007* jest niedoszacowana. Wykorzystanie tego badania jest natomiast podejściem konserwatywnym.

Standardowe wyniki wzrostu w badaniu *Christensen 2007* grupowano w przedziałach co 0,5. Z badania wynika rosnąca zależność wartości jakości życia i standardowego wyniku wzrostu, a więc bardziej ujemny standardowy wynik wzrostu oznacza większe obniżenie jakości życia, względem przeciętnego wzrostu (zerowy standardowy wynik wzrostu). Wyniki badania *Christensen 2007* przedstawiono na poniższym wykresie.

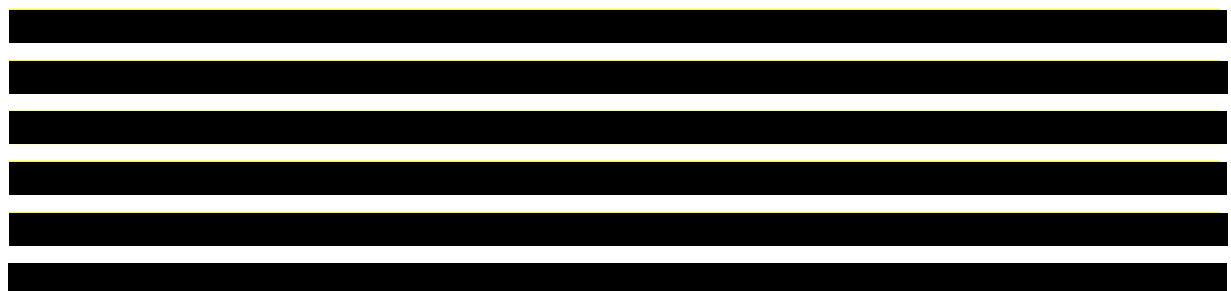
Rysunek 8.
Zależność jakości życia od standardowego wyniku wzrostu* uzyskana w badaniu Christensen 2007



*HSDS (ang. *height standard deviation scores*) – standardowy wynik wzrostu

W celu określenia wartości jakości życia dla dowolnej wartości standardowego wyniku wzrostu bazowano na podejściu zastosowanym w analizie ekonomicznej *Christensen 2010*, polegającym na interpolacji z wykorzystaniem punktów środkowych uwzględnionych zakresów standardowych wyników wzrostu (rozdzielczość przyjęto jako 0,01).

Zastosowano jednak 2 zasadnicze zmiany, względem modelowania *Christensen 2010*.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

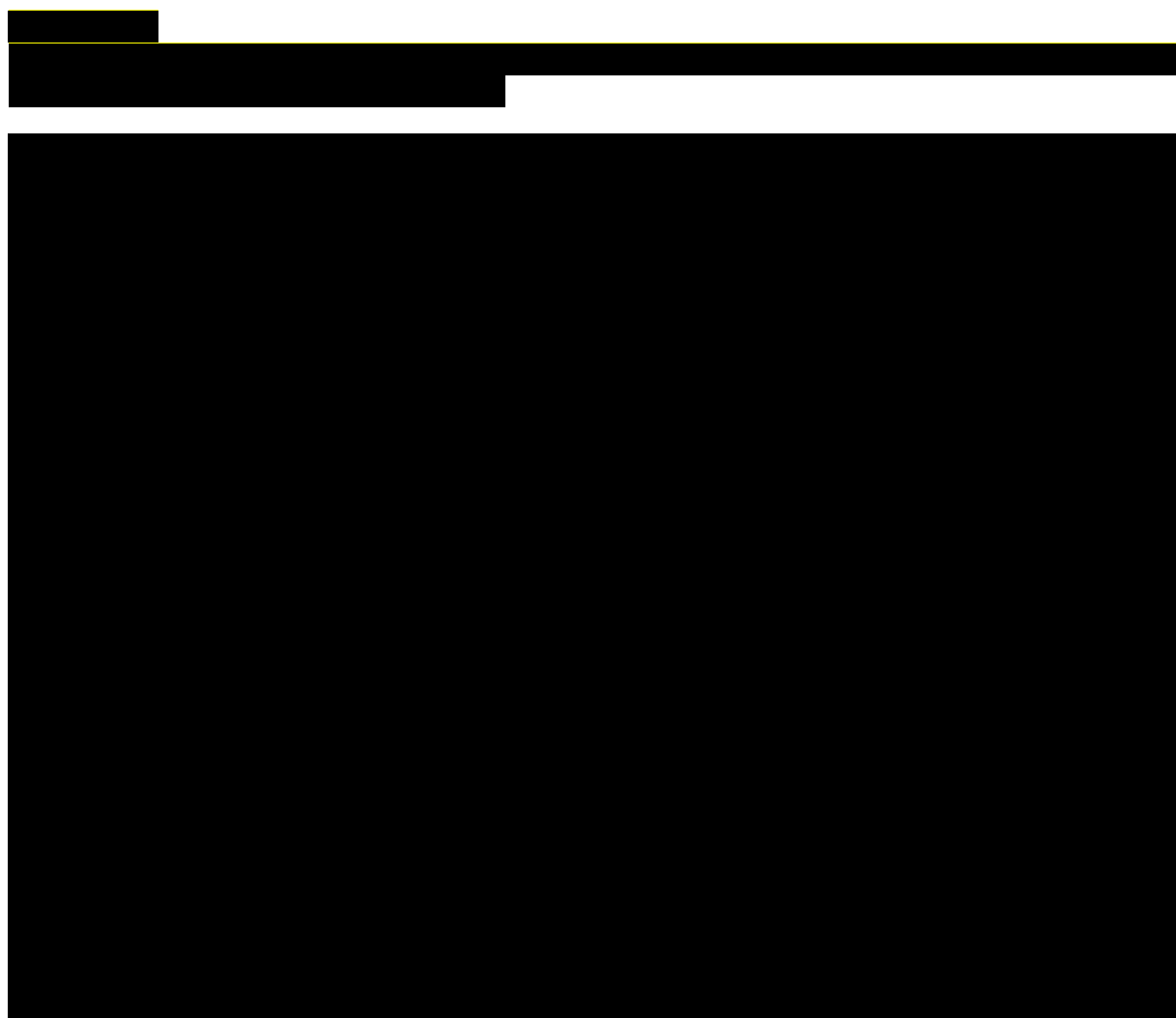
[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, ze względu na to, że w badaniu *Christensen 2007* grupą badaną była populacja ogólna, w analizie wrażliwości przetestowano kolejny wariant, uwzględniający badanie *Maghnie 2023* jako źródło danych jakości życia. Inne opublikowane badania dotyczące achondroplazji nie dostarczają wystarczających informacji dotyczących wzrostu (lub standardowego wyniku wzrostu) chorych, by móc na ich podstawie wyznaczyć zależność jakości życia od standardowego wyniku wzrostu; co jest warunkiem koniecznym w przypadku konstrukcji omawianego modelu ekonomicznego. Wykonany scenariusz bazuje na najprostszej regresji liniowej, tj. opierającej się na dwóch, jedyne możliwości do określenia,

punktach: $QoL(Z\text{-score} = 0) = 0,9$ dla populacji ogólnej i $QoL(-5,6) = 0,7$ dla chorych na achondroplazję w badaniu *Maghnie 2023* (Tabela 33.). Scenariusz ten wiąże się z licznymi ograniczeniami, które wskazano w rozdziale 12.

Uwzględnione dopasowania przedstawiono na poniższym rysunku.



Istotnym ograniczeniem związanym z modelowaniem wartości jakości życia w oparciu o badanie *Christensen 2007* jest brak bezpośredniego związku jakości życia osób (z populacji ogólnej) o niskim wzroście z jakością życia chorych na achondroplazję, ponieważ badanie to nie zostało przeprowadzone w populacji osób z achondroplazją, ani nawet w populacji osób o niskim wzroście. Nie podano również liczebności populacji dotyczących wybranych przedziałów standardowego wyniku wzrostu, lecz wyłącznie całkowitą liczbę uwzględnionych badanych ($n = 14\ 416$). Uznając rozkład wzrostu za normalny (co wydaje się być uzasadnione, z uwagi na losowy dobór badanych) można jedynie szacować, na podstawie dystrybuanty

rozkładu normalnego, że w zakresach Z-score ≤ -3 ; od -3 do -2,5; od -2,5 do -2 itd. teoretycznie uwzględniono kolejno ok. 8; 35 i 133 osób. Należy również zauważyć, że instrument EQ-5D może nie być tak czuły na wpływ standardowego wyniku wzrostu na jakość życia w porównaniu z innymi instrumentami QoL, takimi jak QoLISSY, które wykazały najwyższą korelację pomiędzy wartościami jakości życia a standardowym wynikiem wzrostu w analizie badania LIAISE [Maghnie 2023]. Ponadto badanie DCETTO wykazało obecność paradoksu niepełnosprawności wśród osób z achondroplazją, co sugeruje, że wpływ achondroplazji może być niedoszacowany w porównaniu z istniejącymi zestawami wartości populacji ogólnej dla EQ-5D-5L [Dane od Wnioskodawcy].

Mimo to, uznano, że badanie *Christensen 2007* stanowi najbardziej odpowiednie źródło wartości jakości życia do oszacowania wpływu leczenia wosorytydem na jakość życia chorych na achondroplazję co jest zgodne z innymi opublikowanymi ocenami ekonomicznymi w populacjach o niskim wzroście, m.in. *Christensen 2010* i *Takeda 2010* (rozdział 11.2.).

5.4.2. Jakość życia związana z komplikacjami

Opisane w poprzednim rozdziale modelowanie jakości życia dotyczy chorych, u których w danym cyklu nie występują żadne komplikacje, tj. częstość komplikacji jest porównywalna z częstością występującą w populacji ogólnej, na której bazuje wykorzystane badanie *Christensen 2007*.

W modelu uwzględniono kilka komplikacji związanych z achondroplazją, których częstość jest eskalowana w przypadku chorych o niskim wzroście. Jak wyszczególniono w rozdziale 5.3.1., w każdym cyklu przypisano chorym prawdopodobieństwo wystąpienia komplikacji, które poza naliczanymi kosztami wiążą się również z okresowym obniżeniem jakości życia.

Warto zaznaczyć, że w modelu zastosowano uproszczone podejście polegające na tym, że konsekwencje zdarzeń takich jak komplikacje lub operacja wydłużenia kończyn uwzględniono wyłącznie w cyklu, w którym wystąpiły. Nie modelowano zatem oddzielnie długofalowych konsekwencji związanych z wystąpieniem tych zdarzeń, lecz wszystkie konsekwencje skumulowano w jednym cyklu. Ponadto, roczna długość cyklu jest w przypadku wielu komplikacji wystarczająca długa, aby podejście to było nieróżniące, względem bardziej skomplikowanego podejścia zakładającego konsekwencje zdrowotne dotyczące osobno w 1, 2, 3 itd. cyklu po wystąpieniu zdarzenia.

W celu zapewnienia wewnętrznej spójności uznano za właściwe uwzględnienie obniżenia jakości życia związanego z komplikacjami wyłącznie z jednego źródła danych. Chociaż ogranicza to zakres potencjalnych źródeł, publikacja *Sullivan 2011* została zidentyfikowana jako najlepszy dostępny zbiór danych. W publikacji tej przedstawiono wartości obniżenia jakości życia, mierzonego za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, dla 135 procedur medycznych określonych kodami ICD-9 i 100 chorób określonych kodami CCC (ang. *complex chronic conditions* – złożone choroby przewlekłe), co uznano za odpowiednie do zastosowania w niniejszej analizie. W badaniu *Sullivan 2011* zastosowano preferencje brytyjskie do odpowiedzi w kwestionariuszach EQ-5D z amerykańskiego badania panelowego dotyczącego wydatków medycznych. W celu kontroli kowariancji wykorzystano metodę najmniejszych kwadratów, metodę Tobit oraz metodę minimalizacji sum bezwzględnych rezyduów.

Z publikacji *Sullivan 2011* uzyskano wartości obniżenia jakości życia dla kodów ICD-9 bezpośrednio związanych z kilkoma powikłaniami w modelu, w tym ICD-9 723 dla *stenozy kanału kręgowego* i *zwężenia otworu wielkiego*, ICD-9 331 dla *wodogłowia*, ICD-9 737 dla *kifozy*, ICD-9 429 dla *chorób sercowo-naczyniowych* i ICD-9 524 dla *wad zgryzu*.

Powikłaniom, dla których nie odnaleziono wartości obniżenia jakości życia w ramach procedur ICD-9, przypisano wartość opartą na innym, najbardziej odpowiednim, kodzie ICD-9 lub kodzie klasyfikacji choroby CCC, tj. w przypadku: bezdechu sennego ICD-9 519 dla *innych chorób układu oddechowego*; zapalenia ucha środkowego CCC 094 dla *innych zaburzeń uszu i narządów zmysłów*; zniekształcenia szpotawego stawu kolanowego CCC 212 dla *innych chorób kości i deformacji mięśniowo-szkieletowych*.

Podsumowanie obniżeń jakości życia zastosowanych do uwzględnionych komplikacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Jednorazowe obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem wybranych komplikacji

Komplikacja	Kod ICD-9 lub CCC przypisany zdarzeniu	Obniżenie jakości życia dot. kodu ICD-9 lub CCC wg <i>Sullivan 2011</i>
Zwężenie otworu wielkiego	ICD-9 723 - inne choroby odcinka szyjnego	-0,0572
Wodogłowie	ICD-9 331 - inne zwyrodnienia mózgu	-0,2166
Bezdech senny	ICD-9 519 – inne choroby układu oddechowego	-0,0372
Stenoza kanału kręgowego	ICD-9 723 - inne choroby odcinka szyjnego	-0,0572
Kifoza	ICD-9 737 - skrzywienie kręgosłupa	-0,0809

Komplikacja	Kod ICD-9 lub CCC przypisany zdarzeniu	Obniżenie jakości życia dot. kodu ICD-9 lub CCC wg Sullivan 2011
Zniekształcenie szpotawego stawu kolanowego	CCC 212 - innych choroby kości i deformacji mięśniowo-szkieletowych	-0,023
Choroba sercowo-naczyniowa	ICD-9 429 - Źle zdefiniowane opisy i powikłania chorób serca	-0,0868
Zapalenie ucha środkowego	CCC 094 - inne zaburzenia uszu i narządów zmysłów	-0,0103
Wada zgryzu	ICD-9 524 - anomalie zębowo-twarzowe, w tym wady zgryzu	-0,0474

Jakość życia związana z komplikacjami jest naliczana w modelu jako strata QALY w danym cyklu, tj. w przypadku wystąpienia komplikacji naliczane w danym cyklu QALY, które wynika z wzrostu chorego, zostało pomniejszone o wartość określoną przez *Sullivan 2011*. Ponieważ długość cyklu wynosi dokładnie rok, obniżenie jakości życia w danym cyklu, np. o 0,1, jest jednoznaczne z odjęciem tej wartości od całkowitej liczby lat życia skorygowanych jakością dla danej kohorty.

Podejście to prawdopodobnie zaniża (choć w przypadku niektórych komplikacji może też zawyżać) całkowity wpływ tych powikłań na jakość życia chorych, ponieważ jest to współmierne do zastosowania zalecanych kosztów dla jednego roku. Jest to jednak podejście konserwatywne, korzystne dla ramienia BSC, ponieważ częstość występowania powikłań jest wyższa w ramieniu BSC modelu, w którym standardowy wynik wzrostu jest niższy niż w ramieniu WOS.

5.4.3. Jakość życia związana z operacją wydłużenia kończyn

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia achondroplazji (rozdział 15.1.), poza wynikami dotyczącymi chorych w stanie zdrowia zależnym od standardowego wyniku wzrostu, odnaleziono również wyniki dotyczące zmiany jakości życia w trakcie wydłużenia kończyn oraz w dłuższym okresie po wydłużeniu kończyny, względem stanu sprzed operacji.

Zgodnie z odnalezionymi dowodami podczas, najczęściej kilkumiesięcznego, procesu wydłużenia kończyn jakość życia chorych obniżyła się, natomiast po zakończeniu tego procesu jakość życia chorych przewyższała jakość życia sprzed operacji (Tabela 33.), co jest spójne z założeniem, że wyższy standardowy wynik wzrostu (osiągany m.in. właśnie dzięki operacjom wydłużenia kończyn) wpływa korzystnie na jakość życia chorych na achondroplazję.

Badanie *Hafez 2022*, jako jedyne spośród badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykorzystywało instrumenty EQ-5D, zatem wartości dotyczące obniżenia jakości w okresie wydłużenia kończyn oszacowano w oparciu o to badanie. Badanie to nie dotyczyło jednak populacji achondroplazji, lecz wszystkich dzieci w wieku 9 – 17 lat poddawanych osteogenezie dystrykcyjnej dolnej kończyny. W badaniu porównano wartości jakości życia po 1 miesiącu, 3 miesiącach i 9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u 34 dzieci, w tym 16 poddanych wydłużenia lub korekcji kończyn⁶ za pomocą magnetycznych gwoździ oraz 18 poddawanych standardowej technice Ilizarowa ze stabilizacją zewnętrzną.

W badaniu wykazano znacznie wyższe wartości jakości życia u chorych stosujących metodę gwoździ magnetycznych. Wyniki te wynikają najprawdopodobniej z mniejszego ryzyka infekcji, mniejszych problemów z poruszaniem się m.in. ze względu na brak stelaża zewnętrznego, osiągnięcia większej samodzielności oraz lepszej tolerancji bólowej przy obciążeniu kończyny. Jednakże ta metoda nie jest w Polsce refundowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia [Wałęjko 2023]. Ze względu na standardowe postępowanie kliniczne w Polsce, w niniejszej analizie wykorzystano wyłącznie wyniki jakości życia dotyczące metody stabilizacji zewnętrznej.

Średnie (SD) wyniki EQ-5D-Y po 1, 3 i 9 miesiącach w badaniu *Hafez 2022* wynosiły 0,08 (0,46), 0,30 (0,45) oraz 0,54 (0,44) dla kohorty techniki Ilizarowa ze stabilizacją zewnętrzną. Duże wartości odchyłek standardowych świadczą o dużych różnicach w niedogodnościach chorych, co może świadczyć o dużym znaczeniu poprawnie wykonanego zabiegu operacyjnego i jego rzutowaniu na kolejne miesiące terapii wydłużenia kończyn. Przy założeniu, że jakość życia na początku badania po operacji była taka sama jak po 1 miesiącu (0,08) oraz że dzieci odzyskały pełne zdrowie (1,00) po 12 miesiącach oszacowano, że średnia jakość w cyklu, w którym dochodzi do operacji wydłużenia kończyny (pierwszego dnia cyklu) wynosi 0,479. Zatem obniżenie jakości życia w tym cyklu oszacowano jako równe -0,521 i przypisano je do wystąpienia operacji wydłużenia kończyn w danym cyklu. Uznano, że 12 miesięcy jest dobrym estymatorem długości procesu wydłużenia kończyny, co potwierdzają badania kliniczne [Song 2011, Trofimchuk 2024, Donaldson 2015]. Krótsze lub dłuższe terapie wiązałyby się z nieco mniejszym lub nieco większym jednorazowym obniżeniem jakości życia w modelu.

⁶ Korekcja długości kończyny dotyczy pacjentów, których długość kończyn różni się o co najmniej 2 cm

W niniejszej analizie uznano, że jakość życia związana ze zwiększeniem standardowego wyniku wzrostu (rozdział 5.4.1.) dostatecznie dobrze estymuje zwiększenia jakości życia w dalszym horyzoncie czasowym po zakończeniu procesu wydłużenia kończyn, ponieważ jednorazowa operacja wydłużenia kończyn zwiększa wzrost chorego o ok. 7 cm, a więc standardowy wynik wzrostu o od 1 do 1,5, a w efekcie wartość jakości życia o od 0,08 do 0,13 (w zależności od standardowego wyniku wzrostu przed operacją), co rzutuje na dodatkowych 0,08 - 0,13 QALY za każdy rok życia po operacji.

5.4.4. Jakość życia związana ze stosowaniem wosorytydu

W oparciu o dowody przedstawione w *Analizie klinicznej*, wosorytyd jest dobrze tolerowany w porównaniu z BSC. Jedyne zaobserwowane różnice były związane ze sposobem podawania (reakcje w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia) i miały na ogół łagodne nasilenie. Nie odnotowano jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, związanych ze stosowaniem wosorytydu, reakcji nadwrażliwości związanych z leczeniem ani nagłych, ciężkich reakcji alergicznych. Biorąc pod uwagę tolerowany profil bezpieczeństwa wosorytydu, nie modelowano obniżenia ani podwyższenia jakości życia chorych wyłącznie ze względu na przyjmowanie leku.



5.4.5. Jakość życia opiekuna

W oparciu o wyniki badania *Kuhlthau 2010*, w modelu uwzględniono dodatkowo obciążenie jednego opiekuna, podczas gdy chory na achondroplazję jest w wieku dziecięcym. W badaniu porównano wyniki kwestionariuszy EQ-5D-3L wypełnionych przez 15 972 rodziców dzieci z lub bez ograniczeń aktywności. Analiza wieloczynnikowa, uwzględniająca różnice w charakterystyce dziecka i rodzica, oszacowała średnie (95% CI) obniżenie jakości życia jako równe 0,07 (0,03; 0,10) w przypadku, gdy aktywność dziecka jest ograniczona, co zostało przypisane do kohorty najlepszego leczenia wspomagającego. W zależności od poprawy wyniku zdrowotnego obciążenie opiekuna powinno być zmniejszone. W kohorcie WOS

obniżenie jakości życia opiekuna przeskalowano, względem kohorty BSC, w zależności od ilorazu wartości standardowego wyniku wzrostu w danym cyklu. Standardowy wynik wzrostu powiązано z jakością życia opiekuna ze względu na brak dowodów klinicznych wskazujących na słuszność zastosowania innego czynnika w tym celu.

W przypadku osiągnięcia przez chorego pełnoletności lub zgonu chorego nie uwzględniano dalszego obniżenia jakości życia opiekuna.

5.5. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 101-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zależnym od początkowego wieku chorego - po osiągnięciu przez chorego wieku 101 lat założono śmiertelność równą 100% (rozdział 5.3.4.).

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie, w którym dochodzi do zamknięcia nasad kości długich (wiek ok. ■■■ lat; rozdział 5.3.3.) lub z innej przyczyny dyskwalifikacji z *Programu lekowego*, to jednak stosowanie wosorytydu w okresie, w którym nasady kości długich nie są jeszcze zamknięte, prowadzi do osiągnięcia przez chorego wyższego wzrostu docelowego w wieku dorosłym, a więc zmniejszenia różnicy wzrostu względem średniego wzrostu dorosłych w populacji ogólnej. Wiąże się to z istotnym wpływem na całe życie chorego, w kontekście m.in. zmagania się z komplikacjami występującymi zdecydowanie częściej u osób z niskim wzrostem (rozdział 5.3.1.) oraz zmniejszenia ryzyka przedwczesnego zgonu.

Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty. Zastosowanie horyzontu

czasowego innego niż dożywotni musi wiązać się z niedoszacowaniem efektów zdrowotnych, jak również niedoszacowaniem kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego oraz pacjenta.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza Wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego.

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Implikuje to niewłaściwość przyjęcia horyzontu czasowego krótszego niż dożywotni.

5.6. Dyskontowanie

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

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

Jednakże warto zaznaczyć, że terapia wosorytydem charakteryzuje się wysokimi kosztami początkowymi, natomiast korzyści kliniczne nie są, w kontraście do kosztów, naliczane przez model ekonomiczny prawie wyłącznie na początku horyzontu czasowego, lecz rozkładają się na całe życie chorego. W związku z powyższym w kontekście niniejszej analizy przetestowano dodatkowo 3 alternatywne warianty stóp dyskontowych:

- ⊗ 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- ⊗ 0% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych oraz

-
- ⊕ 5% dla kosztów i 1,75% dla wyników zdrowotnych.
-

6. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków;
- koszty leczenia komplikacji;
- koszty operacji wydłużenia kończyn.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty kwalifikacji do *Programu lekowego*, koszty rehabilitacji oraz koszty pośrednie uznano za nieróżniące. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 15.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie
Koszty przepisania i podania leków	Rozdział 6.2.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie
Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz kwalifikacji do Programu lekowego	<p>W praktyce klinicznej oczekuje się, że pacjenci będą monitorowani i oceniani regularnie, głównie w celu sprawdzenia masy ciała, wzrostu i rozwoju fizycznego. [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] Z tego powodu ta kategoria kosztowa nie została uwzględniona w modelu. Ponadto koszty wizyt i badań monitorujących są w przypadku leczenia achondroplazji dużo niższe niż koszty leków, więc nawet w przypadku dużych różnic w częstotliwości monitorowania, wynik niniejszej analizy nie powinien ulec zmianie, co potwierdzają wyniki dla minimalnych/maksymalnych kosztów komplikacji w analizie wrażliwości (rozdział 9.1.)</p>
Koszty rehabilitacji	<p>[redacted]</p> <p>[redacted] Jednakże uznano, że rehabilitacja jest niezbędna w przypadku wszystkich chorych, a więc potencjalne zmniejszenie ciężkości choroby nie powinno mieć wpływu na rezygnację z tej formy terapii. Zatem konserwatywnie uznano tę kategorię kosztową za nieróżniącą pomiędzy ramionami leczenia</p>
Koszty pośrednie	<p>Koszty pośrednie (obniżenie produktywności, zwiększone koszty bieżącej opieki i chorego) zostały uwzględnione w modelu dostarczonej przez Wnioskodawcę [Dane od Wnioskodawcy], jako modelowane zależnie od standardowego wyniku wzrostu. Konserwatywnie założono nieuwzględnianie tej kategorii kosztowej, również w perspektywie społecznej</p>

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z publikacji *Maghnie 2023* (badanie LIAISE), zapisów *Programu lekowego* oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [Analiza problemu decyzyjnego].

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [Zarządzenie leczenie szpitalne]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ za 2024 rok*.

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.


6.1.1. Dawkowanie leków


Wosorytyd


Zgodnie z dawkowaniem określonym w *ChPL VOXZOGO®*, zalecana dawka wosorytydu w leczeniu achondroplazji wynosi od 15 do 30 µg/kg masy ciała na dobę, przy czym większa dawka (na kg masy ciała) dotyczy najmłodszych chorych. Proponowany schemat dawkowania wosorytydu zakłada zużycie 1 fiołki leku VOXZOGO® na dobę o różnej objętości, w zależności od masy ciała chorego. Szczegóły tego schematu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Dobowe dawkowanie wosorytydu uwzględnione w analizie podstawowej

Masa ciała (kg)	Dawka wosorytydu (mg)	Wosorytyd 0,4 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań): 0,5 ml stężenie: 0,8 mg/ml	Wosorytyd 0,56 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań): 0,7 ml stężenie: 0,8 mg/ml	Wosorytyd 1,20 mg rozpuszczalnik (woda do wstrzykiwań): 0,6 ml stężenie: 2 mg/ml
4	0,12	0,15 ml	n/d	n/d
5	0,16	0,20 ml	n/d	n/d
6-7	0,20	0,25 ml	n/d	n/d
8-11	0,24	0,30 ml	n/d	n/d
12-16	0,28	n/d	0,35 ml	n/d
17-21	0,32	n/d	0,40 ml	n/d
22-32	0,40	n/d	0,50 ml	n/d
33-43	0,50	n/d	n/d	0,25 ml
44-59	0,60	n/d	n/d	0,30 ml
60-89	0,70	n/d	n/d	0,35 ml
≥ 90	0,80	n/d	n/d	0,40 ml

Obecnie część chorych na achondroplazję w wieku co najmniej 2 lat, których nasady kości długich nie są zamknięte, stosuje lek VOXZOGO® w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). 





Dawkowanie to było również stosowane w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*; w kluczowym badaniu 111-301 pacjenci otrzymywali wosorytyd w dawce 15,0 µg/kg masy ciała na dobę.

Ponieważ podawanie wosorytydu zalecane jest w postaci codziennego wstrzyknięcia (*ChPL VOXZOGO®*), w pełni zgodny pacjent otrzymałby szacunkowo 365,25 dawek (fiołek) rocznie. Jednakże, w związku z obserwowanym, również w badaniach klinicznych,

opuszczaniem dawek, w rocznym cyklu chory zużyje mniej fiolek leku. W analizie podstawowej przyjęto wskaźnik zgodności stosowania leku równy 98,8%, zgodnie z wynikami badania 111-301. W horyzoncie badania, o średniej długości 353 dni, pominięto średnio (SD) 4,4 (7,0) dawki [Savarirayan 2020].

Najlepsze leczenie wspomagające

W ramach leczenia wspomagającego nie uwzględniano stosowania jakichkolwiek leków.

6.1.2. Ceny leków

Wosorytyd

Obecnie część chorych korzysta z leku VOXZOGO® w ramach RDTL. W niniejszej analizie nie rozważano natomiast finansowania wosorytydu w ramach tego programu, zatem potencjalne fluktuacje cen leku VOXZOGO® sprowadzanego do Polski w ramach programu RDTL nie mają wpływu na wyniki analizy kosztów.

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w *Programie lekowym* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Ze względu na to, że dawkowanie leku VOXZOGO® zależne jest od masy ciała chorych, we wniosku refundacyjnym lek ten zaproponowany został w formie 3 prezentacji, różniących się ilością substancji czynnej we fiolece i stężeniu: 0,4 mg (0,8 mg/ml); 0,56 mg (0,8 mg/ml) oraz 1,2 mg (2 mg/ml). Każde opakowanie leku VOXZOGO® zawiera 10 fiolek zawierających substancję czynną, 10 ampułko-strzykawkę z wodą do wstrzykiwań, 10 jednorazowych igieł o średnicy 23G (do rekonstytucji) oraz 10 jednorazowych igieł o średnicy 30G (do podania) [ChPL VOXZOGO®].

Ponadto uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. W związku z *Ustawą o refundacji* przyjęto, że prezentacja VOXZOGO® 10 fiolek 1,2 mg, 2 mg/ml, będzie wyznaczała podstawę limitu w grupie.

Cenę zbytu netto leku VOXZOGO® otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX

XXXXXXXXXX

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową brutto. Wartości poszczególnych cen leku przedstawiono w zestawieniu tabelarycznym (Tabela 17.).

Najlepsze leczenie wspomagające

W niniejszej analizie w ramach leczenia wspomagającego nie uwzględniano kosztów leków.

Zestawienie tabelaryczne

Tabela 17.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto
Wosorytyd	VOXZOGO® 10 fiolek 0,4 mg, 0,8 mg/ml	██████	██████	██████
	VOXZOGO® 10 fiolek 0,56 mg, 0,8 mg/ml	██████	██████	██████
	VOXZOGO® 10 fiolek 1,2 mg, 2 mg/ml	██████	██████	██████

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie i ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dobę oraz średni koszt w rocznym cyklu leczenia (w przypadku braku dyskontynuacji). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt dobowy	Koszt w rocznym cyklu
Wosorytyd	██████	██████

6.2. Koszty przepisania i podania leków

Wosorytyd

Założono, że podanie wnioskowanego leku stosowanego podskórnie nie będzie wiązało się z naliczaniem dodatkowych kosztów ze względu na możliwość wykonania samodzielnego wstrzyknięcia leku przez opiekuna chorego po odpowiednim przeszkoleniu. Opisane w *ChPL*

VOXZOGO® przeszkolenie chorego oraz opiekuna (przez pracownika służby zdrowia) obejmuje:

- przygotowywanie i wykonanie wstrzyknięcia podskórnego wosorytydu,
- rozpoznawanie oznak i objawów obniżonego ciśnienia krwi (wosorytyd może powodować przemijające spadki ciśnienia krwi, które zazwyczaj są łagodne, natomiast powodują m.in. omdlenia, stany przedomdleniowe i zawroty głowy) oraz
- postępowanie w przypadku obniżenia ciśnienia krwi.

Założono, że przeszkolenie to będzie się odbywać podczas wizyty kwalifikacyjnej do *Programu lekowego*, a przypisywanie leku będzie następowało na kolejnych wizytach monitorujących, zatem w niniejszej analizie nie naliczono żadnych dodatkowych kosztów związanych z przypisaniem i podaniem wosorytydu.

Metodyka badania 111-301 jest zgodna z podejściem opisanym w *ChPL VOXZOGO®* - lek początkowo podawano przez personel ośrodka w klinice, natomiast po stwierdzeniu, że pacjenci tolerują leczenie i spełnione zostały określone kryteria, przeszkoleni opiekunowie zostali upoważnieni do podawania leku w domu [Savarirayan 2020].

Najlepsze leczenie wspomagające

Ze względu na to, że w niniejszej analizie w ramach leczenia wspomagającego nie uwzględniano kosztów leków, zdecydowano się również na pominięcie kosztów przypisania i podania leków w tym ramieniu leczenia.

6.3. Koszty komplikacji

W modelu przyjęto konserwatywne założenie, że powikłaniom związanym z chorobą można zaradzić za pomocą odpowiednich procedur medycznych. Zatem w przypadku wystąpienia wybranej komplikacji w danym cyklu, w cyklu tym naliczono koszt jednostkowy procedury medycznej związanej z wykonaniem odpowiedniego świadczenia w ramach leczenia szpitalnego [Zarządzenie leczenie szpitalne]. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.

Koszty jednostkowe leczenia komplikacji, uwzględnione na podstawie Zarządzenia leczenie szpitalne

Komplikacja	Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Wycena punktowa - hospitalizacja	Średni koszt punktu (PLN)	Średni koszt hospitalizacji (PLN)
Zwężenie otworu wielkiego	A22 Duże zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym	5.51.01.0001022	12 422	1,66	20 594,19
Wodogłowie	PZA03 Średnie zabiegi wewnątrzczaszkowe < 18 r.ż.	5.51.01.0018003	7 955	1,71	13 624,55
Bezdech senny	PZC02 Duże zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani < 18 r.ż.	5.51.01.0018005	3 208	1,67	5 367,95
Stenoza kanału kręgowego	A22 Duże zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym	5.51.01.0001022	12 422	1,66	20 594,19
Kifoza	PZH08 Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa < 18 r.ż.	5.51.01.0018055	33 688	1,72	57 943,36
Zniekształcenie szpotawego stawu kolanowego	PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.	5.51.01.0018051	6 375	1,67	10 618,30
Choroba sercowo-naczyniowa	E53G Niewydolność krążenia	5.51.01.0005094	4 184	1,66	6 948,71
Zapalenie ucha środkowego	PZC15 Duże zabiegi uszu < 18 r.ż.	5.51.01.0018018	4 478	1,66	7 451,35
Wada zgryzu	PZC07 Średnie zabiegi szczękowo-twarzowe < 18 r.ż.	5.51.01.0018010	4 078	1,71	6 979,53

Ze względu na to, że modelowane, na podstawie badania LIAISE, występowanie wodogłowia, bezdechu sennego, kifozy, zniekształcenia szpotawego stawu kolanowego, zapalenia ucha środkowego oraz wady zgryzu dotyczy [REDAKTOWANE],

[REDAKTOWANE], leczenie tych komplikacji wyceniano w oparciu o procedury dotyczące leczenia zabiegowego chorób dziecięcych (kod PZ). Natomiast w przypadku stenozy kanału kręgowego oraz chorób sercowo-naczyniowych, [REDAKTOWANE]

W przypadku zwężenia otworu wielkiego nie odnaleziono odpowiedniej hospitalizacji w ramach leczenia chorób dziecięcych, [REDAKTOWANE]

Ze względu na potencjalne różnice w wycenie leczenia danych komplikacji w analizie scenariuszy testowano 2 alternatywne warianty, dotyczące minimalnego oraz maksymalnego kosztu jednostkowego komplikacji, w oparciu o świadczenia, które mogą być potencjalnie rozliczane w ramach leczenia komplikacji [Zarządzeniu leczenie szpitalne].

Tabela 20.
Koszty jednostkowe leczenia komplikacji testowane w analizie scenariuszy

Komplikacja	Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Wycena punktowa - hospitalizacja	Średni koszt punktu (PLN)	Średni koszt hospitalizacji (PLN)
Minimalny koszt jednostkowy komplikacji					
Zwężenie otworu wielkiego	A24 Małe zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym	5.51.01.0001024	1 830	1,66	3 037,80
Wodogłowie	A14 Małe zabiegi wewnątrzczaszkowe	5.51.01.0001014	1 830	1,66	3 042,83
Bezdech senny	PZC04 Małe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani < 18 r.ż.	5.51.01.0018007	401	1,68	675,01
Stenoza kanału kręgowego	A24 Małe zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym	5.51.01.0001024	1 830	1,66	3 037,80
Kifoza	PZH14 Zabiegi rekonstrukcyjne deformacji układu kostno-stawowego < 18 r.ż.	5.51.01.0018061	11 497	1,58	18 222,06
Zniekształcenie szpotawie stawu kolanowego	PZH05 Średnie zabiegi na kończynie dolnej < 18 r.ż.	5.51.01.0018052	4 027	1,72	6 926,44
Choroba sercowo-naczyniowa	E57 Choroba niedokrwienności serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	5.51.01.0005057	2 952	1,66	4 901,61
Zapalenie ucha środkowego	C34 Małe zabiegi uszu	5.51.01.0003034	767	1,67	1 284,27
Wada zgryzu	C24 Małe zabiegi szczękowo-twarzowe	5.51.01.0003024	724	1,64	1 188,17
Maksymalny koszt jednostkowy komplikacji					
Zwężenie otworu wielkiego	PZH08 Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa < 18 r.ż.	5.51.01.0018055	33 688	1,72	57 943,36
Wodogłowie	PZA02 Duże zabiegi wewnątrzczaszkowe < 18 r.ż.	5.51.01.0018002	12 767	1,72	21 959,24
Bezdech senny	PZC01 Kompleksowe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani < 18 r.ż.	5.51.01.0018004	14 706	1,71	25 150,95
Stenoza kanału kręgowego	H52 Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	5.51.01.0008052	15 040	1,66	24 966,40
Kifoza	PZH08 Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa < 18 r.ż.	5.51.01.0018055	33 688	1,72	57 943,36
Zniekształcenie szpotawie stawu kolanowego	PZH03 Kompleksowe zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.	5.51.01.0018050	16 511	1,72	28 398,92
Choroba sercowo-naczyniowa	E12G OZW - leczenie inwazyjne	5.51.01.0005090	9 898	1,52	15 056,15
Zapalenie ucha środkowego	PZC14 Kompleksowe zabiegi uszu < 18 r.ż.	5.51.01.0018017	10 828	1,72	18 624,16

Komplikacja	Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Wycena punktowa - hospitalizacja	Średni koszt punktu (PLN)	Średni koszt hospitalizacji (PLN)
Wada zgryzu	PZC09 Rozległe zabiegi korekcyjne wad wrodzonych twarzoczaszki, jamy ustnej i gardła < 18 r.ż.	5.51.01.0018012	18 715	1,72	32 189,80

Koszty modelowanych komplikacji oszacowano jako iloczyn ich częstości (rozdział 5.3.1.) oraz jednostkowych kosztów hospitalizacji związanych z danymi komplikacjami.

Średnie koszty komplikacji w ramieniu wosorytydu oraz ramieniu BSC (na cykl) przedstawiono w podsumowaniu kosztów różniących (rozdział 6.5.).

6.4. Koszty operacji wydłużenia kończyn

Podobnie jak w przypadku kosztów komplikacji, koszty operacji wydłużenia kończyn oszacowano jako iloczyn ich częstości (rozdział 5.3.2.) oraz jednostkowego kosztu tej operacji.

W przypadku wykonania operacji wydłużenia kończyny (metodą Ilizarowa, ze stabilizacją zewnętrzną) w danym cyklu, naliczono koszt jednostkowy procedury medycznej związanej z wykonaniem świadczenia *PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.* o kodzie 5.51.01.0018051 w ramach leczenia szpitalnego [Zarządzenie leczenie szpitalne]. Wycena punktowa tego świadczenia to 6 375 punktów, a cena jednego punktu 1,67 [Informator o umowach NFZ], zatem średni koszt jednostkowy operacji wydłużenia kończyny to 10 618,30 PLN.

W ramach operacji wydłużenia kończyn nie rozważano metody wydłużania wykorzystującej gwoździe wewnętrzne, poruszane magnetycznie, ze względu na to, że operacje implementujące taki system nie są i najprawdopodobniej nie będą finansowane przez płatnika publicznego [Wałęjko 2023]. Koszt takiej operacji jest znacznie większy niż koszt operacji Ilizarowa i wynosi w Polsce ok. 160 000 PLN [MediGence 2024], co ogranicza możliwość przeprowadzenia tej operacji bez wsparcia finansowego płatnika publicznego. Zatem uwzględnienie w analizie świadczenia *PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż.*, rozliczanego w przypadku wykonania operacji wydłużenia kończyny, wydaje się być uzasadnione.

Należy podkreślić, że koszt świadczenia rozliczanego w ramach operacji wydłużenia kończyn jest jedynym kosztem różniącym uwzględnionym w ramach kosztów wydłużania kończyn. W szczególności:

- ⊗ nie uwzględniano kosztów dodatkowych wizyt fizjoterapeutycznych ze względu na to, że wszyscy chorzy na achondroplazję regularnie korzystają z pomocy fizjoterapeutycznej (zgodnie z opinią ekspertów jest to kilka wizyt tygodniowo [Analiza problemu decyzyjnego]), zatem proces wydłużania kończyn nie powinien wpływać istotnie na ich zwiększoną częstość;
- ⊗ nie uwzględniano kosztów związanych ze zdjęciem aparatury Ilizarowa po zakończeniu procesu wydłużania kończyny ze względu na to, że chorzy, którzy wydłużają operacyjnie kończyny, podejmują się najczęściej więcej niż 1 operacji, najczęściej jedna po drugiej, tj. po zakończeniu wydłużania jednej kończyny wydłużana jest kolejna. Zdjęcie aparatury Ilizarowa oraz założenie jej na kolejną kończynę mogłoby zatem zostać rozliczone w ramach jednego świadczenia;
- ⊗ nie uwzględniano kosztów komplikacji pooperacyjnych ze względu na ich niewielki wpływ na całkowite koszty różniące;
- ⊗ powyższe założenia są konserwatywne.

Średnie koszty (na cykl) operacji wydłużenia kończyn w ramieniu wosorytydu oraz ramieniu BSC przedstawiono w podsumowaniu kosztów różniących (rozdział 6.5.).

6.5. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Różniący koszt porównywanych technologii medycznych, różniący koszt podania leków oraz całkowity koszt różniący zostały przedstawione jako uśredniona wartość na cykl, biorąc pod uwagę koszty z całego horyzontu czasowego analizy. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają w stanie *ACH* (chorzy w ramieniu WOS pozostają na aktywnej terapii). Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu koszty te mogą się od siebie różnić.

Tabela 21.

Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztowa	Wosorytyd	BSC
Koszty leków	██████████	0,00

Kategoria kosztowa	Wosorytyd	BSC
Koszty komplikacji	196,22	331,70
Koszty operacji wydłużenia kończyn	8,40	19,38
Całkowity koszt różniący	■	351,07

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, na podstawie zebranych wartości i założeń alternatywnych. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Parametry podstawowe modelu					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości są regulowane przez <i>Wytoczne AOTMiT</i>	<i>Wytoczne AOTMiT</i>
		alter	5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych		
		alter	0% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych		
		alter	5% dla kosztów i 1,75% dla wyników zdrowotnych		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	217 641	n/d	n/d	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	5	Horyzont czasowy w analizie podstawowej został określony jako dożywotni (do osiągnięcia przez kohortę wieku 101 lat)	<i>Założenie</i>
		alter	10		
		alter	20		
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	<i>Założenie</i>

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Compliance stosowania wosorytydu	98,8%	n/d	n/d	W analizie podstawowej przyjęto <i>compliance</i> stosowania leku równy 98,8%, zgodnie z wynikami badania 111 301. W horyzoncie badania, o średniej długości 353 dni, opuszczono średnio 4,4 dawki (1,2% zaplanowanych dawek)	Savarirayan 2020 (badanie 111-301)
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Źródło tablic/siatek wzrostu dla achondroplazji	CLARITY	alter	Dane SCHN	Ze względu na brak odnalezionych tablic/siatek wzrostu dotyczących polskiej lub europejskiej populacji achondroplazji w analizie podstawowej wykorzystano dane amerykańskie (baza CLARITY). Testowano również australijskie siatki wzrostu dla achondroplazji.	Hoover-Fong 2021 (CLARITY), Dane od Wnioskodawcy
Percentyl wzrostu	50	n/d	n/d	Przyjęto, że modelowani chorzy podążają za średnim wzrostem osiąganym w danym wieku. Założono normalność rozkładu wzrostu, a więc zrównania średniej i mediany, tj. 50. percentyla	Założenie
Wzrost początkowy chorych (cm)	49,9	n/d	n/d	Przypisano wzrost dotyczący 50. percentyla siatki wzrostu dla chorych na ACH w wieku początkowym (1. rok życia)	Hoover-Fong 2021 (CLARITY)
Źródło tablic/siatek wzrostu dla populacji ogólnej	WHO tablice wzrostu oraz Kułaga 2015	alter	WHO tablice wzrostu	W analizie podstawowej wykorzystano częściowo dane globalne WHO (wiek 0-2 lat), a częściowo dane polskie (wiek 3-18 lat) ze względu na to, że tablice wzrostu charakterystyczne dla polskiej populacji ogólnej, uzyskane na podstawie badania OLA i OLAF, dotyczyły wyłącznie grup wiekowych 3 – 18 lat. W analizie wrażliwości wykorzystano wyłącznie dane globalne WHO (wiek 0-18 lat)	WHO tablice wzrostu, Kułaga 2015, założenie
Wzrost populacji ogólnej (cm)	49,5	n/d	n/d	Przypisano wzrost dotyczący 50. percentyla siatki wzrostu dla populacji ogólnej w wieku początkowym (1. rok życia)	WHO tablice wzrostu
Początkowy standardowy wynik wzrostu chorych	0,18	n/d	n/d	Obliczone na podstawie siatek wzrostu dla populacji ogólnej i achondroplazji, dot. wieku początkowego (1. rok życia)	Hoover-Fong 2021 (CLARITY), WHO tablice wzrostu
Początkowa szybkość wzrostu chorych (cm/rok)	14,63	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Szybkość wzrostu po zamknięciu nasad kości długich (cm/rok)	0,00	n/d	n/d	n/d	Założenie
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej <5 lat przyjęta	na podstawie badania Savarirayan 2023 (WOS) oraz badania historii naturalnej (BSC)	alter	na podstawie badania 111-206 (WOS vs BSC)	W analizie podstawowej wykorzystano badanie historii naturalnej jako dane odzwierciedlające AGV w kohorcie BSC, ze względu na to, że solidnie i kompleksowo opisują one przebieg wzrostu u osób nieleczonych oraz zostały retrospektywnie dopasowane, aby zapewnić dobre dopasowanie charakterystyk pacjentów z porównywanego badania (111-208)	Savarirayan 2023, Dane od Wnioskodawcy (badanie 111-206, 111-208 i badanie historii naturalnej)
		alter	na podstawie badania 111-206 (WOS) oraz badania historii naturalnej (BSC)	Wyniki porównania WOS vs BSC wykorzystane w analizie wrażliwości dotyczą wyłącznie badania 111-206, które cechowało się znacznie bardziej ograniczoną populacją, względem badania historii naturalnej, oraz nieoczekiwanymi wynikami dot. AGV, względem porównania WOS vs BSC w przypadku starszych chorych W kolejnym wariacie testowano alternatywny zestaw wartości AGV ramienia WOS, uzyskany z badania 111-206	
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej ≥5 lat przyjęta	na podstawie badania 111-301 (WOS vs BSC)	alter	tak jak dla chorych w wieku ≥2 do <5 lat	W analizie podstawowej wykorzystano dane ze zrandomizowanego badania 111-301	Savarirayan 2020, Dane od Wnioskodawcy (badanie 111-208 i badanie historii naturalnej)
		alter	na podstawie przeskalowania efektu uzyskanego w badaniu 111-208 dla populacji ≥2 do <5 lat o efekt związany z wiekiem	Ze względu na to, że w badaniach bezpośrednio porównujących WOS i BSC wykazano ilościowo lepszy efekt wosorytydu u starszych chorych w porównaniu z młodszymi (1,57 cm/rok dla chorych ≥5 lat vs 1,10 cm/rok dla chorych ≥2 do <5 lat), w analizie wrażliwości testowano wariant stałej różnicy szybkości wzrostu między wosorytydem a BSC utrzymany w wieku ≥5 lat Testowano również wariant, w którym przeskalowano efekt przypisany kohorcie ≥2 do <5 lat (1,57/1,10) cm/rok; na podstawie porównania badania 111-208 z badaniem historii naturalnej) o uzyskany iloraz 1,57/1,10, związany z wiekiem	

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej 0 - 1 lat (cm/rok)	■	n/d	n/d	n/d	Savarirayan 2023, Dane od Wnioskodawcy
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej 2 - 4 lata (cm/rok)	■	n/d	n/d	n/d	
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej 5 - 17 lat (cm/rok)	1,57	n/d	n/d	n/d	Savarirayan 2020
Zależność jakości życia chorych na achondroplazję od standardowego wyniku wzrostu	■	alter	■	■	Christensen 2007, założenie
		alter	funkcja liniowa, na podstawie Maghnie 2023	W analizie wrażliwości testowano scenariusz opierający się na wyniku jakości życia chorych na achondroplazję. Wyniki dotyczące tego scenariusza wynikają z regresji liniowej opierającej się na punktach: QoL(Z-score = 0) = 0,9 dla populacji ogólnej i QoL(-5,6) = 0,7 dla chorych na achondroplazję w badaniu <i>Maghnie 2023</i> . Średni standardowy wynik wzrostu (-5,6) został oszacowany w oparciu o średni wzrost chorych oraz tablice wzrostu (dla wieku 18+ lat), zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 5.2. Wykorzystano regresję liniową, ponieważ 2 punkty odniesienia dla zależności QoL(Z-score) nie pozwalają na przeprowadzenie regresji kwadratowej	<i>Maghnie 2023</i> , założenie

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Częstość występowania komplikacji określona w ramieniu BSC	na podstawie badania LIAISE	n/d	n/d	Prawdopodobieństwa komplikacji opierają się na częstości ich występowania u 469 chorych (w różnych grupach wiekowych od 0 do 100 lat) w badaniu historii naturalnej achondroplazji LIAISE	<i>Maghnie 2023 (badanie LIAISE)</i>
Częstość występowania komplikacji określona w ramieniu WOS	na podstawie ilorazu standardowych wyników wzrostu	alter	niezależnie od wzrostu	W analizie podstawowej uwzględniono wpływ ciężkości achondroplazji (estymowanej standardowym wynikiem wzrostu) na częstości występowania modelowanych komplikacji. Ze względu na ograniczoną wiarygodność tego założenia, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym prawdopodobieństwa komplikacji w ramionach WOS i BSC są jednakowe	<i>Założenie</i>
Obniżenie jakości życia - Zwężenie otworu wielkiego	-0,057	n/d	n/d	Obniżenie jakości życia uwzględniono w cyklu, w którym wystąpiła wybrana komplikacja. Wartości jednorazowych obniżeń jakości życia oszacowano na podstawie wartości, przypisanych kodom ICD-9 lub kodom CCC, zawartych w publikacji <i>Sullivan 2011</i>	<i>Sullivan 2011, założenie</i>
Obniżenie jakości życia - Wodogłowie	-0,217	n/d	n/d		
Obniżenie jakości życia - Bezdech senny	-0,037	n/d	n/d		
Obniżenie jakości życia - Stenoza kanału kręgowego	-0,057	n/d	n/d		
Obniżenie jakości życia - Kifoza	-0,081	n/d	n/d		
Obniżenie jakości życia - Zniekształcenie szpotawe stawu kolanowego	-0,023	n/d	n/d		
Obniżenie jakości życia - Choroba sercowo-naczyniowa	-0,087	n/d	n/d		
Obniżenie jakości życia - Zapalenie ucha środkowego	-0,010	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Obniżenie jakości życia - Wada zgryzu	-0,047	n/d	n/d		
Częstość wykonywania operacji wydłużenia kończyn określona w ramieniu BSC	na podstawie badania ankietowego	alter	na podstawie badania LIAISE	Ze względu na powyżej opisane niepewności, jak również duże rozbieżności w odpowiedziach polskich ekspertów oraz opisane w literaturze duże różnice między wykorzystywaniem operacji wydłużenia kończyn w różnych krajach, w analizie wrażliwości testowano 2 różne warianty częstości wykonywania operacji wydłużenia kończyn w ramieniu BSC	<i>Badanie ankietowe (Analiza problemu decyzyjnego), Maghnie 2023 (badanie LIAISE), założenie</i>
		alter	brak operacji wydłużenia kończyn		
Częstość wykonywania operacji wydłużenia kończyn określona w ramieniu WOS	taka sama jak w ramieniu BSC	alter	brak operacji wydłużenia kończyn podczas leczenia wosorytydem	Ze względu na to, że operacje wydłużenia kończyn nie wpływają na zdolność płytek wzrostu do reagowania na leczenie wosorytydem, w analizie podstawowej przyjęto, że stosowanie wosorytydu nie wpływa na prawdopodobieństwo poddania się operacjom wydłużenia kończyn. Założenie to zostało potwierdzone w globalnym, zmodyfikowanym panelu Delphi przez 17 klinicystów (rozdział 5.3.2.). W analizie wrażliwości przyjęto [redacted], że chorzy stosujący obecnie wosorytyd nie będą decydować się na operację wydłużania kończyn	<i>Dane od Wnioskodawcy, Boero 2024, badanie ankietowe (Analiza problemu decyzyjnego), założenie</i>
Jednorazowe zwiększenie rocznej szybkości wzrostu w przypadku poddania się operacji wydłużenia kończyn (cm/rok)	7,18	min	6,58	Na podstawie 30 operacji wydłużenia kończyn, przeprowadzonych u 10 chorych na achondroplazję, oszacowano, że średnie łączne wydłużenie kończyn chorego wynosi 21,55 cm, co odpowiada zwiększeniu wzrostu o 7,18 cm na zabieg. W analizie wrażliwości testowano średnie wartości uzyskane w badaniach Song 2011 (n = 8/18 badanych chorowało na achondroplazję) oraz Trofimchuk 2024 (n = 9 w kohorcie wydłużenia ze stabilizatorem zewnętrznym)	<i>Donaldson 2015, Trofimchuk 2024, Song 2011</i>
		max	7,70		
Obniżenie jakości życia - Operacja wydłużenia kończyn	-0,521	n/d	n/d	Obniżenie jakości życia uwzględniono wyłącznie w cyklu, w którym wykonano operację, zakładając średnią długość okresu obniżenia jakości życia równą 12 miesięcy. Wartości średniego obniżenia jakości życia w okresie roku po operacji oszacowano na podstawie 18 chorych poddanych standardowej technice Ilizarowa ze stabilizacją zewnętrzną w badaniu Hafez 2022	<i>Hafez 2022</i>

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności dla achondroplazji (≥ 1 rok życia) w ramieniu BSC	2,00	n/d	n/d	Śmiertelność achondroplazji w danym cyklu modelowano jako iloczyn śmiertelności populacji ogólnej oraz standaryzowanego wskaźnika śmiertelności przypisywanego achondroplazji, oszacowanego na podstawie 3 odnalezionych źródeł	<i>Hetch 1987, Wynn 2007, Hashmi 2018, założenie</i>
Standaryzowany wskaźnik śmiertelności dla achondroplazji (< 1 rok życia) w ramieniu BSC	6,00	n/d	n/d	Chorym na achondroplazję w wieku niemowlęcym przypisano zwiększoną wartość standaryzowanego wskaźnika śmiertelności, zgodnie z publikacją <i>Simmons 2014</i>	<i>Simmons 2014</i>
Śmiertelność w ramieniu WOS	określona na podstawie ilorazu standardowych wyników wzrostu	alter	niezależna od wzrostu	W analizie podstawowej uwzględniono wpływ ciężkości achondroplazji (estymowanej standardowym wynikiem wzrostu) na prawdopodobieństwo zgonu w ramieniu WOS. Ze względu na ograniczoną wiarygodność tego założenia, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym śmiertelność w ramionach WOS i BSC jest jednakowa	<i>Założenie</i>
Obniżenie jakości życia opiekuna w ramieniu BSC	-0,07	n/d	n/d	W oparciu o wyniki badania <i>Kuhlthau 2010</i> (n = 15 972 rodziców dzieci z lub bez ograniczeń aktywności) w modelu uwzględniono obciążenie (modelowane obniżoną jakością życia) jednego opiekuna, podczas gdy chory na achondroplazję jest w wieku dziecięcym. W przypadku osiągnięcia przez chorego pełnoletności lub zgonu chorego nie uwzględniano dalszego obniżenia jakości życia opiekuna	<i>Kuhlthau 2010</i>
Obniżenie jakości życia opiekuna w ramieniu WOS	określona na podstawie ilorazu standardowych wyników wzrostu	n/d	n/d	W analizie podstawowej uwzględniono wpływ ciężkości achondroplazji (estymowanej standardowym wynikiem wzrostu) na obniżenie jakości życia opiekuna	<i>Założenie</i>
Parametry kosztowe (PLN)					
CZN VOXZOGO® 10 fiolek 0,4 mg, 0,8 mg/ml	██████	n/d	n/d	n/d	<i>Dane od Wnioskodawcy</i>

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
CZN VOXZOGO® 10 fiolek 0,56 mg, 0,8 mg/ml	██████	n/d	n/d	n/d	
CZN VOXZOGO® 10 fiolek 1,2 mg, 2 mg/ml	██████	n/d	n/d	n/d	
Koszty jednostkowe leczenia komplikacji	Przeciętne	alter	Minimalne	Ze względu na potencjalne różnice w wycenie leczenia danych komplikacji w analizie scenariuszy testowano warianty alternatywne zakładające minimalne / maksymalne koszty jednostkowe leczenia komplikacji	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, założenie</i>
		alter	Maksymalne		
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Zwężenie otworu wielkiego	20 594,19	n/d	n/d		
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Wodogłowie	13 624,55	n/d	n/d		
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Bezdech senny	5 367,95	n/d	n/d		
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Stenoza kanału kręgowego	20 594,19	n/d	n/d		
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Kifoza	57 943,36	n/d	n/d		
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Zniekształcenie szpotawe stawu kolanowego	10 618,30	n/d	n/d		
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Choroba sercowo-naczyniowa	6 948,71	n/d	n/d		
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Zapalenie ucha środkowego	7 451,35	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Nowa wartość parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Przeciętny koszt leczenia komplikacji - Wada zgryzu	6 979,53	n/d	n/d		
Koszt operacji wydłużenia kończyny	10 618,30	n/d	n/d	Dotyczy operacji wydłużenia kończyny standardową techniką Ilizarowa, stosowaną w Polsce. Jednorazową operację wydłużenia kończyn rozliczono jako świadczenie szpitalne PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18 r.ż. Przyjęto, że koszt operacji stanowi jedyny koszt różniący dotyczący operacyjnego wydłużania kończyn	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną

Kategoria kosztowa	Wosorytyd	BSC
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████████	13 565,99
Koszty leków (PLN)	██████████	0,00
Koszty komplikacji (PLN)	8 800,31	12 887,25
Koszty operacji wydłużenia kończyn (PLN)	679,36	678,74
QALY	██████████	10,76
LY	██████████	26,45

Tabela 24.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – perspektywa społeczna

Kategoria kosztowa	Wosorytyd	BSC
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████████	13 565,99
Koszty leków (PLN)	██████████	0,00
Koszty komplikacji (PLN)	8 800,31	12 887,25
Koszty operacji wydłużenia kończyn (PLN)	679,36	678,74
QALY	██████████	9,84
QALY (chory)	██████████	10,76
QALY (opiekun)	██████████	-0,93
LY	██████████	26,45

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej.

Tabela 25.
Wyniki analizy CUA

Kategoria	Wosorytyd	BSC	Wynik inkrementalny
Całkowity koszt różniący we wszystkich perspektywach			
Całkowity koszt różniący (PLN)	██████████	13 565,99	██████████
Perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną			
QALY	██████	10,76	██████
ICUR (PLN/QALY)	1 069 650,40		
Progowa CZN netto za opak. leku VOXZOGO® 10 fiolek 0,4 mg, 0,8 mg/ml (PLN)	██████████		
Progowa CZN netto za opak. leku VOXZOGO® 10 fiolek 0,56 mg, 0,8 mg/ml (PLN)	██████████		
Progowa CZN netto za opak. leku VOXZOGO® 10 fiolek 1,2 mg, 2 mg/ml (PLN)	██████████		
Perspektywa społeczna			
QALY	██████	9,84	██████
ICUR (PLN/QALY)	1 022 978,67		
Progowa CZN netto za opak. leku VOXZOGO® 10 fiolek 0,4 mg, 0,8 mg/ml (PLN)	██████████		
Progowa CZN netto za opak. leku VOXZOGO® 10 fiolek 0,56 mg, 0,8 mg/ml (PLN)	██████████		
Progowa CZN netto za opak. leku VOXZOGO® 10 fiolek 1,2 mg, 2 mg/ml (PLN)	██████████		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

W ramach analizy wartości skrajnych przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu (Tabela 28.). Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy⁷).

9.1. Analiza wartości skrajnych

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

⁷ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

Tabela 26.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					WOS	BSC	WOS	BSC		
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	████████	████████	13 566	████████	10,76	1 069 650	████████
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	████████	24 197	████████	23,91	439 467 (-58,91%)	████████
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	████████	13 566	████████	23,91	316 816 (-70,38%)	████████
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	████████	████████	24 197	████████	10,76	1 483 752 (+38,71%)	████████
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	5% dla kosztów i 1,75% dla wyników zdrowotnych	████████	████████	13 566	████████	15,02	622 952 (-41,76%)	████████
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	5	████████	████████	7 822	████████	2,71	8 519 294 (+696,46%)	████████
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	10	████████	████████	10 537	████████	4,82	5 390 338 (+403,93%)	████████
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	20	████████	████████	12 408	████████	7,35	2 885 076 (+169,72%)	████████

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					WOS	BSC	WOS	BSC		
Wiek początkowy (lata)	█	alter	1	█	█	12 932	█	10,58	1 099 651 (+2,8%)	█
Wiek początkowy (lata)	█	max	█	█	█	5 562	█	8,68	1 163 165 (+8,74%)	█
Wiek zakończenia leczenia	█	min	█	█	█	13 566	█	10,76	1 060 841 (-0,82%)	█
Wiek zakończenia leczenia	█	max	█	█	█	13 566	█	10,76	1 120 946 (+4,8%)	█
Odsetek płci żeńskiej	47,1%	min	0,0%	█	█	13 511	█	9,75	1 044 919 (-2,31%)	█
Odsetek płci żeńskiej	47,1%	max	100,0%	█	█	13 633	█	11,94	1 101 136 (+2,94%)	█
Roczny odsetek dyskontynuacji wosorytydu	█	min	0,00%	█	█	13 566	█	10,76	1 104 931 (+3,3%)	█
Roczny odsetek dyskontynuacji wosorytydu	█	max	█	█	█	13 566	█	10,76	1 045 511 (-2,26%)	█
Źródło tablic/siatek wzrostu dla achondroplazji	CLARITY	alter	Dane SCHN	█	█	13 566	█	12,26	1 154 422 (+7,93%)	█
Źródło tablic/siatek wzrostu dla populacji ogólnej	WHO tablice wzrostu oraz Kułaga 2015	alter	WHO tablice wzrostu	█	█	13 566	█	12,81	1 253 260 (+17,17%)	█
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej <5 lat przyjęta	na podstawie badania 111-208 (WOS) oraz badania historii naturalnej (BSC)	alter	na podstawie badania 111-206 (WOS vs BSC)	█	█	█	█	█	█	█

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
		alter			WOS	BSC	WOS	BSC		
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej <5 lat przyjęta	na podstawie badania 111-208 (WOS) oraz badania historii naturalnej (BSC)	alter	na podstawie badania 111-206 (WOS) oraz badania historii naturalnej (BSC)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej ≥5 lat przyjęta	na podstawie badania 111-301 (WOS vs BSC)	alter	tak jak dla chorych w wieku ≥2 do <5 lat	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana grupie wiekowej ≥5 lat przyjęta	na podstawie badania 111-301 (WOS vs BSC)	alter	na podstawie przeskalowania efektu uzyskanego w badaniu 111-208 dla populacji ≥2 do <5 lat o efekt związany z wiekiem	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zależność jakości życia chorych na achondroplazję od standardowego wyniku wzrostu	████████	alter	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Jakość życia chorych na achondroplazję zależna od standardowego wyniku wzrostu	████████	alter	funkcja liniowa, na podstawie Maghnie 2023	████████	████████	13 566	████████	17,48	2 686 913 (+151,2%)	████████
Częstość występowania komplikacji określona w ramieniu WOS	na podstawie ilorazu standardo-	alter	niezależnie od wzrostu	████████	████████	13 566	████████	10,76	1 072 998 (+0,31%)	████████

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					WOS	BSC	WOS	BSC		
	wych wyników wzrostu									
Częstość wykonywania operacji wydłużenia kończyn określona w ramieniu BSC	na podstawie badania ankietowego	alter	na podstawie badania LIAISE	████████	████████	17 661	████████	12,04	1 153 060 (+7,8%)	████████
Częstość wykonywania operacji wydłużenia kończyn określona w ramieniu BSC	na podstawie badania ankietowego	alter	brak operacji wydłużenia kończyn	████████	████████	12 887	████████	10,54	1 056 600 (-1,22%)	████████
Częstość wykonywania operacji wydłużania kończyn określona w ramieniu WOS	taka sama jak w ramieniu BSC	alter	brak operacji wydłużenia kończyn podczas leczenia wosorytydem	████████	████████	13 566	████████	10,76	1 079 827 (+0,95%)	████████
Jednorazowe zwiększenie rocznej szybkości wzrostu w przypadku poddania się operacji wydłużenia kończyn (cm/rok)	7,18	min	6,58	████████	████████	13 566	████████	10,74	1 068 546 (-0,1%)	████████
Jednorazowe zwiększenie rocznej szybkości wzrostu w przypadku poddania się operacji wydłużenia kończyn (cm/rok)	7,18	max	7,70	████████	████████	13 566	████████	10,78	1 070 606 (+0,09%)	████████
Śmiertelność w ramieniu WOS	określona na podstawie ilorazu standardowych wyników wzrostu	alter	niezależna od wzrostu	████████	████████	13 566	████████	10,76	1 102 407 (+3,06%)	████████

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					WOS	BSC	WOS	BSC		
Koszty jednostkowe leczenia komplikacji	Przeciętne	alter	Minimalne	████████	████████	4 528	████████	10,76	1 070 021 (+0,03%)	████████
Koszty jednostkowe leczenia komplikacji	Przeciętne	alter	Maksymalne	████████	████████	35 098	████████	10,76	1 068 811 (-0,08%)	████████

Tabela 27.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa społeczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					WOS	BSC	WOS	BSC		
<i>Wartość z analizy podstawowej</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	████████	████████	13 566	████████	9,84	1 022 979	████████
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	████████	24 197	████████	22,69	431 436 (-57,83%)	████████
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	████████	████████	13 566	████████	22,69	311 026 (-69,6%)	████████
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	████████	████████	24 197	████████	9,84	1 419 012 (+38,71%)	████████
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	5% dla kosztów i 1,75% dla wyników zdrowotnych	████████	████████	13 566	████████	13,97	604 196 (-40,94%)	████████

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
			wyników zdrowotnych		WOS	BSC	WOS	BSC		
	dla wyników zdrowotnych		wyników zdrowotnych							
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	5	████████	████████	7 822	████	2,41	7 252 738 (+608,98%)	████████
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	10	████████	████████	10 537	████	4,25	4 626 786 (+352,29%)	████████
Horyzont czasowy (lata)	dożywotni	alter	20	████████	████████	12 408	████	6,42	2 568 970 (+151,13%)	████████
Wiek początkowy (lata)	████████	alter	1	████████	████████	12 932	████	9,67	1 055 919 (+3,22%)	████████
Wiek początkowy (lata)	████████	max	█	████████	████████	5 562	████	8,13	1 144 663 (+11,9%)	████████
Wiek zakończenia leczenia	█	min	█	████████	████████	13 566	████	9,84	1 013 476 (-0,93%)	████████
Wiek zakończenia leczenia	█	max	█	████████	████████	13 566	████	9,84	1 071 457 (+4,74%)	████████
Odsetek płci żeńskiej	47,1%	min	0,0%	████████	████████	13 511	████	8,83	1 000 773 (-2,17%)	████████
Odsetek płci żeńskiej	47,1%	max	100,0%	████████	████████	13 633	████	11,01	1 051 131 (+2,75%)	████████
Roczny odsetek dyskontynuacji wosorytydu	████████	min	0,00%	████████	████████	13 566	████	9,84	1 057 369 (+3,36%)	████████
Roczny odsetek dyskontynuacji wosorytydu	████████	max	████████	████████	████████	13 566	████	9,84	999 327 (-2,31%)	████████
Źródło tablic/siatek wzrostu dla achondroplazji	CLARITY	alter	Dane SCHN	████████	████████	13 566	████	11,33	1 098 718 (+7,4%)	████████

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)	Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
				WOS	BSC	WOS	BSC		
Zależność jakości życia chorych na achondroplazję od standardowego wyniku wzrostu		alter							
Jakość życia chorych na achondroplazję zależna od standardowego wyniku wzrostu		alter	funkcja liniowa, na podstawie Maghnie 2023		13 566		16,56	2 410 644 (+135,65%)	
Częstość występowania komplikacji określona w ramieniu WOS	na podstawie ilorazu standardowych wyników wzrostu	alter	niezależnie od wzrostu		13 566		9,84	1 026 062 (+0,3%)	
Częstość wykonywania operacji wydłużenia kończyn określona w ramieniu BSC	na podstawie badania ankietowego	alter	na podstawie badania LIAISE		17 661		11,11	1 097 200 (+7,26%)	
Częstość wykonywania operacji wydłużenia kończyn określona w ramieniu BSC	na podstawie badania ankietowego	alter	brak operacji wydłużenia kończyn		12 887		9,61	1 011 237 (-1,15%)	
Częstość wykonywania operacji wydłużania kończyn określona w ramieniu WOS	taka sama jak w ramieniu BSC	alter	brak operacji wydłużenia kończyn podczas leczenia wosorytydem		13 566		9,84	1 032 557 (+0,94%)	
Jednorazowe zwiększenie rocznej szybkości wzrostu w przypadku poddania się operacji wydłużenia kończyn (cm/rok)	7,18	min	6,58		13 566		9,81	1 021 986 (-0,1%)	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna, alternatywna)		Koszt wnioskowanej technologii (PLN)	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku (PLN)
					WOS	BSC	WOS	BSC		
Jednorazowe zwiększenie rocznej szybkości wzrostu w przypadku poddania się operacji wydłużenia kończyn (cm/rok)	7,18	max	7,70	████████	████████	13 566	████████	9,86	1 023 837 (+0,08%)	████████
Śmiertelność w ramieniu WOS	określona na podstawie ilorazu standardowych wyników wzrostu	alter	niezależna od wzrostu	████████	████████	13 566	████████	9,84	1 052 848 (+2,92%)	████████
Koszty jednostkowe leczenia komplikacji	Przeciętne	alter	Minimalne	████████	████████	4 528	████████	9,84	1 023 333 (+0,03%)	████████
Koszty jednostkowe leczenia komplikacji	Przeciętne	alter	Maksymalne	████████	████████	35 098	████████	9,84	1 022 176 (-0,08%)	████████

Tabela 28.
Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

Parametr	WOS – wynik podstawowy	WOS – wynik min	WOS – wynik max	BSC – wynik podstawowy	BSC – wynik min	BSC – wynik max
Perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną						
Wynik zdrowotny QALY	■	■	■	10,76	8,68	17,48
Wynik zdrowotny LY (lata)	■	■	■	26,45	25,52	27,04
Całkowity koszt różniący (PLN)	■	■	■	13 566	4 528	35 098
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)	■	■	■	0	0	0
Perspektywa społeczna						
Wynik zdrowotny QALY	■	■	■	9,84	8,13	16,56
Wynik zdrowotny LY (lata)	■	■	■	26,45	25,52	27,04
Całkowity koszt różniący (PLN)	■	■	■	13 566	4 528	35 098
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)	■	■	■	0	0	0

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, mające potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło zmienności
			Średnia / min / alfa*	SD / max / beta*	
Wiek zakończenia leczenia	■	Normalny [^]	■ [^]	■ [^]	Badanie ankietowe (Analiza problemu decyzyjnego)
Percentyl wzrostu	50,0	Jednorodny	0,0	100,0	Założenie
Średnia różnica rocznej szybkości wzrostu (WOS vs BSC) przypisana wiekowi	0 lat	Normalny	■	■	Badanie 111-301 (Savarirayan 2020) i badanie historii naturalnej (Dane od Wnioskodawcy)
	1 rok	Normalny	■	■	
	2 lata	Normalny	■	■	
	3 lata	Normalny	■	■	Badanie 111-202 (Savarirayan 2019; Dane od Wnioskodawcy) i badanie historii naturalnej (Dane od Wnioskodawcy)
	4 lata	Normalny	■	■	
	5 lat	Normalny	1,57	0,18**	Badanie 111-206 (Savarirayan 2023)
	6 lat	Normalny	1,57	0,18**	
	7 lat	Normalny	1,57	0,18**	
	8 lat	Normalny	1,57	0,18**	
	9 lat	Normalny	1,57	0,18**	
	10 lat	Normalny	1,57	0,18**	
	11 lat	Normalny	1,57	0,18**	
	12 lat	Normalny	1,57	0,18**	
	13 lat	Normalny	1,57	0,18**	
	14 lat	Normalny	1,57	0,18**	
15 lat	Normalny	1,57	0,18**		

Zmienna	Wartość przyjęta w analizie podstawowej	Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło zmienności
			Średnia / min / alfa*	SD / max / beta*	
16 lat	1,57	Normalny	1,57	0,18**	
Roczny odsetek dyskontynuacji wosorytydu	██████	Beta	██████	██████	Badanie 111-302 oraz 111-205 (Dane od Wnioskodawcy), założenie

*dotyczy kolejno rozkładu normalnego / jednorodnego / beta

**odchylenia standardowe oszacowane na podstawie zakresów 95% CI (Tabela 5.)

***parametry alfa i beta oszacowano na podstawie średniej dyskontynuacji (██████; wartość w analizie podstawowej) oraz odchylenia standardowego ██████, które przyjęto jako połowę różnicy między wariantem maksymalnym (██████) a wariantem minimalnym (0,000) testowanym w analizie wrażliwości

^ze względu na to, że wiek przyjmuje w niniejszej analizie dyskretne wartości (co związane jest z roczną długością cyklu), wylosowane wartości zaokrąglano do najbliższej liczby całkowitej

^w celu dokładniejszego oszacowania, jako średnią rozkładu normalnego przyjęto wartość niezaokrągloną średniej arytmetycznej odpowiedzi ekspertów (zamiast wartości zaokrąglonej, przyjętej w analizie podstawowej). Odchylenie standardowe oszacowano na podstawie rozrzutu odpowiedzi ekspertów

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe.

W przypadku symulowania jakiegokolwiek wartości określonej percentylem, wykorzystanie w analizie probabilistycznej rozkładu jednorodnego, o zakresie [0, 100], jest najodpowiedniejsze. Percentyl wzrostu określa jaki procent danej populacji lub subpopulacji osiągnął niższy wzrost niż symulowana jednostka.

Roczny odsetek dyskontynuacji wosorytydu modelowano za pomocą rozkładu beta. Parametrami tego rozkładu są parametry kształtu: alfa oraz beta. Rozkład Beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, np. od 0 do 1, w porównaniu do rozkładu normalnego, który zwraca wartości rzeczywiste. Ujemna dyskontynuacja lub dyskontynuacja większa niż 100% nie miałyby sensu fizycznego.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia mniejszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 30.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną

Kategoria	Inkrementalne koszty (PLN)	Inkrementalne QALY	ICUR (PLN/QALY)
Analiza podstawowa	██████████	██████	1 069 650,40
Średni wynik AWW	██████████	██████	1 084 127,43
Dolna granica 95% przedziału ufności	██████████	██████	957 297,32
Górna granica 95% przedziału ufności	██████████	██████	1 245 445,77

Tabela 31.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - perspektywa społeczna

Kategoria	Inkrementalne koszty (PLN)	Inkrementalne QALY	ICUR (PLN/QALY)
Analiza podstawowa	██████████	██████	1 022 978,67
Średni wynik AWW	██████████	██████	1 035 776,30
Dolna granica 95% przedziału ufności	██████████	██████	911 524,78
Górna granica 95% przedziału ufności	██████████	██████	1 193 810,92

10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia wosorytydem przy wyższych kosztach pozwala na osiągnięcie większych efektów zdrowotnych, niż terapia komparatorem.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi [Redacted] w perspektywie

płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną, oraz [REDACTED] w perspektywie społecznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

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


11.1. Walidacja wewnętrzna

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

Testowano zatem następujące parametry oraz wartości skrajne.

- Cena zbytu netto leku VOXZOGO® - 0 PLN
- Średni wiek początkowy – 18 lat
- Średni wiek zamknięcia nasad kości długich – 0 lat
- Jednorazowe zwiększenie rocznej szybkości wzrostu w przypadku poddania się operacji wydłużenia kończyn – 50 cm/rok

Potwierdzono, że wartości testowane w ramach walidacji skutkują uzyskaniem oczekiwanych wyników w modelu.

Sprawdzono również czy zmiana wieku początkowego (0 lat ) na 0 lat 12 miesięcy skutkuje identycznymi rezultatami jak w przypadku przyjęcia wieku początkowego równego 1 rok. W ramach walidacji potwierdzono tę właściwość.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości

zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania (w ramach wszystkich ramion w modelach):

- odsetek żywych chorych leczonych wosorytydem + odsetek żywych chorych leczonych najlepszym leczeniem wspomagającym = odsetek żywych chorych;
- odsetek żywych chorych + odsetek chorych w stanie zgon = 1;
- odsetek żywych chorych leczonych wosorytydem w cyklu $t-1$ = odsetek żywych chorych leczonych wosorytydem w cyklu t – odsetek żywych chorych zaprzestających leczenie wosorytydem pomiędzy cyklami t oraz $t-1$.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono ani jednej analizy ekonomicznej, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Wobec braku ocen ekonomicznych specyficznych dla achondroplazji, przeprowadzono szersze, niesystematyczne poszukiwanie ocen ekonomicznych dotyczących zespołów niskorosłości. Zidentyfikowano 4 takie analizy: *Christensen 2010*, *Takeda 2010*, *Li 2007* i *Joshi 2006*.

W publikacji *Christensen 2010* przeprowadzono analizę opłacalności leczenia dzieci urodzonych w niskim wieku ciążowym (ang. *small for gestational age*; SGA) i dzieci z niedoborem hormonu wzrostu (ang. *growth hormone deficiency*; GHD) rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu (somatropiną) w Szwecji. Zastosowano model drzewa decyzyjnego Markowa z trzema wzajemnie wykluczającymi się stanami zdrowia: żywy *nieleczony*, żywy *leczony* oraz *zgon*, między którymi chory przemieszczał się w rocznych cyklach. Całkowite koszty i skumulowane lata życia w pełnym zdrowiu oszacowano w perspektywie dożywotniej, stosując roczną stopę dyskontową o wysokości 3%. Chorzy rozpoczynali leczenie w modelu w wieku 6,98 i 10 lat a kończyli terapię somatropiną w wieku 16,43 i 15,10 lat, w zależności od kohorty (SGA lub GHD). Śmiertelność chorych uwzględniono jednakowo w przypadku wszystkich chorych, niezależnie od osiąganego standardowego

wyniku wzrostu. Z przeprowadzonej analizy wynika, że chorzy leczeni somatropiną odnieśli inkrementalną korzyść w postaci dodatkowego wzrostu, przedstawionej w skali standardowego wyniku wzrostu (Z-score), w porównaniu z chorymi z kohorty nieleczonej. W każdym cyklu jakość życia naliczano na podstawie standardowego wyniku wzrostu, zgodnie z analizą badania *Christensen 2007*, polegającą na uciążeniu jakości życia w zależności od standardowego wyniku wzrostu (szczegóły tego podejścia opisano w rozdziale 5.4.1.). Chorym ze standardowym wynikiem wzrostu poniżej wartości -3 przypisano wartość jakości życia na poziomie 0,687, zgodnie z wynikami *Christensen 2007*.

Ocena efektywności kosztowej rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu w porównaniu z brakiem leczenia w kohortach dzieci z niedoborem hormonu wzrostu, zespołem Turnera, zespołem Pradera-Williego, przewlekłą niewydolnością nerek oraz niedoborem genu zawierającego homeobox niskiego wzrostu została opisana w publikacji *Takeda 2010*. W analizie tej zastosowano model Markowa z dwoma stanami zdrowia: żywy oraz zgon. Śmiertelność związaną z wiekiem dostosowano poprzez zastosowanie standaryzowanych parametrów śmiertelności do tabel życia populacji ogólnej. Charakterystyka modelowanych chorych różniła się w zależności od modelowanej jednostki chorobowej – wiek wyjściowy od 7,42 do 9,14 lat; zakończenie terapii od 13,95 do 16,45 lat; standardowy wynik wzrostu w przypadku braku leczenia od -3,23 do -2,22. Koszty i QALY oszacowano w perspektywie dożywotniej, stosując roczną stopę dyskontową na poziomie 3,5% oraz roczną długość cyklu. Zgodnie z wynikami badań klinicznych u pacjentów leczonych (podczas gdy pozostają oni na aktywnej terapii) uwzględniono dodatkowe zwiększenie standardowego wyniku wzrostu o od 0,82 do 1,82 (w zależności od jednostki chorobowej) w stosunku do pacjentów z kohorty nieleczonej. W przypadku dyskontynuacji leku przypisano im wzrost równy kohorcie nieleczonej. Jakość życia pacjentów uwzględniono na podstawie ich wzrostu, na podstawie *Christensen 2007* (rozdział 5.4.1.). Związane z leczeniem polepszenie jakości życia oszacowano jako równe od 0,021 (populacja chorych z zespołem Pradera-Williego) do 0,069 (populacja dzieci z niedoborem hormonu wzrostu).

Publikacja *Li 2007* dotyczyła analizy zgłoszenia HTA dotyczącego rekombinowanego ludzkiego hormonu wzrostu (somatropiny) w leczeniu zespołu Turnera i została przeprowadzona przez Kanadyjską Agencję ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia (CADTH). Przeprowadzono analizę kosztów-efektywności, oceniającą koszt inkrementalny na centymetr uzyskanego wzrostu końcowego, oraz analizę kosztów-użyteczności, oceniającą koszt inkrementalny na uzyskany QALY. Do oszacowania kosztów i efektów klinicznych w

perspektywie dożywotniej zastosowano model analizy decyzyjnej, stosując stopę dyskontową w wysokości 5% rocznie. Dane dotyczące użyteczności zastosowane w modelu oparto na badaniu *Busschbach 1998*, w którym ilościowo oszacowano obniżenie jakości życia spowodowane niskim wzrostem wykorzystując podejście kompromisu czasowego (ang. *time trade-off*, TTO). Badanie wykazało, że chorzy z zespołem Turnera zdecydowałiby się poświęcić średnio 4,2% swojego życia, aby osiągnąć normalny wzrost, co zostało zastosowane w modelu jako zwiększenie wartości jakości życia o 0,042 w przypadku osiągnięcia normalnego wzrostu. Wśród zdarzeń niepożądanych dotyczących zespołu Turnera uwzględniono zabieg chirurgiczny, zapalenie ucha środkowego, choroby ucha, zaburzenia stawów, zaburzenia oddechowe oraz zapalenie zatok.

W opublikowanej ocenie ekonomicznej *Joshi 2006* przeprowadzono analizę opłacalności oraz analizę kosztów-użyteczności somatropiny w leczeniu GHD u dzieci. Do oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych w perspektywie całego życia zastosowano deterministyczny model decyzyjno-analityczny. Zastosowano stopę dyskontową w wysokości 1,5% rocznie do kosztów, lat życia, lat życia skorygowanych jakością oraz wyników klinicznych. W analizie leczenie chorych somatropiną, w okresach od 5 do 16 roku życia lub od 3 do 18 roku życia, porównano z brakiem leczenia. W ramach kategorii kosztowych uwzględniono koszty leków oraz monitorowanie leczenia - przyjęto, że każdy pacjent odbywa średnio 4 konsultacje w ciągu roku u lekarza specjalisty endokrynologa dziecięcego i 1 wizytę w roku u lekarza POZ. Efekt leczenia został zdefiniowany jako osiągnięcie *normalnego wzrostu*, tj. ostatecznego wzrostu dorosłego w granicach dwóch odchyłeń standardowych od średniej populacyjnej dla danej płci (standardowy wynik wzrostu w przedziale od -2 do 2 w wieku ≥ 18 lat). Założono przy tym, że osiągnięcie standardowego wyniku wzrostu > -2 zostanie osiągnięte po pierwszym roku leczenia. Korzyści związane z osiągnięciem *normalnego wzrostu*, zastosowane jako poprawa jakości życia, zostały zatem przypisane dożywotnio, od drugiego roku leczenia. Wartości jakości życia w modelu zostały zaadaptowane na podstawie wskaźników przedstawionych w raporcie Wessex Development and Evaluation Committee i wyniosły 0,781 dla grup przed leczeniem lub bez leczenia, 0,970 dla chorych osiagających *normalny wzrost* oraz 0,904 dla pacjentów osiagających częściowy efekt leczenia somatropiną, ale nie osiagających standardowego wzrostu powyżej wartości -2.

Podsumowanie analizy konwergencji

Rozbieżności w założeniach niniejszej analizy ekonomicznej względem odnalezionych analiz dotyczą:

Publikacja *Li 2007* częściowo waliduje również uwzględnione w niniejszej analizie komplikacje⁸, które wiążą się z niskim wzrostem.

Mimo modelowania bazującego na tym samym efekcie zdrowotnym (zwiększenie standardowego wyniku wzrostu), uznano, że porównywanie wyników opisanych analiz do wyników niniejszej analizy kosztów-użyteczności nie ma zastosowania, ze względu na badanie odmiennych interwencji (rekombinowany ludzki hormon wzrostu oraz wosorytyd) oraz analizowanie odmiennych jednostek chorobowych (żadna z analiz nie dotyczy achondroplazji).

Konkludując, uwzględnione oceny ekonomiczne wskazują na to, że kluczowe, w kontekście poprawy jakości życia niskorosłych chorych, jest zwiększenie tempa wzrostu w okresie dziecięcym i nastoletnim, jednak bardziej szczegółowe wnioski są ograniczone, ponieważ te oceny ekonomiczne nie mają bezpośredniego zastosowania do wosorytydu oraz/lub achondroplazji.

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

⁸ opisane w *Li 2007* jako zdarzenia niepożądane

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano natomiast walidacji wyboru kategorii kosztowych, w tym wyboru uwzględnionych w niniejszej analizie poszczególnych komplikacji achondroplazji, poprzez porównane metodyki niniejszej analizy z danymi literaturowymi.

Wykorzystano w tym celu 3 publikacje, odnalezione w ramach przeglądu innych analiz ekonomicznych (odrzucone ze względu na brak wyników kosztów-użyteczności ani wyników kosztowych), tj. *Fano 2022*, *Broder 2022* oraz *Murton 2023*.

Publikacja *Fano 2022* zawierała wyniki przeglądu systematycznego literatury przeprowadzonego w celu scharakteryzowania wpływu achondroplazji na chorych oraz na zasoby opieki zdrowotnej w krajach Ameryki Łacińskiej. W odnalezionych badaniach przekrojowych i opisach przypadków (tzw. *case-series*) najczęściej zgłaszanym rodzajem obciążających wyników były zaburzenia układu nerwowego (28,7% odnalezionych badań), następnie kwestie związane z kręgosłupem, w tym zwężenie, ucisk i związany z tym ból (25,0%), a następnie zaburzenia uszu, nosa, gardła i mowy (21,4%). Ponadto, na podstawie danych ilościowych zawartych w 11 publikacjach, autorzy przeprowadzili metaanalizę dotyczącą śmiertelności chorych oraz występowania wybranych komplikacji achondroplazji. W rezultacie wykazano zwiększony, względem populacji ogólnej, odsetek:

- nagłych zgonów oraz zgonów z powodu powikłań ze strony układu oddechowego (15% chorych na ACH; n = 99; p-value = 0,0029);
- zaburzeń sercowo-oddechowo-metabolicznych (17% chorych na ACH; n = 230; p-value < 0,0001), w tym adenotonsillektomii; bezdechu sennego; bezdechu, po którym nastąpił zgon; zapalenia płuc; podwyższonego wskaźnika bezdechu oraz desaturacji tlenowej podczas snu;
- zaburzeń układu nerwowego (18% chorych na ACH; n = 262; p-value < 0,0001), w tym wodogłowie; kryzysów drgawkowych; padaczki; czucia opacznego i niedowładów; hipotonii; objawów i problemów neurologicznych; uszkodzeń wymagających operacji dekompresyjnej otworu wielkiego oraz upośledzenia umysłowego;
- zaburzeń uszu, nosa, gardła i mowy (32% chorych na ACH; n = 183; p-value = 0,0046), w tym utraty słuchu; nawracającego zapalenia ucha środkowego; uszkodzeń wymagających leczenia chirurgicznego (tj. umieszczenie rurek wentylacyjnych); opóźnienia rozwoju mowy; hipotonii; przerostu migdałków; chrapania; wykonanych zabiegów tonsillektomii oraz pogrubienia błony bębenkowej;
- problemów z kręgosłupem dotyczących zwężenia, ucisku i związanego z tym bólu (24% chorych na ACH; n = 235; p-value < 0,0001), w tym m.in. osteopenii lub

osteoporozy; laminiektomii tylnej; kompresji czaszkowo-szyjnej oraz kompresji kręgosłupa wymagającej laminiektomii;

- zaburzeń psychospołecznych (19% chorych na ACH; n = 66; p-value = 0,0054), w tym depresji; postrzegania wizerunku własnego ciała oraz łagodnej somatyzacji.

Wymienione komplikacje pokrywają wszystkie komplikacje uwzględnione w niniejszej analizie (rozdział 5.3.1.), natomiast lista potencjalnych komplikacji możliwych do uwzględnienia jest znacznie dłuższa. W kontekście niniejszej analizy przyjęto, że pozostałe komplikacje występujące częściej w populacji achondroplazji w porównaniu z populacją ogólną, w tym głównie zaburzenia psychospołeczne, wpływają sumarycznie na stałe obniżenie jakości życia chorych na achondroplazję, modelowane w niniejszej analizie na podstawie standardowego wyniku wzrostu (rozdział 5.4.1.). Oszacowane w *Fano 2022* odsetki populacji ACH zmagające się z wybranymi zaburzeniami (tj. kategoriami zaburzeń) pokrywają się z odsetkami uzyskanymi w niniejszym modelu ekonomicznym (dla horyzontu dożywotniego). Waliduje to badanie LIAISE jako źródło danych dla historii naturalnej achondroplazji.

W publikacji *Broder 2022* przedstawiono dane ze Stanów Zjednoczonych dotyczące wpływu achondroplazji na obciążenie narodowej służby zdrowia. Przedstawione dane wskazują na to, że koszty związane z leczeniem achondroplazji są w równym stopniu ponoszone w kontekście dorosłych chorych jak i w kontekście dzieci (19,7 i 19,9 mln USD w 2017 roku), a całkowite średnie koszty hospitalizacji chorego na achondroplazję są średnio o 64% większe niż średnia dla populacji ogólnej. Średnia długość pobytu w szpitalu wynosi w przypadku achondroplazji 6,8 dnia i jest o 2,2 dnia większa niż średnia dla populacji ogólnej. Na podstawie 1 985 odnotowanych przyjęć chorych na achondroplazję w Stanach Zjednoczonych oszacowano, że w przypadku dzieci (905 przyjęć) najczęstszymi powodami wizyt była opieka w okresie perinatalnym (33,7% wszystkich wizyt; średnio 11,6 dni na oddziale), problemy układu mięśniowo-szkieletowego (21,0%; 3,4 dni), układu oddechowego (18,2%; 6,2 dni), układu nerwowego (10,5%; 2,8 dni) oraz zaburzenia uszu, nosa, gardła i mowy (6,1%; 2,6 dni). W przypadku dorosłych chorych najczęstszymi powodami przyjęć (1 080 przyjęć) były problemy układu mięśniowo-szkieletowego (22,7%; 6,3 dni), układu oddechowego (12,0%; 8,3 dni) oraz infekcji i chorób pasożytniczych (10,2%; 8,0 dni).

Problemy dotyczące uszu, nosa i gardła stanowiły oraz problemy ortopedyczne stanowiły kolejno 78,5% oraz 18,0% przypadków chirurgii u dzieci z achondroplazją (łącznie aż 96,5%). Natomiast w przypadku dorosłych chorych wskazano w tej kategorii m.in. chirurgię ortodonyczną (27,1%), chirurgię ogólną (19,9%), chirurgię uszu, nosa i gardła (20,2%) oraz

chirurgię kręgosłupa (16,5%). Zabiegi wykonywane chorym w wieku 5-14 lat stanowiły aż 56,9% wszystkich wykonywanych zabiegów.

Większość danych przedstawionych w publikacji *Broder 2022* jest porównywalna z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie. Zauważono natomiast znacznie większy odsetek operacji dotyczących problemów uszu, nosa i gardła, w porównaniu z operacji dotyczących problemów układu mięśniowo-szkieletowego, co może świadczyć o niedoszacowaniu częstości tych zabiegów (opierając się na danych z badania LIAISE). Jednakże, w kohorcie wosorytydu należy spodziewać się nie większej częstości komplikacji uszu, nosa i gardła względem BSC, zatem potencjalne niedoszacowanie jest konserwatywne.

Publikacja *Murton 2023* zawierała systematyczny przegląd literatury dotyczący achondroplazji w kontekście jakości życia związanej ze zdrowiem, wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, kosztów, skuteczności, bezpieczeństwa, ocen ekonomicznych oraz zidentyfikowanie luk w badaniach. Zidentyfikowano 59 badania, w tym 3 dotyczące zużycia zasobów opieki zdrowotnej - *Broder 2022* (opisane powyżej), *Maghnie 2023* (LIAISE; wykorzystane w niniejszej analizie) oraz *Chen 2021*.

Na podstawie badania LIAISE autorzy *Murton 2023* oszacowali, że achondroplazja związana jest ze zwiększoną liczbą przyjęć do szpitala (średnio 2,5 na pacjenta rocznie), zwiększoną liczbą stosowanych leków przez chorego (średnio 7,2) oraz zwiększoną liczbą wizyt specjalistycznych (średnio 3,7 na pacjenta rocznie). Niektóre kategorie zużycia opieki medycznej wydawały się być związane z wiekiem, np. średni czas pobytu w szpitalu był większy w przypadku starszych chorych, natomiast częstotliwość corocznych wizyt u specjalisty wyższa u młodszych chorych. Globalne badanie przekrojowe (n = 660 rodziców lub opiekunów osób chorych na ACH) wykazało, że 2/3 dzieci z achondroplazją doświadczają wizyt w podstawowej opiece zdrowotnej co sześć miesięcy (z wyłączeniem Japonii, gdzie terapia hormonem wzrostu jest standardowym leczeniem).

W ramach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w *Murton 2023*, nie zidentyfikowano ocen ekonomicznych dotyczących leczenia achondroplazji, natomiast odniesiono się do odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących innych zespołów niskorosłości. Zweryfikowano zatem modelowanie jakości życia jako zależnej od standardowego wyniku wzrostu, jak również naliczanie QALY w horyzoncie wykraczającym poza czas terapii.

Wyniki przedstawionych publikacji potwierdzają, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe zostały dobrane prawidłowo.

12. Ograniczenia

Ekstrapolacja danych

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

Ponadto, wystąpiła potrzeba modelowania szybkości wzrostu chorych w dłuższym okresie niż uwzględniony w badaniach, tj. od wieku początkowego do zamknięcia nasady kości długich (ok. ■■■ lat), co również wiąże się z niepewnością.

Istotnym ograniczeniem jest również niewielka liczebność populacji w badaniach wieloramiennych, m.in. 111-206 i 111-208, co jest konsekwencją rzadkości choroby w populacji ogólnej. W konsekwencji choć badanie 111-206 miało odpowiednią moc, aby wykazać istotność głównych wyników w całej badanej populacji, nie miało odpowiedniej mocy by uzyskać istotność statystyczną w poszczególnych kohortach. W grupie chorych w wieku <5 lat, której to grupy dotyczyły badania 111-206 i 111-208, zdecydowano się zatem na modelowanie różnicy rocznej szybkości wzrostu w oparciu o porównanie ramienia leczonych wosorytydem z badania wieloramiennego oraz populacji z badania historii naturalnej achondroplazji (dla ramienia BSC) odpowiednio dobranej retrospektywnie tak, aby zapewnić dobre dopasowanie charakterystyk pacjentów z porównywanego badania wieloramiennego. Ze względu na związane z tym ograniczenia, w analizie wrażliwości testowano 2 dodatkowe warianty w kontekście szybkości wzrostu chorych w wieku <5 lat oraz 1 wariant w kontekście szybkości wzrostu chorych w wieku ≥5 lat. Wśród wariantów testowano m.in. wyłącznie dane z badań wieloramiennych (WOS vs PLC) dla każdej z uwzględnionych grup wiekowych. Porównania opierające się na kontroli zewnętrznej są uważane za znaczące i powinny być wykorzystywane w przypadku analiz dotyczących chorób, w których nie ma dostępnych długookresowych wyników klinicznych dla kohorty placebo z badań wieloramiennych; m.in. ze względów etycznych, gdy kluczowe jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia interwencją w kontekście maksymalnego zysku terapeutycznego.

Charakterystyka chorych

Przyjęcie rozkładu płci chorych na podstawie badania 111-301 (*Savarirayan 2020*) oraz wzrostu (w zależności od wieku oraz płci) na podstawie danych z amerykańskiej bazy CLARITY (*Hoover-Fong 2021*) związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych na achondroplazję w Polsce.

Wiek początkowy, w którym chorzy z kohorty WOS rozpoczynają stosowanie wosorytydu, przyjęto w modelu ekonomicznym jako równy średniemu wiekowi, w którym diagnozuje się achondroplazję (■ miesiąc życia). Wiąże się to z ograniczeniem wiarygodności wyników kosztów-użyteczności, gdyż taki stan zakłada brak chorych, którzy rozpoczynaliby leczenie wosorytydem dopiero po kilku latach od diagnozy choroby, np. ze względu na wprowadzenie leku Voxzogo® do refundacji w Polsce kilka lat po zdiagnozowaniu u nich achondroplazji, lecz jeszcze przed osiągnięciem wieku zamknięcia nasad kości długich. Analiza podstawowa dotyczy zatem sytuacji, w której wosorytyd jest już refundowany (np. od kilku lat) i wszyscy chorzy rozpoczynający terapię są chorymi nowo zdiagnozowanymi. Opóźnienie rozpoczęcia terapii wosorytydem względem momentu diagnozy choroby skutkowałoby natomiast krótszą terapią, a więc zmniejszonymi całkowitymi kosztami oraz znacznie zmniejszoną efektywnością kliniczną w ramieniu WOS, w miarę narastania niedoboru wzrostu w pierwszych latach życia. W analizie wrażliwości testowano zatem wariant tzw. stanu przejściowego, w którym średni wiek rozpoczęcia terapii jest równy średniemu wiekowi wszystkich chorych kwalifikujących się do stosowania wosorytydu w Polsce w 2024 roku (■ lat).

Modelowanie czasu terapii wosorytydem opiera się na uwzględnieniu średniego wieku zamknięcia nasad kości długich w rozważanej populacji. Jednakże moment zamknięcia nasad kości długich różni się między chorymi, a przez jego bezpośredni wpływ na długość przyjmowania wosorytydu, parametr ten znacznie wpływa na inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne, dotyczące porównania wosorytydu z najlepszym leczeniem wspomagającym. Do określenia wieku zamknięcia nasad kości długich wykorzystano zatem średnie wskazania ekspertów klinicznych, natomiast w analizie wrażliwości testowano arbitralnie wiek o 1 mniejszy/większy niż oszacowana średnia. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego* decyzja o przedłużeniu leczenia jest podejmowana, po 12 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy, przez Zespół Koordynacyjny ds. Chorób Ultrazradkich, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii. W związku z powyższym należy zauważyć, że chorzy będą przerywali planowe leczenie średnio nieco później (maksymalnie kilka miesięcy później) niż w momencie zamknięcia nasad kości długich, co może stanowić ograniczenie w dokładnym oszacowaniu średniego wieku planowego zakończenia terapii w modelowanym ramieniu WOS.

Zależność zastępcza standardowego wyniku wzrostu

Istotnym ograniczeniem modelowania przyjętego w niniejszej analizie jest uwzględnienie wpływu standardowego wyniku wzrostu na częstość komplikacji, śmiertelność chorych oraz obniżenie jakości życia opiekunów chorych dzieci (rozdział 5.3.). Założenie to bazuje na braku innych parametrów, na podstawie których można by rozważać zmienność tych czynników w obrębie chorych na achondroplazję – np. w przypadku częstości komplikacji dostępne są jedynie dane dla ogółu populacji chorych na achondroplazję, na podstawie badania historii naturalnej LIAISE (Maghnie 2023).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Analogiczne założenie zastosowano w przypadku śmiertelności chorych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

W kontekście śmiertelności chorych warto zaznaczyć, że nie odnaleziono wyników badań klinicznych, które potwierdzałyby pozytywny wpływ wosorytydu na zmniejszenie śmiertelności chorych, zatem uzyskana w niniejszej analizie przewaga wosorytydu nad BSC w kontekście przeżycia całkowitego jest wyłącznie konsekwencją założenia o zależności zastępczej standardowego wyniku wzrostu.

Jakość życia

Wartości jakości życia chorych na achondroplazję zastosowane w analizie kosztów-użyteczności są oparte na danych EQ-5D. Może być to postrzegane jako ograniczenie, biorąc pod uwagę, że istnieją dowody z badania LIAISE sugerujące, że wyniki EQ-5D nie są tak

wrażliwe na wpływ standardowego wyniku wzrostu na wartości jakości życia, w porównaniu z innymi instrumentami, tj. QoLISSY oraz PedsQL. Wyniki analizy korelacji, opisanej w publikacji *Maghnie 2023*, zidentyfikowały standardowy wynik wzrostu jako istotny czynnik skorelowany z całkowitym wynikiem QoLISSY (współczynnik korelacji = 0,394; p-value < 0,01), dość dobrze skorelowany z całkowitym wynikiem PedsQL (współczynnik korelacji = 0,266; p-value < 0,05), natomiast w niewielkim stopniu skorelowany z wynikami EQ-5D (współczynnik korelacji = 0,143; p-value > 0,1).

Mimo przeprowadzonego mapowania wyników PedsQL do EQ-5D uzyskane wyniki były wątpliwe i cechowały się niską istotnością kliniczną, prawdopodobnie ze względu na niewystarczająco dużą korelację między PedsQL a standardowym wynikiem wzrostu. Dlatego kluczowe jest opracowanie odpowiedniego algorytmu mapowania wyników QoLISSY na wartości EQ-5D dla analizowanej populacji chorych, natomiast ze względu na brak wiarygodnych danych, jakość życia związaną z wzrostem chorych bazowano w niniejszej analizie na wynikach badania *Christensen 2007* (szczegóły w rozdziale 5.4.1.), które wiąże się z ograniczeniami ze względu na wykorzystanie danych dotyczących populacji ogólnej oraz sklasyfikowanie wszystkich chorych ze standardowym wynikiem wzrostu ≤ 3 do jednej grupy.

W kontekście modelowania jakości życia chorych ograniczenie wiąże się zatem z założeniem, że istnieje związek przyczynowy między wzrostem lub standardowym wynikiem wzrostu a jakością życia EQ-5D oraz że dane *Christensen 2007*, raportujące zależność jakości życia od standardowego wyniku wzrostu populacji ogólnej dorosłych obywateli Wielkiej Brytanii, mogą być wykorzystane w przypadku modelowanych chorych na achondroplazję.

Mimo to, bazując na modelowaniu przeprowadzonym w analizie ekonomicznej dotyczącej innej jednostki chorobowej związanej z niskorosłością (*Christensen 2010*), uzyskano dobre dopasowanie modelowanej krzywej do danych pomiarowych *Christensen 2007* ($R^2 = 0,962$).

Ze względu na niepewność związaną z modelowaniem jakości życia chorych ze standardowym wynikiem wzrostu < 3, w analizie wrażliwości testowano alternatywny wariant dopasowanej krzywej do danych *Christensen 2007*.

Warto również zaznaczyć, że 3-letnie dane z badania wieloramiennego 111-302 wykazują poprawę jakości życia u chorych w kohorcie WOS, co jest szczególnie wyraźne u chorych osiągających poprawę ≥ 1 odchylenia standardowego wzrostu, w porównaniu do pozostałych chorych [Analiza kliniczna].

Ponadto, pozytywny wpływ wosorytydu na jakość życia chorych na achondroplazję w horyzoncie dożywočním został wskazany w globalnym panelu Delphi [Savarirayan 2022],

Licznymi ograniczeniami cechuje się dodatkowy scenariusz uwzględniający badanie *Maghnie 2023* jako źródło danych jakości życia. Wykonany scenariusz bazuje na najprostszej regresji liniowej, tj. opierającej się na dwóch, jedyne możliwości do określenia, punktach: $QoL(Z\text{-score} = 0) = 0,9$ dla populacji ogólnej i $QoL(-5,6) = 0,7$ dla chorych na achondroplazję w badaniu *Maghnie 2023*. Ponadto, podany wynik EQ-5D ma dokładność wyłącznie 1 miejsca po przecinku i dotyczy wyłącznie dorosłych chorych ($n = 74$), uczestniczących w badaniu LIAISE. Dodatkowo, podana wartość EQ-5D = 0,7 jest jedynie średnią określającą populację wszystkich chorych na achondroplazję, a więc chorych o różnych wartościach standardowego wyniku wzrostu; nie odnaleziono danych, na podstawie których możliwe byłoby określenie rozkładu standardowego wyniku wzrostu w badaniu *Maghnie 2023*. Natomiast w badaniu *Christensen 2007* każda wartość dotyczyła wyłącznie osób z wąskiego przedziału standardowego wyniku wzrostu. Mimo braku rozkładu standardowego wyniku wzrostu w badaniu *Maghnie 2023*, średni standardowy wynik wzrostu (-5,6) został oszacowany w oparciu o średni wzrost chorych oraz tablice wzrostu (dla wieku 18+ lat), zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 5.2.; oszacowanie to wpływa natomiast na zwiększenie niepewności dotyczącej tego parametru. Konkludując, wyniki dotyczące tego scenariusza nie mogą być rozważane

jako wiarygodne, gdyż zarówno wartość EQ-5D, jak i średni standardowy wynik wzrostu są niedokładnie określone. Ponadto, nie ma pewności czy odwzorowanie liniowe jest odpowiednie w kontekście zależności QoL(Z-score), natomiast przeprowadzenie regresji kwadratowej (tak jak to przyjęto w analizie podstawowej na bazie *Christensen 2007*) nie jest możliwe ze względu na jedynie 2 punkty odniesienia dla zależności QoL(Z-score).

Koszty

Konserwatywnie w analizie kosztów-użyteczności nie uwzględniano w analizie kosztów pośrednich, związanych z wycofaniem się dorosłych chorych na achondroplazję z życia zawodowego, pobierania zasiłków oraz całkowitej rezygnacji z pracy jednego z rodziców w celu opiekowania się nad chorym dzieckiem. [REDACTED]

W analizie nie uwzględniano również kosztów monitorowania chorych, tj. wizyt u lekarza pierwszego kontaktu i innych specjalistów, badań diagnostycznych ani innych badań monitorujących. [REDACTED]

[REDACTED] Zatem, ze względu na oczekiwane niewielkie różnice w monitorowaniu pomiędzy porównywanymi ramionami oraz względnie niewielki koszt wizyt i badań monitorujących, w porównaniu z kosztami leku, uznano, że pominięcie tej kategorii kosztowej nie jest istotnym ograniczeniem analizy kosztów-użyteczności.

Za pewne ograniczenie można uznać uznanie kosztów rehabilitacji jako kategorii kosztów nieróżniących, mimo tego, że fizjoterapia jest kluczowa w przypadku chorych okresie rośnięcia i dotyczy wszystkich chorych na achondroplazję w wymiarze ok. 2 wizyt tygodniowo. [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, koszty fizjoterapii są w perspektywie rocznej znacznie mniejsze niż koszty leków.

W kontekście kosztów operacji wydłużenia kończyn należy podkreślić, że w niniejszej analizie rozliczano koszty wydłużenia kończyn wyłącznie jako procedury medycznej związanej z wykonaniem świadczenia *PZH04 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 18*

r.ż., natomiast nie naliczono kosztów związanych z komplikacjami, występującymi ze zwiększoną częstością podczas oraz w roku po zakończeniu procesu wydłużania kończyn, względem chorych bez operacji wydłużania kończyn. Założenie to uznano za konserwatywne ze względu na większą liczbę zabiegów wydłużania kończyn w kohorcie BSC niż kohorcie WOS. Wydłużanie kończyn nie powinno również istotnie wpływać na częstość pomocy fizjoterapeutycznej, w porównaniu do chorych na achondroplazję bez operacyjnego wydłużania kończyn (kilka wizyt tygodniowo, regularnie), zatem ten koszt został również pominięty. Warto zaznaczyć, że chorzy, którzy wydłużają operacyjnie kończyny, podejmują się najczęściej więcej niż 1 operacji, najczęściej jedna po drugiej, tj. po zakończeniu wydłużania jednej kończyny wydłużana jest kolejna. Jeżeli koszt związany ze zmianą zewnętrznego stabilizatora miałby być naliczany jako kolejna procedura medyczna PZH04, powodowałoby to podwójne naliczanie kosztów.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości testowano alternatywne warianty dyskontowania ze względu na ograniczenia kalkulacji wyników niniejszej analizy, wynikających z nieproporcjonalności naliczania kosztów (wysokie koszty początkowe) do naliczania korzyści zdrowotnych (rozłożone jednorodnie na całe życie chorego) w modelu ekonomicznym.

Dla innych parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie dokonano oceny opłacalności stosowania leku VOXZOGO® względem najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte. Wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszty najlepszego leczenia wspomagającego oszacowano na podstawie wyników badania historii naturalnej achondroplazji *LIAISE*, *Zarządzeń Prezesa NFZ* oraz wyników *badania ankietowego*, przeprowadzonego w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz z perspektywy społecznej (płatnika publicznego, pacjenta oraz społeczeństwa) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu wosorytydu zamiast najlepszego leczenia wspomagającego jest [REDACTED] od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Zastosowanie wosorytydu zamiast najlepszego leczenia wspomagającego jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia skorygowanego o jakość. Wykazano ponadto, że całkowity koszt terapii wosorytydem jest [REDACTED]

Modelowanie ekonomicznego wpływu refundacji leku VOXZOGO® jest obarczone wieloma ograniczeniami i wielokrotnie bazuje na założeniach, co do których nie ma jeszcze dowodów z badań klinicznych. Ograniczenia te zostały szczegółowo opisane w rozdziale 12. Mimo wielu niepewności co do zastosowanych parametrów, kluczowe aspekty modelowania zostały zwalidowane, za pomocą innych analiz ekonomicznych dotyczących chorób związanych z niskorosłością, jak również potwierdzone w rozmowie z ekspertami klinicznymi specjalizującymi się w leczeniu achondroplazji. Warto dodać, że polscy eksperci od ok. 2 lat

mają styczność z kilkunastoma chorymi leczonymi wosorytydem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (jak również z pacjentami leczonymi wyłącznie objawowo, najlepszym leczeniem wspomagającym).

Finansowanie wosorytydu u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu achondroplazji. Bezpośrednią konsekwencją pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku VOXZOGO® będzie zwiększenie szans na skuteczne leczenie achondroplazji przez zbliżenie wzrostu chorych do średniego wzrostu w populacji ogólnej, co wiąże się ze zwiększeniem jakości ich życia, zmniejszeniem ryzyka komplikacji związanych z niskim wzrostem oraz wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na zmniejszenie liczby wykonywanych, wątpliwie pod kątem etycznym, operacji wydłużenia kończyn. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas stosowali, w zdecydowanej większości, leczenie z wykorzystaniem najlepszego leczenia wspomagającego, będą mogli również zastosować terapię z wykorzystaniem leku VOXZOGO®.

Warto zwrócić uwagę, że terapia wosorytydem przynosi efekty jedynie w przypadku chorych, których nasady kości długich nie są zamknięte, a więc do osiągnięcia wieku zazwyczaj ok. ■ lat. Większość dzieci chorych na achondroplazję oraz ich opiekunowie desperacko wyczekują na jak najwcześniejsze objęcie refundacją leku VOXZOGO®, gdyż każdy rok nieoptymalnego wzrostu pogarsza sytuację chorych na dalszą część w dorosłym życiu.

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku VOXZOGO®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak jakiegokolwiek alternatywnego leczenia nakierowanego na podstawową przyczynę choroby, finansowanie wosorytydu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie nie odnaleziono żadnych publikacji dotyczących achondroplazji, zatem przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących innych jednostek chorobowych związanych z niskorosłością. Szczegóły dotyczące tych analiz zostały przedstawione w rozdziale 11.2.

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano rozbieżności względem większości odnalezionych analiz.

Rozbieżności dotyczyły analizowanego problemu zdrowotnego, analizowanej technologii medycznej, nieuwzględnienia w modelu ekonomicznym komplikacji oraz operacji wydłużenia kończyn (w kontekście zarówno kosztów, jak i wpływu na jakość życia chorych), modelowania śmiertelności w oparciu o standardowy wynik wzrostu oraz uwzględnienia obniżenia jakości życia opiekunów osób chorych.

Podobieństwa dotyczyły z kolei modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym, uwzględnienia modelu Markowa [REDACTED] [REDACTED] przyjęcia rocznej długości cyklu w modelu, stosowania interwencji wyłącznie w okresie przed zamknięciem nasad kości długich, uzależnienia jakości życia od standardowego wyniku wzrostu (zgodnie z wynikami badania *Christensen 2007*), uwzględnienia wybranych komplikacji niskorosłości oraz nieuwzględnienia jako komparatora żadnych technologii medycznych (interwencja była porównywana wyłącznie z brakiem leczenia).

Walidacja konwergencji wykazała, że u niskorosłych chorych, zwiększenie tempa wzrostu w okresie dziecięcym i nastoletnim jest kluczowe w kontekście poprawy jakości życia, jednak bardziej szczegółowe wnioski są ograniczone, ponieważ te oceny ekonomiczne nie mają bezpośredniego zastosowania do wosorytydu oraz/lub achondroplazji.

Ponadto, wyniki walidacji zewnętrznej potwierdzają, że uwzględnione w analizie kategorie kosztowe zostały dobrane prawidłowo.

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

Analizy ekonomiczne sierocych produktów leczniczych, takich jak VOXZOGO®, skutkują wyższymi wskaźnikami kosztów-użyteczności, niż w przypadku powszechnie stosowanych technologii, z wielu powodów [Landa 2009]. Obejmują one wysokie koszty generowane przez obszar R&D, wysokie koszty (w przeliczeniu na pacjenta) wstępnych badań, znaczący i szkodliwy wpływ stałych stóp dyskontowych oraz większą niepewność związaną z długoterminową skutecznością i wynikami w zakresie jakości życia ze względu na rzadkość choroby i niewielką liczbę pacjentów mogących uczestniczyć w badaniach klinicznych.

W przypadku terapii takich jak wosorytyd, cechujących się wysokimi kosztami początkowymi i długoterminowymi korzyściami klinicznymi, ze względu na zapewnienie trwałej poprawy jakości życia w horyzoncie dożywotnim, powszechne dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności sprawia, że osiągnięcie ustalonego progu opłacalności jest tym bardziej utrudnione. Z pewnego punktu widzenia można uznać to za obniżenie priorytetów w kontekście pacjentów ze schorzeniami trwającymi całe życie, ponieważ utrata jakości życia, której z powodu naturalnego przebiegu choroby doświadczą nieleczeni pacjenci w późniejszych etapach życia, będzie związana z niższą wartością dyskontowanych QALY w porównaniu z podobną jakością życia doświadczaną w bieżącym punkcie czasowym. Należy podkreślić, że w przypadku achondroplazji i wosorytydu, aby zapewnić korzyści w zakresie jakości życia w wieku dorosłym, leczenie musi być prowadzone w okresie dziecięcym, gdy chory rośnie. Oznacza, że obecne podejście do dyskontowania nigdy nie uwzględni pełnej wartości klinicznej leczenia.

Ponadto, stosowanie najlepszej opieki wspomagającej jest ukierunkowane nie na podstawową przyczynę choroby, a na doraźne łagodzenie objawów i powikłań. Leczenie to w dużym stopniu pokrywa się z procedurami stosowanymi w ramach aktywnego leczenia wosorytydem (z wyłączeniem stosowania leku), dlatego nie oczekuje się, że koszty WOS vs BSC będą zbliżone podczas okresu aktywnej terapii, tj. przed zamknięciem nasad kości długich.

Rozwiązanie problemu achondroplazji wymaga kompleksowego podejścia, które uwzględnia rzadkość występowania choroby, wysokie niezaspokojone potrzeby medyczne i pilną potrzebę

wczesnej interwencji. Podczas gdy ograniczenia i wyzwania związane z gromadzeniem danych i niepewność są nieodłączne w badaniach nad chorobami rzadkimi, znaczne obciążenie chorobą i niekwestionowany potencjał nowych terapii poprawiających wyniki zdrowotne chorych powinny przesądzić o słuszności przyjęcia tych terapii. Należy skupić się na wieloaspektowych korzyściach klinicznych, jakie terapie te mogą zaoferować, w szczególności w zakresie poprawy mobilności chorych, zmniejszenia częstości hospitalizacji oraz poprawy jakości życia zarówno pacjentów, jak i ich rodzin.

W oparciu o przedstawione powody, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony. W takim przypadku chorym na achondroplazję zostałaby odebrana opcja leczenia, która rozwiązuje istotną lukę terapeutyczną i jest ukierunkowana na podstawową genetyczną przyczynę choroby, ostatecznie wpływając zarówno na jakość życia pacjentów, jak i zdrowie publiczne.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 32.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	708 045
#2	achondroplasia	3 260
#3	#1 AND #2	86

Data ostatniego wyszukiwania: 28.10.2024

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem standardowego wyniku wzrostu lub wzrostu chorych.

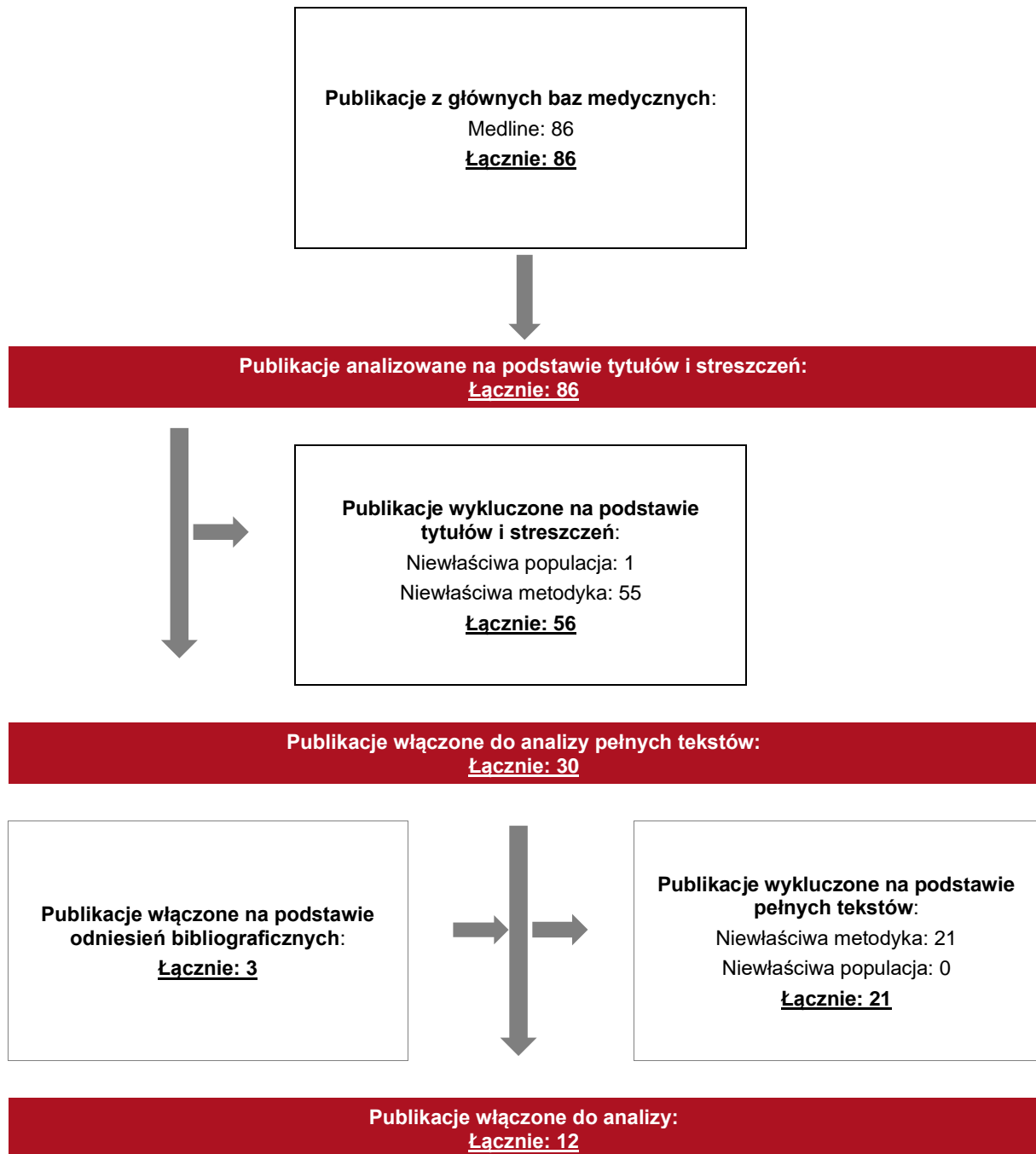
15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 14.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 86 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 86 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 30 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Mahomed 1998, Yonko 2021, Kim 2012a, Kim 2012b, Matsushita 2019, Witt 2019, Batibay 2020, Savarirayan 2020, Hafez 2022, Maghnie 2023, Trofimchuk 2024* oraz *Alves 2024*.

Większość publikacji zawierała wyniki jakości życia, które można by przypisać do stanu zdrowia ACH, natomiast część publikacji zawierała również dane dotyczące wpływu operacji wydłużenia kończyn na jakość życia chorych, tj. porównywano jakość życia przed operacją, po operacji w czasie rozciągania oraz po operacji po rozciąganiu.

W przypadku jakości życia w stanie ACH wyłącznie 1 odnaleziona publikacja (*Maghnie 2023*) zawierała wyniki jakości życia chorych mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D. W związku z powyższym zdecydowano się na uwzględnienie w wynikach przeglądu również innych publikacji, które dostarczają wyników jakości życia mierzonych za pomocą kwestionariuszy SF-36 lub PedsQL, co do których istnieją algorytmy mapowania wyników do wartości EQ-5D. Ze względu na brak takiego algorytmu dla skali QoLISSY (charakterystycznej dla achondroplazji), na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono publikacje, w których jakość życia mierzono za pomocą wyłącznie tych kwestionariuszy.

W kontekście uszczegółowienia stanu zdrowia w wynikach uwzględniono również średni wzrost i/lub średni standardowy wynik wzrostu danej grupy chorych. W przypadku, w którym

dostępne były dane dotyczące zarówno średniego wieku chorych jak i średniego wzrostu chorych, natomiast średni standardowy wynik wzrostu nie był podany, obliczano go w oparciu o tablice wzrostu populacji ogólnej (Tabela 3.). Przypadki takie zaznaczano w tabeli wynikowej.

Metody i wyniki pomiaru średniej jakości życia, stan zdrowia oraz liczbę i podstawową charakterystykę chorych włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Wartości jakości życia określone na podstawie badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia; średni (SD) wzrost i/lub średni (SD) standardowy wynik wzrostu	Średnia jakość życia	Zakres zmienności (SD)	Liczba chorych w badaniu	Średni wiek; odsetek płci żeńskiej
Jakość życia chorych na achondroplazję						
Matsushita 2019	SF-36, Komponent fizyczny	ACH (nastolatki); 125,1 (13,6) cm; -5,2*	43,5	15,2	73	10-19 lat; 48%
	SF-36, Komponent psychiczny		57,5	10,0		
	SF-36, Komponent fizyczny	ACH (dorośli); 132,8 (11,1) cm; -5,3**	45,6	18,1	46	20-29 lat; 63%
	SF-36, Komponent psychiczny		49,7	8,9		
	SF-36, Komponent fizyczny	ACH (dorośli); 135,8 (10,8) cm; -4,9**	40,8	21,4	34	30-39 lat; 50%
	SF-36, Komponent psychiczny		49,3	11,0		
	SF-36, Komponent fizyczny	ACH (dorośli); 128,8 (7,9) cm; -5,9**	31,7	20,0	15	40-49 lat; 67%
	SF-36, Komponent psychiczny		49,1	10,4		
	SF-36, Komponent fizyczny	ACH (dorośli); 122,7 (8,1) cm; -6,7**	29,4	16,7	8	50-59 lat; 100%
	SF-36, Komponent psychiczny		48,1	9,3		
	SF-36, Komponent fizyczny	ACH (dorośli); 123,4 (8,3) cm; -6,6**	19,8	17,1	5	60-69 lat; 80%
	SF-36, Komponent psychiczny		47,3	15,2		
Witt 2019	PedsQL 4.0, Wynik całkowity [^]	ACH; -5,25 (1,26)	73,76	18,04	47	9,75 lat; 49%
		ACH (wyniki raportowane przez rodziców); -5,25	63,7	15,83	73	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia; średni (SD) wzrost i/lub średni (SD) standardowy wynik wzrostu	Średnia jakość życia	Zakres zmienności (SD)	Liczba chorych w badaniu	Średni wiek; odsetek płci żeńskiej
		Populacja ogólna; 0	83,84	n/d	n/d	n/d
	SF-8, Komponent fizyczny	Rodzice chorych na achondroplazję; b.d.	50,5	8,49	73	n/d
	SF-8, Komponent psychiczny	Rodzice chorych na achondroplazję; b.d.	46,51	10,22	73	n/d
Savarirayan 2020	PedsQL, Wynik całkowity [^]	ACH, leczeni wosorytydem, początek leczenia; 102,9 (11,0) cm; -5,14 (1,07)	74,46	95%CI: 65,76; 84,24	28	9,06 lat; 46%
		ACH, leczeni wosorytydem, 52. tydzień; 111,3 cm; b.d.	+1,09	95%CI: -6,68; 8,70	25	
		ACH, leczeni placebo, początek leczenia; 100,2 (11,9) cm; -5,13 (1,11)	73,91	95%CI: 66,30; 89,77	35	8,35 lat; 48%
		ACH, leczeni placebo, 52. tydzień; 106,7 cm; b.d.	+0,00	95%CI: -10,87; 6,52	33	
Alves 2024	SF-36, Komponent fizyczny	ACH (dorośli); 125,6 (12,8) cm; -7,1**	46,7	7,05	16	37,1 lat; 62,5%
	SF-36, Komponent psychiczny		45,1	7,87		
Jakość życia chorych na achondroplazję z/bez operacji wydłużenia kończyn						
Kim 2012a	SF-36, Komponent fizyczny	ACH, bez operacji wydłużenia kończyn; 120,1 (7,4) cm; -4,7***	55,63	15,38	22	12,5 lat; 68%
	SF-36, Komponent psychiczny		55,18	14,53		
	SF-36, Komponent całkowity		57,81	16,82		
	SF-36, Komponent fizyczny	ACH, po operacji wydłużenia kończyn ^{^^} ; 121,8 (8,2) cm; -4,4***	45,04	16,8	22	12,7 lat; 68%
	SF-36, Komponent psychiczny		56,86	14,33		
	SF-36, Komponent całkowity		52,77	17,43		
Kim 2012b	SF-36, Komponent fizyczny	ACH, przed wydłużaniem kości ramiennych; b.d.	40,3	16,3	12	11,8 lat; 50%
	SF-36, Komponent psychiczny		46,8	15,0		
	SF-36, Komponent całkowity		45,2	16,3		
	SF-36, Komponent fizyczny	ACH, po wydłużaniu kości ramiennych; b.d.	54,9	16,0		
	SF-36, Komponent psychiczny		66,3	10,5		

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia; średni (SD) wzrost i/lub średni (SD) standardowy wynik wzrostu	Średnia jakość życia	Zakres zmienności (SD)	Liczba chorych w badaniu	Średni wiek; odsetek płci żeńskiej
	SF-36, Komponent całkowity		62,0	11,8		
Batibay 2020	PedsQL v4.0, Wynik całkowity	ACH, po jednoczesnym wydłużaniu obustronnym kości udowej i piszczelowej; b.d.	80,82	4,82	26	6,17 lat; 41%
		ACH, po następującym po sobie wydłużaniu obustronnym kości udowej i piszczelowej; b.d.	80,79	5,09	23	
		ACH, po wydłużaniu kości kończyn dolnych oraz kości ramiennych; b.d.	82,58	4,32	21	
		ACH, po wydłużaniu kości kończyn dolnych bez wydłużania kości ramiennych; b.d.	79,44	4,42	28	
		ACH, po operacji wydłużania kończyn (chorzy łącznie) - technika Ilizarowa; b.d.	80,80	4,48	49	
		ACH, bez operacji wydłużania kończyn; b.d.	77,41	6,68	20	b.d.
Maghnie 2023	EQ-5D	ACH, bez operacji wydłużania kończyn; -5,6	0,7	0,3	53	dorośli; 75%+
		ACH, z operacją wydłużania kończyn; -4**	0,8	0,2	21	dorośli; 49%+
		Populacja ogólna; 0	0,9	b.d.	n/d	n/d
	EQ-5D, VAS	ACH, bez operacji wydłużania kończyn; -5,6	75,7	18,4	53	dorośli; 75%+
		ACH, z operacją wydłużania kończyn; -4**	69,5	20,1	21	dorośli; 49%+
	PedsQL, Wynik całkowity [^]	ACH, bez operacji wydłużania kończyn; -5,6	69,3	16,6	88	5-17 lat; 75%+
		ACH, z operacją wydłużania kończyn; -4**	69,4	15,8	17	5-17 lat; 49%+
Dzieci z przeciętnym wzrostem; 0		86,2	11,3	n/d	n/d	
Mahomed 1998	SF-36, Komponent fizyczny	ACH, bez operacji wydłużania kończyn ^{^^^} ; 126,8 (6,7) cm; -6,13**	46,2	11,9	434	38,1 lat; 59,3%
	SF-36, Komponent psychiczny		49,7	10,7		
Yonko 2010	SF-36, Komponent fizyczny	ACH, 1/25 pacjentów miał operację wydłużania kończyn; b.d.	36,9	14,8	25	Zakres wieku 19 - 66 lat, populacja Stanów
	SF-36, Komponent psychiczny		38,9	15,4		

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia; średni (SD) wzrost i/lub średni (SD) standardowy wynik wzrostu	Średnia jakość życia	Zakres zmienności (SD)	Liczba chorych w badaniu	Średni wiek; odsetek płci żeńskiej
						Zjednoczonych
Trofimchuk 2024	PedsQL v4.0, Wynik całkowity [^]	ACH, 7-10 dni po operacji wydłużania kończyn - obrotowy system wieloosiowy; b.d.	54,4	4,8	14	7,6 lat; 43%
		ACH, 6 miesięcy po operacji wydłużania kończyn - obrotowy system wieloosiowy; b.d.	70,25	4,8		
		ACH, 7-10 dni po operacji wydłużania kończyn - fiksacja zewnętrzna ze zmodyfikowaną kontrolą dystrakcji; b.d.	59,5	6,8	9	8,5 lat; 67%
		ACH, 6 miesięcy po operacji wydłużania kończyn - fiksacja zewnętrzna ze zmodyfikowaną kontrolą dystrakcji; b.d.	69,64	5,6		
Hafez 2022	EQ-5D-Y	Miesiąc po operacji wydłużania kończyn - magnetyczne gwoździe rozciągające; b.d.	0,47	0,31	8	16,1 lat; 50%
		3 miesiące po operacji wydłużania kończyn - magnetyczne gwoździe rozciągające; b.d.	0,54	0,32		
		9 miesięcy po operacji wydłużania kończyn (przed zakończeniem rozciągania) - magnetyczne gwoździe rozciągające; b.d.	0,80	0,33		
		Miesiąc po operacji wydłużania kończyn - fiksacja zewnętrzna; b.d.	0,08	0,46	18	14,7 lat; 40%
		3 miesiące po operacji wydłużania kończyn - fiksacja zewnętrzna; b.d.	0,30	0,45		
		9 miesięcy po operacji wydłużania kończyn (przed zakończeniem rozciągania) - fiksacja zewnętrzna; b.d.	0,54	0,44		

Średni standardowy wynik wzrostu oszacowany w oparciu o średni wzrost chorych oraz tablice wzrostu dla wieku *14-15 lat; **18+ lat; ***12-13 lat, zgodnie z metodyką opisaną w rozdziale 5.2.

[^]przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące kwestionariuszy wypełnianych przez chorych. Publikacja zawiera również wyniki dotyczące kwestionariuszy wypełnianych przez rodziców/opiekunów

^u wszystkich pacjentów najpierw wykonano obustronne wydłużanie kości piszczelowej, a następnie po 6–22 miesiącach obustronne wydłużanie kości udowej. Minimalny okres obserwacji wynosił 4,5 roku (średnia 4,9 lat; zakres 4,5–6,9 lat)

^^nie przedstawiono wyników dla chorych po operacji wydłużania kończyn ze względu na niewielką próbę (n = 3)

*nie podano rozkładu płci osobno dla grupy 5 - 17 lat oraz grupy dorosłych; średni (SD) wiek wszystkich chorych to 21,7 (1,3) lat

15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na achondroplazję;
- **interwencja:** wosorytyd;
- **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 34.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 870 243	130 941
#2	achondroplasia	3 260	66
#3	#1 AND #2	49	2

Data ostatniego wyszukiwania: 29.10.2024

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Voxzogo	0
2	vosoritide	2

Data ostatniego wyszukiwania: 29.10.2024

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

15.2.3. Selekcja badań

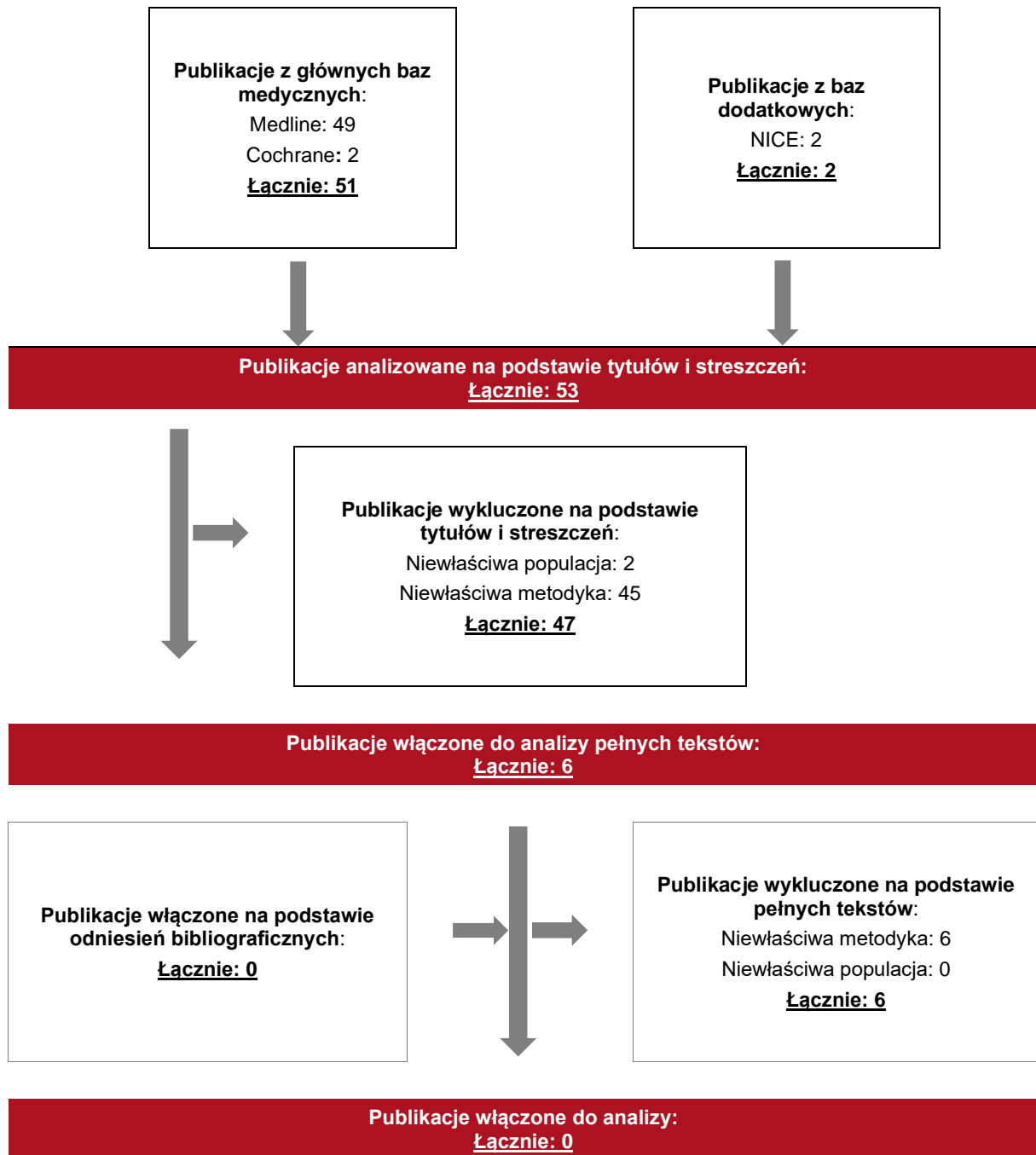
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku

braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 15.

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



15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 53 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 49 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacje;
- w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania wosorytydu w leczeniu achondroplazji. W związku z powyższym, przeprowadzono poszukiwanie niesystematyczne, którego wyniki opisano w rozdziale 11.2.

15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 36.

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

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 11.2.
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.1
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	TAK, rozdział 8.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 9.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności o których mowa w pkt 13.1.	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK

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

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu	20
Tabela 2. Charakterystyka chorych w uwzględnionych badaniach klinicznych	21
Tabela 3. Średnia i odchylenie standardowe wzrostu przypisane populacji ogólnej (cm).....	24
Tabela 4. Średni wzrost i odpowiadający mu standardowy wynik wzrostu, dotyczący chorego podążającego linią mediany wzrostu na siatkach wzrostu dotyczących achondroplazji, na podstawie badania <i>Hoover-Fong 2021</i>	26
Tabela 5. Różnice w AGV między chorymi leczonymi wosorytydem a placebo w badaniach klinicznych	28
Tabela 6. Modelowana roczna szybkość wzrostu chorych w porównywalnych ramionach leczenia oraz roczna szybkość wzrostu w populacji ogólnej (cm/rok)	31
Tabela 7. Prawdopodobieństwa komplikacji w ramieniu BSC w zależności od wieku chorego oszacowane na podstawie badania LIAISE (na cykl)	39
Tabela 8. Oszacowanie prawdopodobieństw w cyklu operacji wydłużenia kończyn w ramieniu BSC na podstawie badania LIAISE	40
Tabela 9. Oszacowanie cyklicznej liczby operacji wydłużenia kończyn w ramieniu BSC na podstawie badania ankietowego	42
Tabela 10. Średni wiek zamknięcia nasad kości długich oszacowany na podstawie badania ankietowego.....	48
Tabela 11. Odnalezione standardowe współczynniki śmiertelności dotyczące achondroplazji	51
Tabela 12. Porównanie jakości życia polskiej i brytyjskiej populacji ogólnej.....	56
Tabela 13. Jednorazowe obniżenie jakości życia związane z wystąpieniem wybranych komplikacji.....	61
Tabela 14. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	68

Tabela 15. Dobowe dawkowanie wosorytydu uwzględnione w analizie podstawowej.....	70
Tabela 16. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	72
Tabela 17. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	72
Tabela 18. Koszty jednostkowe leczenia komplikacji, uwzględnione na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i>	74
Tabela 19. Koszty jednostkowe leczenia komplikacji testowane w analizie scenariuszy.....	75
Tabela 20. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	77
Tabela 21. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	80
Tabela 22. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne –perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną	90
Tabela 23. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne –perspektywa społeczna	90
Tabela 24. Wyniki analizy CUA	91
Tabela 25. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną.....	93
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – perspektywa społeczna	97
Tabela 27. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji.....	102
Tabela 28. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	103

Tabela 29. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - perspektywa płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną	105
Tabela 30. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - perspektywa społeczna	105
Tabela 31. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	130
Tabela 32. Wartości jakości życia określone na podstawie badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym	133
Tabela 33. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	138
Tabela 34. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	138
Tabela 35. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	142

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 2. Wpływ stosowania wosorytydu na wzrost chorych w wieku <2 lata – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniach 111-206/111-208 – forest plot	29
Rysunek 3. Wpływ stosowania wosorytydu na wzrost chorych w wieku ≥2 do <5 lat – porównanie grupy WOS vs AchNH w badaniach 111-206/111-208 – forest plot	29
Rysunek 4. Modelowana roczna szybkość wzrostu chorych w porównywalnych ramionach leczenia oraz roczna szybkość wzrostu w populacji ogólnej (cm/rok)	32
Rysunek 5. Modelowany wzrost chorych w porównywalnych ramionach leczenia oraz średni wzrost w populacji ogólnej (cm/rok).....	33
Rysunek 6. Modelowany standardowy wynik wzrostu chorych w porównywalnych ramionach leczenia.....	33
Rysunek 7. Przeżycie chorych na achondroplazję w porównaniu z populacją ogólną.....	52
Rysunek 8. Zależność jakości życia od standardowego wyniku wzrostu* uzyskana w badaniu <i>Christensen 2007</i>	57
Rysunek 9. Modelowanie jakości życia (ciągłej) w zależności od standardowego wyniku wzrostu na podstawie badania <i>Christensen 2007</i>	59
Rysunek 10. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną.....	106
Rysunek 11. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie społecznej	106
Rysunek 12. Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie społecznej.....	107

-
- Rysunek 13. Prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie społecznej.....107
- Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....131
- Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą140
-

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Al-Saleem 2010	Al-Saleem A., Al-Jobair A., <i>Achondroplasia: Craniofacial manifestations and considerations in dental management</i> . Saudi Dent J. 2010 Oct;22(4):195-9
Alves 2024	Alves I., Fernandes O., Castro M., Tavares S., <i>Physical Activity and Psychosocial Outcomes in Adults with Achondroplasia: An Exploratory Study</i> . Int J Environ Res Public Health. 2024 Aug 31;21(9):1160
Analiza kliniczna	VOXZOGO® (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte. Analiza kliniczna, MAHTA 2024
Analiza problemu decyzyjnego	VOXZOGO® (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2024
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	VOXZOGO® (wosorytyd) w leczeniu achondroplazji u chorych w wieku co najmniej 4 miesięcy, których nasady kości długich nie są zamknięte. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2024
Batibay 2020	Batibay S. G., Balci H. İ., Bayram S. i in., <i>Quality of life evaluation following limb lengthening surgery in patients with achondroplasia</i> , Indian Journal of Orthopaedics 2020, 54, 39-46.
Boero 2024	Boero S., Vodopituz J., Maghnie M. i in., <i>International expert opinion on the considerations for combining vosoritide and limb surgery: a modified delphi study</i> . Orphanet J Rare Dis. 2024 Sep 17;19(1):347
Borkhuu 2009	Borkhuu B., Nagaraju D., Chan G. i in., <i>Factors related to progression of thoracolumbar kyphosis in children with achondroplasia: a retrospective cohort study of forty-eight children treated in a comprehensive orthopaedic center</i> . Spine (Phila Pa 1976). 2009 Jul 15;34(16):1699-705
Broder 2022	Broder M., Chen E., Yan J. i in., <i>National burden of achondroplasia: an analysis of the National Inpatient and Nationwide Ambulatory Surgery Samples</i> . Journal of Comparative Effectiveness Research 2022, 11(15), 1135-1146.
Chen 2021	Chen E., Yan T., Chang E. i in., <i>National Burden of Achondroplasia in Adults and Children: An Analysis of the National Inpatient Sample</i> , Value in Health, 24, 2021
CHMP 2006	Committee for Medicinal Products for Human Use. <i>Guideline on clinical trial in small populations</i> . July 2006 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf (data dostępu: 29.10.2024)
ChPL VOXZOGO®	Charakterystyka Produktu Leczniczego VOXZOGO®
Christensen 2007	Christensen T., Djurhuus C., Clayton P., Christiansen J., <i>An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population</i> . Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Sep;67(3):407-12
Christensen 2010	Christensen T., Fidler C., Bentley A., Djurhuus C., <i>The cost-effectiveness of somatropin treatment for short children born small for gestational age (SGA) and children with growth hormone deficiency (GHD) in Sweden</i> . J Med Econ. 2010 Mar;13(1):168-78

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, australijskich siatek wzrostu dla achondroplazji, [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]
Dennis 1961	Dennis J., Rosenberg H., Alvord E., <i>Megalencephaly, internal hydrocephalus and other neurological aspects of achondroplasia</i> . Brain. 1961 Sep;84:427-45
Donaldson 2015	Donaldson J., Aftab S., Bradish C., <i>Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature</i> . J Orthop. 2015 Jan 28;12(1):31-4
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Fano 2022	Fano V., Kim C., Rosselli P. i in., <i>Impact of achondroplasia on Latin American patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies</i> . Orphanet J Rare Dis. 2022 Jan 4;17(1):4
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> . Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):484-486
Hafez 2022	Hafez M., Nicolaou N., Offiah A. i in., <i>Quality of life of children during distraction osteogenesis: a comparison between intramedullary magnetic lengthening nails and external fixators</i> . Int Orthop. 2022 Jun;46(6):1367-1373
Hashimi 2018	Hashmi S., Gamble C., Hoover-Fong J. i in., <i>Multicenter study of mortality in achondroplasia</i> . American Journal of Medical Genetics Part A. 2018 Nov;176(11):2359-64
Hecht 1987	Hecht J., Francomano C., Horton W., Annegers J., <i>Mortality in achondroplasia</i> . 1987. Am. J. Hum. Genet. 41 (3): 454–464
Hoover-Fong 2020	Hoover-Fong J., Scott C., Jones M., <i>Health Supervision for People With Achondroplasia</i> . Pediatrics 2020;145
Hoover-Fong 2021	Hoover-Fong J., Schulze K., Alade A. i in., <i>Growth in achondroplasia including stature, weight, weight-for-height and head circumference from CLARITY: achondroplasia natural history study—a multi-center retrospective cohort study of achondroplasia in the US</i> . Orphanet J Rare Dis 16, 522 (2021)
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 29.10.2024)
Joshi 2006	Joshi A., Munro V., Russell M., <i>Cost-utility of somatropin (rDNA origin) in the treatment of growth hormone deficiency in children</i> . Curr Med Res Opin. 2006 Feb;22(2):351-7
Khan 2014	Khan K., Petrou S., Rivero-Arias O. i in., <i>Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales</i> . Pharmacoeconomics. 2014 Jul;32(7):693-706
Kim 2012a	Kim S., Balce G., Agashe M. i in., <i>Is Bilateral Lower Limb Lengthening Appropriate for Achondroplasia?: midterm analysis of the complications and quality of life</i> . Clin Orthop Relat Res. 2012 Feb;470(2):616-21

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Kim 2012b	Kim S., Agashe M., Song S. i in., <i>Comparison between upper and lower limb lengthening in patients with achondroplasia</i> , J Bone Joint Surg Br. 2012 Jan;94(1):128-33
Kubota 2020	Kubota T., Adachi M., Kitaoka T. i in., <i>Clinical Practice Guidelines for Achondroplasia</i> . Clin Pediatr Endocrinol 2020;29:25-42
Kuhlthau 2010	Kuhlthau K., Kahn R., Hill K. i in., <i>The well-being of parental caregivers of children with activity limitations</i> . Matern Child Health J. 2010 Mar;14(2):155-63
Kułaga 2015	Kułaga Z., Rózdzyńska-Świątkowska A., Grajda A. i in., Siatki centylowe dla oceny wzrastania i stanu odżywienia polskich dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 roku życia https://www.dziecizdrowoodzywione.pl/wp-content/uploads/2020/05/SIATKI-WHO-OLA-i-OLAF.pdf (data dostępu: 29.10.2024)
Li 2007	Li H., Banerjee S., Dunfield L. i in., <i>Recombinant Human Growth Hormone for Treatment of Turner Syndrome: Systematic Review and Economic Evaluation [Technology report number 96]</i> . Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Maghnie 2023	Maghnie M., Semler O., Guillen-Navarro E. i in., <i>Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study</i> . Orphanet J Rare Dis 18, 56 (2023)
Mahomed 1998	Mahomed N., Spellmann M., Goldberg M., <i>Functional Health Status of Adults With Achondroplasia</i> , Am J Med Genet. 1998 Jun 16;78(1):30-5
Marwan 2020	Marwan Y., Cohen D., Alotaibi M. i in., <i>Cosmetic stature lengthening: systematic review of outcomes and complications</i> . Bone Joint Res 2020;9:341-350
Matsushita 2019	Matsushita M., Kitoh H., Mishima K. i in., <i>Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia</i> , Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature, 2019
MediGence 2024	Limb Lengthening Treatment Cost in Poland https://medigence.com/hospitals/orthopedics/limb-lengthening-shortening/poland (data dostępu: 29.10.2024)
Murton 2023	Murton M., Drane E., Goff-Leggett D. i in., <i>Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review</i> . Adv Ther. 2023 Sep;40(9):3639-3680
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
Okenfuss 2020	Okenfuss E., Moghaddam B., Avins A., <i>Natural history of achondroplasia: A retrospective review of longitudinal clinical data</i> . Am J Med Genet A. 2020 Nov;182(11):2540-2551
Pauli 2019	Pauli R., <i>Achondroplasia: a comprehensive clinical review</i> . Orphanet J Rare Dis. 2019 Jan 3;14(1):1
Program lekowy	Program lekowy „LECZENIE PACJENTÓW Z ACHONDROPLAZJĄ” (ICD-10: Q77.4) ustalony przez Ministra Zdrowia
Raja 2023	Raja A, Hoang S, Patel P, Mesfin F., <i>Spinal stenosis</i> . https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441989/ (data dostępu: 29.10.2024)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Savarirayan 2019	Savarirayan R., Irving M., Bacino C. i in., <i>C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia</i> , New England Journal of Medicine, 381, 2019
Savarirayan 2020	Savarirayan, R., Tofts, L., Irving, M. i in., <i>Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial</i> . 2020. The Lancet (British Edition), 396(10252), 684–692
Savarirayan 2022	Savarirayan, R., Ireland, P., Irving, M. i in., <i>International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia</i> . 2022. Nature reviews. Endocrinology, 18(3), 173–189
Savarirayan 2023	Savarirayan R., Wilcox W.R., Harmatz P. i in., <i>Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial</i> . Lancet Child Adolesc Health. 2024 Jan;8(1):40-50
Schkrohowsky 2007	Schkrohowsky J., Hoernschemeyer D., Carson B., Ain M., <i>Early presentation of spinal stenosis in achondroplasia</i> . J Pediatr Orthop. 2007 Mar;27(2):119-22
Simmons 2014	Simmons K., Hashmi S., Scheuerle A. i in., <i>Mortality in babies with achondroplasia: revisited</i> , Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 100 (4) (2014) 247–249
Song 2011	Song S., Sinha S., Kim T. i in., <i>Analysis of corticalization using the pixel value ratio for fixator removal in tibial lengthening</i> , Journal of Orthopaedic Science, 16(3), 2011
SPP 2002	Section on Pediatric Pulmonology (SPP), Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. <i>Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome</i> . Pediatrics. 2002 Apr;109(4):704-12
Steinbok 1989	Steinbok P., Hall J., Flodmark O., <i>Hydrocephalus in achondroplasia: the possible role of intracranial venous hypertension</i> . J Neurosurg. 1989 Jul;71(1):42-8
Sukhavasi 2020	Sukhavasi A., O'Malley T., Maynes E. i in., <i>Cardiac interventions in patients with achondroplasia: a systematic review</i> . J Thorac Dis. 2020 Mar;12(3):998-1006
Sullivan 2011	Sullivan P., Slejko J., Sculpher M., Ghushchyan V. <i>Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom</i> . Med Decis Making. 2011 Nov-Dec;31(6):800-4
Tablice trwania życia 2023	Główny Urząd Statystyczny, Tablice trwania życia 1990-2023 https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html (data dostępu: 29.10.2024 r.)
Takeda 2010	Takeda A., Cooper K., Bird A. i in., <i>Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation</i> . Health Technol Assess. 2010 Sep;14(42):1-209, iii-iv

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Trofimchuk 2024	Trofimchuk V., Dossanov B., Lozovoy V. i in., <i>Quality of Life in Children With Achondroplasia Undergoing Paired Limb Lengthening With an External Fixator and Modified Distraction Control: Observational Nonrandomized Study</i> . JMIR Rehabil Assist Technol. 2024 Jan 24;11:e49261
US FDA 2019	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Office of Orphan Products Development. <i>Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development Guidance for Industry</i> . March 2019 https://www.fda.gov/media/122425/download (data dostępu: 29.10.2024 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wałęjko 2023	Wałęjko S., Napora J., Mazurek T., <i>Metoda Ilizarowa nie odchodzi do lamusa, bo NFZ nie stać na nowoczesność?</i> Gdański Uniwersytet Medyczny, artykuł https://gumed.edu.pl/77139.html (data dostępu: 29.10.2024)
WHO tablice wzrostu	Tablice wzrostu dla populacji ogólnej 0 - 5 lat: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age (data dostępu: 29.10.2024) Tables/z-scores: girls/Girls table - Length-for-age: Birth to 2 years (z-scores) Tables/z-scores: girls/Girls table - Height-for-age: 2 to 5 years (z-scores) Tables/z-scores: boys/Boys table - Length-for-age: Birth to 2 years (z-scores) Tables/z-scores: boys/Boys table - Height-for-age: 2 to 5 years (z-scores) Tablice wzrostu dla populacji ogólnej 5 - 18 lat: https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/height-for-age (data dostępu: 29.10.2024) Tables/z-scores/ Girls: 5 to 19 years (z-scores) Tables/z-scores/ Boys: 5 to 19 years (z-scores)
Witt 2019	Witt S., Kolb B., Bloemeke J. i in., <i>Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study</i> . Orphanet J Rare Dis. 2019 Aug 9;14(1):194
Wynn 2007	Wynn J., King T., Gambello M. i in, <i>Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up</i> , 2007, Am. J. Med. Genet. A 143A (21) (2007) 2502–2511
Yonko 2021	Yonko E., Emanuel J., Carter E., Raggio C., <i>Quality of life in adults with achondroplasia in the United States</i> . Am J Med Genet A. 2021 Mar;185(3):695-701
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 107/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 października 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne