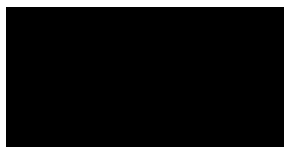




**Livmarli® (maraliksiyat) w leczeniu świądu
w przebiegu cholestazy u pacjentów z
zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i
starszych**

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, kwiecień 2025

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	ExCEED Orphan Poland Sp. z o. o. Ul. Grójecka 208 02-290 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	11
2. PROBLEM DECYZYJNY	11
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	12
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	13
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	16
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	20
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	24
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA.....	24
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	25
3.3. HORYZONT CZASOWY	25
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ.....	27
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	29
3.6. OCENA KOSZTÓW.....	49
3.7. DYSKONTOWANIE	58
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	58
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	63
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	71
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ.....	71
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	73
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	81
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA.....	81
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	81
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ.....	82
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	82
7. DYSKUSJA	83
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE.....	84
9. BIBLIOGRAFIA.....	86
10. SPIS TABEL	91
11. SPIS RYSUNKÓW	92
12. ANEKS.....	93
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI.....	93
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	98
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI.....	106
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	109

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Akaike'a
ALGS	ang. <i>Alagille Syndrome</i> ; Zespół Alagille'a
ALT	ang. <i>Alanine aminotransferase</i> ; Aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Bayes'a
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsze dostępne leczenie wspomagające
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ItchRo	ang. <i>Itch Reported Outcome</i> ; Skala oceny nasilenia świądu
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> ; Inwentarz Jakości Życia Pediatricznego
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
sBA	ang. <i>Serum Bile Acids</i> ; Kwasy żółciowe w surowicy
SBD	ang. <i>Surgical Biliary Diversion</i> ; Zabieg chirurgiczny z odprowadzaniem żółci
SoC	ang. <i>Standard of Care</i> ; Standardowa opieka medyczna
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a w wieku 2 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

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

- populację stanowili pacjenci w wieku 6 miesięcy i starszych z zespołem Alagille'a (ang. *Alagille Syndrome, ALGS*) z istotnym świądem w przebiegu cholestazy, stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ i nieskutecznością standardowego leczenia, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w zależności od masy ciała dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57]:
 - u wszystkich pacjentów do momentu oceny odpowiedzi na leczenie (6 miesięcy) zdefiniowanej jako redukcja poziomu kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*) o co najmniej 70% lub do poziomu $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ lub redukcja stopnia nasilenia świądu o 1 punkt (ang. *Itch Reported Outcome, ItchRo*) lub do poziomu ItchRo ≤ 1 punkt względem stanu przed leczeniem lub redukcja stopnia nasilenia świądu wg skali Whitingtona o 1 punkt lub do poziomu ≤ 1 punkt wg skali Whitingtona względem stanu przed leczeniem;
 - wyłącznie wśród odpowiadających pacjentów po 6. miesiącu leczenia do momentu utraty odpowiedzi na leczenie, zgonu lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze standardową opieką (ang. *Standard of Care, SoC*) uwzględniającą najlepsze dostępne leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care, BSC*) oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania ICONIC [43], [75] (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) z dawkowaniem określonym w praktyce klinicznej [53];
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, zabieg chirurgiczny z odprowadzaniem żółci (ang. *Surgical Biliary Diversion, SBD*) [tylko w analizie wrażliwości], przeszczep wątroby), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival; OS*) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. Wyniki modelowania poddano walidacji wykorzystując wyniki badania porównującego efekty wnioskowanej technologii z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [42], [82] (O);
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years; QALY*), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio; ICUR*) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED]

Uwzględniono sugerowaną definicję odpowiedzi na leczenie opartą na ocenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) lub poziomu intensywności świądu (redukcja sBA o $\geq 70\%$ względem stanu przed leczeniem, redukcja sBA do poziomu $\leq 70 \mu\text{mol/l}$, redukcja ItchRo o ≥ 1 pkt względem stanu przed leczeniem, lub redukcja ItchRo do poziomu ≤ 1 pkt). Ze względu na brak danych dotyczących oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) dotyczącą wszystkich pacjentów z badania ICONIC kryterium to zostało pominięte. Niemniej jednak wykazano, że wśród wszystkich 15 pacjentów uwzględnionych w fazie przedłużonej badania ICONIC (tylko dla takich pacjentów podano wyniki skali CSS) brak uwzględnienia oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) nie spowodował zmiany ich klasyfikacji do grona odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w dwóch punktach czasowych (100% zgodność definicji odpowiedzi uwzględniającej i nieuwzględniającej CSS; 30 pomiarów; szczegóły w arkuszu „add_data” modelu). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie określono na podstawie dostępnych wyników badania ICONIC [43], [49], [75], badania ITCH [52] oraz danych z rejestru GALA [42], [82].

Na podstawie danych z tygodnia 22. okresu obserwacji badania ICONIC ustalono prawdopodobieństwo odpowiedzi w grupie maraliksibatu w analizie podstawowej na poziomie 61,5% (8 z 13 pacjentów włączonych do badania).

W analizie podstawowej przyjęto brak odpowiedzi w grupie kontrolnej, ponieważ:

- wyniki badania ICONIC [43] (po randomizacji do grupy placebo zaobserwowano istotną redukcję liczby pacjentów odpowiadających i utracono większość odpowiedzi; względne prawdopodobieństwo utrzymania jakiejkolwiek odpowiedzi w grupie placebo względem grupy maraliksibatu wyniosło 0,58; 95% CI: 0,30 – 1,13, Fisher test $p=0,089$);
- wyniki badania ITCH [52], w ramach którego obserwowano wyłącznie odpowiedzi ItchRo u 3 z 12 pacjentów z grupy placebo (względne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ItchRo w grupie placebo względem grupy maraliksibatu, niezależnie od dawki wyniosło 0,37; 95% CI: 0,13 – 1,05, Fisher test $p=0,015$);
- wyników analiz danych z rejestru GALA [42], [82] wskazujących na brak istotnych klinicznie odpowiedzi w grupie pacjentów niestosujących maraliksibatu.

Uznano, że obserwowane odpowiedzi w skali ItchRo w grupie placebo mają charakter tymczasowy i nie wpływają na długoterminowe wyniki zdrowotne analizowanych pacjentów o czym świadczą m.in. wyniki badania [42] (pacjenci leczeni maraliksibatem vs historyczna grupa kontrolna). Co więcej, składnikami BSC są leki bez zarejestrowanych wskazań do stosowania wśród pacjentów z ALGS (leki stosowane *off-label*); leki te mają działanie objawowe i nie wpływają na mechanizm choroby [72]. Dodatkowo, kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego sugerują, że maraliksibat będzie stosowany u pacjentów, którzy nie odpowiadają na podawanie BSC. Na tej podstawie przyjęcie braku odpowiedzi na leczenie w grupie komparatora wydaje się uzasadnione.

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30] (brak alternatywy terapeutycznej dla wnioskowanej technologii; brak refundacji jakiegokolwiek leczenia przyczynowego wśród pacjentów z analizowanej populacji [37]; składowe BSC [kwas ursodeoksycholowy] pomimo refundacji nie stanowią leczenia przyczynowego i mogą być stosowane łącznie z wnioskowaną technologią o czym świadczą opinie ekspertów klinicznych z Polski [54], [55]).

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii (maraliksiyat); [REDACTED]

Koszt pozostałych leków określono na poziomie średniego kosztu refundowanych leków w Polsce [37], ważonego rynkiem sprzedaży [71].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania maraliksiyat – jedynie kilku pacjentów dotychczas uzyskało ratunkowy dostęp do tej technologii z środków finansowych Funduszu Medycznego (RDTL); tym samym w ramach analizy uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające jako komparator.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „DSA 129” w ramach którego uwzględniono potencjalne dopłaty pacjentów do leków wydawanych w aptece, co spowodowało zmianę wyników analizy zaledwie o 0,05% względem analizy podstawowej).

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

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich (model przedkładany NICE w Wielkiej Brytanii). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2020 – 2022). Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak refundowanego komparatora (składowe BSC [kwas ursodeoksycholowy] pomimo refundacji nie stanowią leczenia przyczynowego i mogą być stosowane łącznie z wnioskowaną technologią) [54], [55] oraz identyfikację randomizowanego badania klinicznego wykazującego przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad samym BSC (placebo) [41]. Tym samym nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, tj. do końca 100 roku życia standardowego pacjenta z ALGS (94,6 roku). Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego więcej niż 97,5% pacjentów umiera). Uwzględnione dane dla przeżycia całkowitego nie przewyższały w żadnej grupie chorych długości życia osób z populacji generalnej Polski, określonej na podstawie tablic trwania życia [46]. W ramach modelowania uwzględniono bazowe ryzyko zgonu na podstawie zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski [46] (addytywnie do danych OS z rejestru GALA), co zapobiegło potencjalnemu „ogonowaniu” prognoz modeli ekstrapolacji danych OS.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości

skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których zakres niepewności nie został określony, przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości analizy podstawowej; parametry testowano również w analizie wrażliwości w zakresie $\pm 100\%$ wartości analizy podstawowej (tj. od wartości równej 0 do dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej).

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości dla analizy kosztów-żyteczności umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach modelowania wyników zdrowotnych wykazano, że dodanie maraliksibatu do standardowej opieki medycznej pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a powoduje (wartości niezdyktowane):

- przedłużenie średniej długości życia z odpowiedzią na leczenie (redukcja sBA o $\geq 70\%$ lub redukcja ItchRo o ≥ 1 pkt) o 2,65 roku;
- przedłużenie średniej długości życia bez zdarzeń związanych z ALGS o 2,62 roku (tj. o 32% względem wyniku dla BSC);
- przedłużenie średniej długości życia chorych o 2,57 roku (tj. o 14% długości życia pacjentów w grupie BSC).

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksibat) w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a w horyzoncie trwania życia (94,6 roku) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia z odpowiedzią na leczenie względem komparatora o 1,95 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez zdarzeń związanych z ALGS względem komparatora o 1,81 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem komparatora o 1,19 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem komparatora o 1,86 roku;
- [REDACTED]

Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności określono na poziomie:

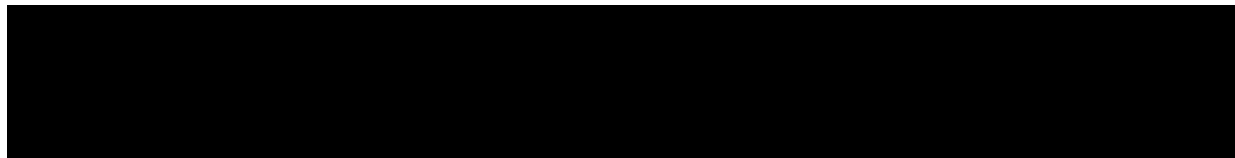
- 2 015 834 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS;
- [REDACTED] za dodatkowy QALY przy uwzględnieniu RSS.

Obydwa przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności były wyższe od przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Livmarli® w miejsce samej BSC jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności powyżej progu opłacalności w przypadku wszystkich testowanych 134 scenariuszy.

Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-żyteczności (co najmniej $\pm 15\%$ wartości analizy podstawowej) miały założenia dotyczące: długości horyzontu czasowego analizy, wysokości utraty użyteczności opiekunów chorych w stanie bez odpowiedzi na leczenie, obecności utraty użyteczności opiekunów przy ocenie efektów klinicznych, wieku pacjenta na początku analizy, uwzględnienia odpowiedzi w grupie placebo oraz uwzględnienia zabiegów chirurgicznych (SBD, które są raportowane w literaturze, ale rzadko stosowane w praktyce) wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano zmianę ICUR w zakresie od -13% do +142% wartości z analizy podstawowej. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że:



Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono niską i ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności, które potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii (m.in. brak możliwości przeprowadzenia w pełni wiarygodnego randomizowanego porównania wnioskowanej technologii z BSC przy uwzględnieniu twardych punktów końcowych ze względów etycznych jak i również praktycznych) i ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z ALGS umożliwiającą wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z ALGS, koszt analizowanych stanów klinicznych, prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych zdarzeń określone w ramach długoterminowych obserwacji kohort o dużej liczebności), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą, występującego w Polsce u kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów [117].

Niemniej jednak ww. ograniczenia dotyczą wszystkich innych zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla leków sierocych.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania maraliksibatu w leczeniu ALGS [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierocego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i wartości parametrów przyjętych na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu ALGS pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Stosowanie jedynego zarejestrowanego leku w leczeniu ALGS (maraliksibatu) powodowało znaczne przedłużenie życia pacjenta bez niekorzystnych zdarzeń związanych z ALGS oraz zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu wśród tych pacjentów – zaobserwowano, że leczenie maraliksibatem pacjentów z ALGS istotnie poprawia rokowania zdrowotne tych pacjentów, co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu do wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [42].

Niniejsza analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie maraliksibatu będzie wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności przekraczającym przyjęty próg opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

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

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille’a w wieku 6 miesięcy i starszych, w ramach programu lekowego.

2. PROBLEM DECYZYJNY

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

- populację stanowili pacjenci w wieku 6 miesięcy i starszych z zespołem Alagille’a (ang. *Alagille Syndrome, ALGS*) z istotnym świądem w przebiegu cholestazy, stężeniem kwasów żółciowych w surowicy $>70 \mu\text{mol/l}$ i nieskutecznością standardowego leczenia, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w zależnej od masy ciała dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57]:
 - u wszystkich pacjentów do momentu oceny odpowiedzi na leczenie (6 miesięcy) zdefiniowanej jako redukcja poziomu kwasów żółciowych w surowicy (ang. *Serum Bile Acids*) o co najmniej 70% lub do poziomu $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ lub redukcja stopnia nasilenia świądu o 1 punkt (ang. *Itch Reported Outcome, ItchRo*) lub do poziomu $\text{ItchRo} \leq 1$ punkt względem stanu przed leczeniem lub redukcja stopnia nasilenia świądu wg skali Whitingtona o 1 punkt lub do poziomu ≤ 1 punkt wg skali Whitingtona względem stanu przed leczeniem;
 - wyłącznie wśród odpowiadających pacjentów po 6. miesiącu leczenia do momentu utraty odpowiedzi na leczenie, zgonu lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn (I);
- wnioskowaną technologię porównano ze standardową opieką (ang. *Standard of Care, SoC*) uwzględniającą najlepsze dostępne leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care, BSC*) oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach

- badania ICONIC [43], [75] (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) z dawkowaniem określonym w praktyce klinicznej [53];
- w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorem w zakresie: prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń związanych z przebiegiem choroby (marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, zabieg chirurgiczny z odprowadzaniem żółci (ang. *Surgical Biliary Diversion*, SBD) [tylko w analizie wrażliwości], przeszczep wątroby), związanego z tymi punktami końcowymi przeżycia całkowitego (ang. *Overall Survival*; OS) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41]. Wyniki modelowania poddano walidacji wykorzystując wyniki badania porównującego efekty wnioskowanej technologii z historyczną grupą kontrolną z rejestru GALA [42], [82] (O);
 - wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego porozumienia podziału ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*; RSS) dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

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

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiybat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiając stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a [40].

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

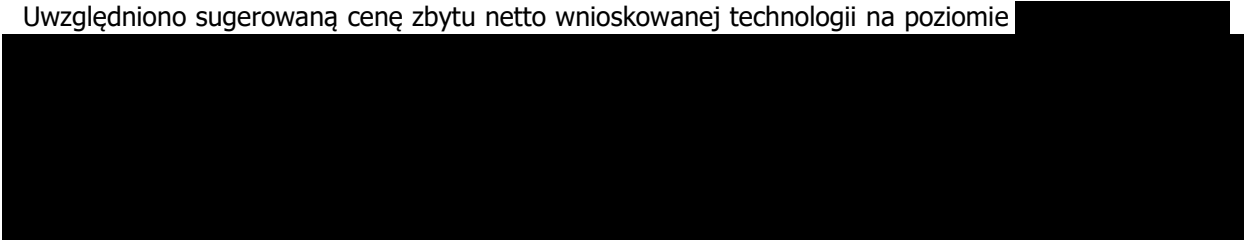
Uznano, że refundacja w nowej grupie jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

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

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

Uwzględniono sugerowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [113].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksiyat 9,5 mg/ml, roztwór doustny 30 ml) w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a [40].

W analizie uwzględniono podawanie wnioskowanej technologii w zależnej od masy ciała dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57] (tabela poniżej)

Tabela 1. Dawkowanie wnioskowanej technologii [57].

Zakres masy ciała (kg)		Dobowa dawka leku (ml)	
od	do	1. tydzień	Kolejne tygodnie
5,00	7,00	0,10	0,20
7,00	10,00	0,15	0,30
10,00	13,00	0,20	0,45
13,00	16,00	0,30	0,60
16,00	20,00	0,35	0,70
20,00	25,00	0,45	0,90
25,00	30,00	0,50	1,00
30,00	35,00	0,60	1,25
35,00	40,00	0,70	1,50
40,00	50,00	0,90	1,75
50,00	60,00	1,00	2,25
60,00	70,00	1,25	2,50
70,00	>70,00	1,50	3,00

W każdym cyklu oceniono wiek pacjenta; na podstawie wieku określono średnią masę ciała oraz jej odchylenie standardowe (SD; por. rozdział 2.3.). Z wykorzystaniem średniej masy ciała i SD sparametryzowano rozkład normalny; na podstawie dystrybuanty tego rozkładu określono odsetek populacji wymagający zastosowania każdej z dawek leku przedstawionych w tabeli powyżej.

Zgodnie z zasadami realizacji programu lekowego uwzględniono koszt wyłącznie wydanych dawek wnioskowanej technologii. Niemniej jednak mając na uwadze, że pacjenci będą otrzymywać lek do domu, w analizie nie zastosowano korekty połowy cyklu dla kosztu wnioskowanej technologii, skutkiem czego przyjęto rozliczanie zużytych jednostek produktu leczniczego Livmarli® z częstotliwością na poziomie długości jednego cyklu, tj. 12 tygodni; z NFZ rozliczany jest lek wydawany danemu pacjentowi na okres 12 tygodni leczenia w zalecanej dawce).

Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii:

- u wszystkich pacjentów do momentu oceny odpowiedzi na leczenie (6 miesiące) zdefiniowanej jako: zmiana stężenie kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ lub ItchRO(Obs) ≤ 1 lub zmiana ItchRO(Obs) o co najmniej 1 pkt;
- wyłącznie wśród odpowiadających pacjentów po 6. miesiącu leczenia do momentu utraty odpowiedzi na leczenie, zgonu lub rezygnacji z leczenia z innych przyczyn.

Ze względu na brak danych dotyczących oceny świądu wg skali Whittingtona (CSS) dotyczącą wszystkich pacjentów z badania ICONIC kryterium to zostało pominięte. Niemniej jednak wykazano, że wśród

wszystkich 15 pacjentów uwzględnionych w fazie przedłużonej badania ICONIC (tylko dla takich pacjentów podano wyniki skali CSS) brak uwzględnienia oceny świądu wg skali Whittingtona (CSS) nie spowodował zmiany ich klasyfikacji do grona odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w dwóch punktach czasowych (100% zgodność definicji odpowiedzi uwzględniającej i nieuwzględniającej CSS; 30 pomiarów; szczegóły w arkuszu „add_data” modelu)

W analizach uwzględniono dane dotyczące 22 tygodnia obserwacji badania ICONIC (dane dotyczące 13 pacjentów leczonych wnioskowaną technologią od początku badania ICONIC, tj. w fazie początkowej do 18 tygodnia oraz w okresie randomizacji od 18 do 22 tygodnia).

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania maraliksylatu – jedynie kilku pacjentów dotychczas uzyskało ratunkowy dostęp do tej technologii ze środków finansowych Funduszu Medycznego (RDTL).

Poza wnioskowaną technologią aktualnie nie ma zarejestrowanych metod leczenia ALGS. Tym samym w ramach analizy uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające (BSC) jako komparator.

Najlepsze leczenie wspomagające obejmuje przede wszystkim leczenie doustne lekami niezgodnymi z zaleceniami w celu optymalizacji spożycia składników odżywczych i leczenia objawów związanych z cholestazą, takich jak niedobór FSV i świąd. W modelu jako podstawowe składniki BSC uwzględniono kwas ursodeoksycholowy, ryfampicynę i fenobarbital [53]. Schematy te są zwykle stosowane sekwencyjnie [53]. Niemniej jednak pacjenci w badaniu ICONIC znajdowali się na różnym etapie leczenia i stosowali różne farmakoterapie. Tym samym w modelu zastosowano uproszczone podejście do oceny kosztu farmakoterapii w obrębie BSC – koszt tej farmakoterapii naliczano ryczałtem w każdym cyklu.

Jako składowe BSC uwzględniono również wszelkiego rodzaju konsultacje lekarskie, pobyty w szpitalu oraz zabiegi chirurgiczne. Uwzględniono, że ALGS będzie doprowadzała do zaawansowanego stadium choroby wątroby i operacji, ograniczonej jedynie oczekiwaną długością życia pacjenta.

Rozważano również włączenie zabiegów chirurgicznych odprowadzania żółci (SBD) jako składnika BSC, który potencjalnie może również wpłynąć na poziom intensywności świądu [83]. Dostępne dane sugerują, że:

- SBD stanowi część ścieżki leczenia ALGS tylko u niewielkiego odsetka pacjentów (5% pacjentów [82]);
- niskie wykorzystanie SBD może wynikać z faktu, że jest to procedura inwazyjna, do której kwalifikują się jedynie pacjenci z ciężkim świądem, którego nie można skutecznie leczyć za pomocą leków [82];

- SBD ma na celu zakłócenie krążenia jelitowo-wątrobowego, a niedobór dróg żółciowych związany z ALGS może skutkować mniejszą ilością żółci docierającej do jelit, SBD jest ogólnie mniej skuteczne w ALGS niż w innych chorobach cholestatycznych [76].

Tym samym przy niższej skuteczności zabiegu i wysokiej inwazyjności procedury, zabieg SBD nie jest preferowany wśród pacjentów z analizowanej populacji i jest stosowany wyłącznie w ostateczności. Skutkiem powyższego SBD zostało uwzględnione w modelowaniu (w obydwu porównywanych grupach pacjentów – leczonych lub nieleczonych wnioskowaną technologią) wyłącznie w analizie wrażliwości.

W analizie uwzględniono najlepsze dostępne leczenie wspomagające (BSC) w grupie wnioskowanej technologii oraz grupie komparatora. Uwzględniono BSC oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania ICONIC [43], [75] (kwas ursodeoksycholowy, ryfampicyna) z dawkowaniem określony w praktyce klinicznej [53] (tabela poniżej).

Tabela 2. Leczenie uwzględnione w ramach BSC [43], [53].

	Dawka dobową (mg/kg m.c.) [53]	Odsetek pacjentów (ICONIC)
kwas ursodeoksycholowy	10	80,6%
ryfampicyna	10	72,4%
fenobarbital	5	Pominięto 0% (12,9% w badaniu ICONIC)

Przedstawioną farmakoterapię uwzględniono w przypadku pacjentów z obydwu porównywanych grup i we wszystkich stanach klinicznych z wyjątkiem pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep wątroby.

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

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Livmarli® obejmuje leczenie świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (ALGS) w wieku 6 miesięcy i starszych [57].

Wnioskowane wskazanie pokrywa się w znacznym stopniu z zarejestrowanym wskazaniem, przy czym w programie lekowym zaproponowano szczegółowe kryteria włączenia do leczenia wnioskowaną technologią.

Wnioskowane wskazanie pokrywa się z charakterystykami pacjentów włączonych do badań klinicznych dla wnioskowanej technologii [41], [43], [52] (w tym badania rejestracyjnego ICONIC [43], [75], do których włączano pacjentów z ALGS, cholestazą oraz istotnym świądem, tj. ItchRO>2) za wyjątkiem wyższego poziomu kwasów żółciowych w surowicy (>70 $\mu\text{mol/l}$ w programie vs 3x normy 8 $\mu\text{mol/l}$ w badaniu ICONIC).

Na podstawie danych z badania ICONIC ustalono, że wśród 28 pacjentów z ItchRO(Obs) $\geq 2,0$ w momencie kwalifikacji do badania, 22 pacjentów cechowało się dodatkowo stężeniem kwasów żółciowych w surowicy >70 $\mu\text{mol/l}$ (kryterium kwalifikacji do badania ICONIC obejmowało stężenie kwasów żółciowych w surowicy >3 x górny wynik normy definiowanej jako 8 $\mu\text{mol/l}$). Tym samym uznano, że do zmodyfikowanego programu kwalifikować się będzie o 78,6% ze znacznym świądem.

Dodatkowo pominięto wpływ innych zmian kryteriów kwalifikacji na liczebność populacji: uznano, że zmiana minimalnego wieku z 2 do 6 miesięcy oraz okresu wcześniejszego stosowania leków nieskutecznych tylko nieznacznie wpłynie na moment włączenia pacjenta do programu (przesunie o kilka miesięcy względem poprzedniej wersji programu). Tym samym uznano, że ww. zmiany nie wpłyną na liczebność populacji względem zarejestrowanych wskazań.

W badaniach klinicznych zdecydowana większość pacjentów w momencie inicjacji leczenia cechowała się wysoką intensywnością świądu ocenianą na co najmniej 2 pkt niezależnie od skali (ItchRO w opinii pacjenta, ItchRO w opinii obserwatora, opiekuna lub skali nasilenia świądu w opinii lekarza) czy okresu oceny nasilenia świądu (np. średnia tygodniowa lub średnia w okresie dwutygodniowym) [43], [52].

Tym samym populację niniejszej analizy stanowili pacjenci w wieku 6 miesięcy i starsi z zespołem Alagille'a (ALGS) u których występuje istotny śwąd w przebiegu cholestazy, zgodnie z kryteriami kwalifikacji w ramach proponowanego programu lekowego.

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy.

Uwzględniono przede wszystkim dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego o akronimie ICONIC, uwzględniającego zdecydowaną większość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii [40], [41], [43] oraz również badań wcześniejszej fazy [52] i danych z badania GALA [42], [82].

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce.

Uczestnikami ww. badań byli również pacjenci z Polski.

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.

	Wartość	Źródło
Wejściowy wiek, lata	5,4 lata	ICONIC [43], [75]
Masa ciała	5. percentyli zależnej od wieku masy ciała osób z populacji generalnej (dane WHO* i dane populacji brytyjskiej dostarczone z modelem oryginalnym)	Założenie na podstawie z-score masy ciała uczestników badania ICONIC [43], [75] (-1,7 → 4,5% percentyl) oraz badania ITCH [52] (-1,31 → 9,5% percentyl); a także badania [85] (-1,9 → 2,9% percentyl)
Odsetek kobiet	38,71%	ICONIC [43], [75]
Odsetek pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu wątroby	30%	Założenie, [72], [76], [77], [85]

ALGS to choroba wieloukładowa i wielonarządowa, która oprócz wątroby może atakować serce i nerki [85]. Zajęcie kilku narządów może spowodować, że część pacjentów nie będzie kwalifikowało się do przeszczepu wątroby [76] [77]. Tym samym chorzy z poważnymi powikłaniami sercowymi lub nerkowymi nie będą kwalifikować się do przeszczepu wątroby. W modelu uwzględniono obydwie kohorty pacjentów – chorych kwalifikujących się i chorych niekwalifikujących się do przeszczepu wątroby.

W analizie podstawowej uwzględniono odsetek pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu wątroby na poziomie 30%, co odzwierciedla odsetek pacjentów z ALGS z ciężkimi powikłaniami sercowymi i/lub nerkowymi. Niemniej jednak dostępne są opisy grup chorych i opinie ekspertów sugerujące ten odsetek na wyższym poziomie, wynoszącym 76%–94% [72], [76], [85].

Chorzy biorący udział w badaniu ICONIC cechowali się niższym wzrostem i mniejszą masą ciała od osób z populacji generalnej (jak można się spodziewać w przypadku chorych na ALGS), co można tłumaczyć trudnościami w trawieniu tłuszczów i wchłanianiu witamin rozpuszczalnych w tłuszczach [43], [75].

Mając na uwadze brak opublikowanych informacji na temat zależnej od wieku i płci masy ciała pacjentów z ALGS, w ramach niniejszego opracowania wykorzystano informacje dotyczące masy ciała osób z populacji generalnej. Wykorzystano informacje opublikowane przez WHO dla dzieci w wieku do ukończenia 5 roku życia oraz dane (z danymi percentylowymi) dla populacji brytyjskiej.

Dostępne dane z badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (dane pod postacią parametru z rozkładu normalnego) wskazują, że pacjenci z ALGS znajdują się poniżej 10. percentyla rozkładu masy ciała osób z populacji generalnej, przy czym średni wynik dla uczestników badania ICONIC wskazywał na masę ciała uczestników poniżej 5. percentyla tego rozkładu (średnia $z = -1,7 \rightarrow 4,5\%$ percentyli uczestników badania ICONIC oraz średnia $z = -1,31 \rightarrow 9,5\%$ percentyl uczestników badania ITCH [52]).

* Dane dotyczące dzieci w wieku do 5 lat dostępne na portalu WHO: Weight-for-age (who.int) <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>

Tym samym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono zależną od wieku i płci masę ciała 5. percentyla rozkładu. Uwzględnione dane (ważone odsetkiem chorych płci żeńskiej na poziomie 38,71%) przedstawiono poniżej.

Szczegółowe dane znajdują się w arkuszu „General population data” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 4. Zależna od wieku masa ciała pacjentów z ALGS (5. percentyl rozkładu populacji generalnej; 38,71% kobiet).

Wiek w latach	Średnia masa ciała	Odchylenie standardowe, SD
0,00	2,56	0,59
0,08	3,48	0,74
0,17	4,35	0,89
0,25	5,01	1,04
0,33	5,57	1,04
0,42	5,97	1,19
0,50	6,37	1,13
0,58	6,67	1,13
0,67	6,93	1,19
0,75	7,17	1,28
0,83	7,43	1,19
0,92	7,63	1,19
1,00	7,79	1,33
1,08	7,93	1,42
1,17	8,13	1,42
1,25	8,33	1,42
1,33	8,53	1,42
1,42	8,63	1,57
1,50	8,83	1,48
1,58	9,03	1,48
1,67	9,13	1,63
1,75	9,33	1,63
1,83	9,53	1,63
1,92	9,63	1,78
2,00	9,83	1,78
2,08	9,97	1,78
2,17	10,17	1,72
2,25	10,27	1,87
2,33	10,47	1,87
2,42	10,57	1,93
2,50	10,77	1,93
2,58	10,87	1,98
2,67	11,01	2,02
2,75	11,17	2,07
2,83	11,31	2,07
2,92	11,41	2,16

Wiek w latach	Średnia masa ciała	Odchylenie standardowe, SD
3,00	11,61	2,07
3,08	11,71	2,22
3,17	11,85	2,16
3,25	12,01	2,22
3,33	12,11	2,28
3,42	12,25	2,31
3,50	12,35	2,37
3,58	12,51	2,43
3,67	12,65	2,37
3,75	12,75	2,52
3,83	12,85	2,52
3,92	13,05	2,52
4,00	13,15	2,58
4,08	13,25	2,67
4,17	13,38	2,67
4,25	13,55	2,58
4,33	13,65	2,72
4,42	13,75	2,72
4,50	13,88	2,81
4,58	13,98	2,87
4,67	14,15	2,87
4,75	14,25	2,93
4,83	14,38	2,96
4,92	14,48	3,02
5,00	14,58	3,02
od 5 do 7 lat	18,28	7,01
od 8 do 10 lat	27,15	10,41
od 11 do 12 lat	37,52	14,38
od 13 do 15 lat	47,89	18,36
od 16 do 24 lat	58,31	22,35
od 25 do 34 lat	64,43	24,70
od 35 do 44 lat	65,55	25,13
od 45 do 54 lat	66,90	25,65
od 55 do 64 lat	65,96	25,29
od 65 do 74 lat	64,99	24,92
od 75 do 100 lat	60,00	23,00

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że stosowanie maraliksiyat wiąże się m.in. ze wzrostem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie i z przedłużeniem przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem ALGS względem placebo.

Głównym źródłem informacji na temat skuteczności wnioskowanej technologii było badanie kliniczne o akronimie ICONIC [43], [75] oraz porównanie wyników zdrowotnych pacjentów biorących udział w badaniu dla maraliksybatu z wynikami zdrowotnymi historycznej grupy kontrolnej (GALA) [42].

Zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym źródła danych klinicznych o niższej wiarygodności potwierdziły skuteczność i zadowalający profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii [41].

Mając na uwadze charakter analizowanego schorzenia (choroba rzadka dotykająca w Polsce od kilkunastu do kilkudziesięciu pacjentów) i wynikającą z tego faktu organiczną dostępność danych klinicznych umożliwiającą przeprowadzenie w pełni wiarygodnego modelowania w ramach niniejszej analizy uwzględniono szereg osobnych źródeł informacji do parametryzacji modelu.

Parametry kliniczne (np. charakterystyki pacjentów, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia, zależne od ALGS ryzyko zgonu) pochodziły przede wszystkim z badania ICONIC [43], [75] oraz badania GALA [82].

Ww. dane były uzupełniane danymi z innych opublikowanych źródeł. Prawdopodobieństwa przejść do stanów klinicznych nieobserwowanych u znacznej części pacjentów w badaniu ICONIC (progresja do kolejnych stadiów chorób wątroby, przeprowadzenie przeszczepu wątroby, zgony z przyczyny ALGS) określono na podstawie dostępnej literatury (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.5.).

Korzyści kliniczne wynikające z zastosowania wnioskowanej technologii modelowano przede wszystkim jako efekt uzyskania odpowiedzi na leczenie i braku progresji choroby w okresie jej występowania.

Korzyści w zakresie ryzyka zgonu po zastosowaniu maraliksybatu modelowano zarówno pośrednio (jako efekt uzyskania odpowiedzi na leczenie i braku progresji choroby w okresie jej występowania, tj. przejścia do stanów klinicznych związanych z wyższym ryzykiem zgonu), jak i bezpośrednio poprzez redukcję zależnego od ALGS ryzyka zgonu w trakcie stosowania leczenia maraliksybatem (tj. w trakcie odpowiedzi na leczenie). Bezpośredni wpływ na ryzyko zgonu modelowano z uwzględnieniem wyników badania [42], wykorzystując ryzyko zgonu raportowane w badaniu GALA [82] skorygowane z uwzględnieniem względnego hazardu zgonu (ang. *Hazard Ratio*, HR) na poziomie wyniku porównania pacjentów leczonych maraliksybatem i pacjentów z historycznej grupy kontrolnej rejestru GALA [42] (przy braku danych dotyczących samego ryzyka zgonu uwzględniono wynik analizy podstawowej – złożony punkt końcowy [42]).

W analizie nie uwzględniono bezpośrednio wyników porównania przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z ALGS raportowanego w badaniu [42] (porównania pacjentów leczonych maraliksybatem i pacjentów z historycznej grupy kontrolnej rejestru GALA) – wykorzystano źródła danych związanych z większą liczbą analizowanych zdarzeń (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.5.). Niemniej jednak, również w pozostałych źródłach danych liczba zdarzeń i liczba pacjentów objętych

obserwacją nie pozwalała na przeprowadzenie szczegółowej analizy przeżycia. Tym samym przy ocenie większości prawdopodobieństw przejść między stanami uwzględniono modele wykładnicze przeżycia (tj. takie same prawdopodobieństwo przejścia w całym okresie obserwacji).

Co więcej wyniki modelowania, które w większości oparte były na danych z innych źródeł poddano walidacji z uwzględnieniem opublikowanych wyników porównania pacjentów leczonych maraliksiyatem i pacjentów z historycznej grupy kontrolnej rejestru GALA [42].

W analizie podstawowej uwzględniono sugerowaną definicję odpowiedzi na leczenie opartą na ocenie poziomu kwasów żółciowych w surowicy (sBA) lub poziomu intensywności świądu (redukcja sBA o $\geq 70\%$ względem stanu przed leczeniem, redukcja sBA do poziomu $\leq 70 \mu\text{mol/l}$, redukcja ItchRo o ≥ 1 pkt względem stanu przed leczeniem, lub redukcja ItchRo do poziomu ≤ 1 pkt). Ze względu na brak danych dotyczących oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) dotyczącą wszystkich pacjentów z badania ICONIC kryterium to zostało pominięte. Niemniej jednak wykazano, że wśród wszystkich 15 pacjentów uwzględnionych w fazie przedłużonej badania ICONIC (tylko dla takich pacjentów podano wyniki skali CSS) brak uwzględnienia oceny świądu wg skali Whitingtona (CSS) nie spowodował zmiany ich klasyfikacji do grona odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie w dwóch punktach czasowych (100% zgodność definicji odpowiedzi uwzględniającej i nieuwzględniającej CSS; 30 pomiarów; szczegóły w arkuszu „add_data” modelu).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie określono na podstawie dostępnych wyników badania ICONIC [43], [49], [75], badania ITCH [52] oraz danych z rejestru GALA [42], [82].

W analizie podstawowej przyjęto brak odpowiedzi w grupie kontrolnej, ponieważ:

- wyniki badania ICONIC [43] (po randomizacji do grupy placebo zaobserwowano istotną redukcję liczby pacjentów odpowiadających i utracono większość odpowiedzi; względne prawdopodobieństwo utrzymania jakiejkolwiek odpowiedzi w grupie placebo względem grupy maraliksiyatatu wyniosło 0,58; 95% CI: 0,30 – 1,13, Fisher test $p=0,089$);
- wyniki badania ITCH [52] w ramach którego obserwowano wyłącznie odpowiedzi ItchRo u 3 z 12 pacjentów z grupy placebo (względne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ItchRo w grupie placebo względem grupy maraliksiyatatu, niezależnie od dawki wyniosło 0,37; 95% CI: 0,13 – 1,05, Fisher test $p=0,015$);
- wyników analiz danych z rejestru GALA [42], [82] wskazujących na brak istotnych klinicznie odpowiedzi w grupie pacjentów niestosujących maraliksiyatatu.

Uznano, że obserwowane odpowiedzi w skali ItchRo w grupie placebo mają charakter tymczasowy i nie wpływają na długoterminowe wyniki zdrowotne analizowanych pacjentów o czym świadczą m.in. wyniki badania [42] (pacjenci leczeni maraliksiyatem vs historyczna grupa kontrolna). Co więcej składnikami BSC są leki bez zarejestrowanych wskazań do stosowania wśród pacjentów z ALGS (leki stosowane *off-label*); leki te mają działanie objawowe i nie wpływają na mechanizm choroby [72]. Dodatkowo, kryteria

kwalifikacji do proponowanego programu lekowego sugerują, że maraliksiyat będzie stosowany u pacjentów, którzy nie odpowiadają na podawanie BSC. Na tej podstawie przyjęcie braku odpowiedzi na leczenie w grupie komparatora wydaje się uzasadnione.

W analizie uwzględniono najważniejsze zdarzenia i stany kliniczne związane z naturalnym przebiegiem ALGS (marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, wodobrzusze, zabieg chirurgiczny z odprowadzaniem żółci, SBD [tylko w analizie wrażliwości], przeszczep wątroby). Należy jednak mieć na uwadze, że nie wszystkie aspekty zostały ujęte, szczególnie nie zidentyfikowano informacji pozwalających w całości uchwycić wpływu wnioskowanej technologii i/lub ALGS na opiekunów chorych (np. wyników zdrowotnych, karierze pracowniczej, produktywności ekonomicznej w długoterminowej perspektywie czasu) i zdrowia emocjonalnego i psychicznego pacjentów i ich opiekunów.

W analizie uwzględniono również możliwość występowania zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono zdarzenia niepożądane, które zakwalifikowano jako związane z zastosowanym leczeniem oraz które miały potencjalnie istotny wpływ na jakość życia i/lub koszt opieki medycznej nad pacjentem. Uwzględniono ból brzucha oraz wzrost poziomu ALT [41], [43], przy czym ze względu na wysokie prawdopodobieństwo występowania obydwu ww. zdarzeń u jednego pacjenta w opracowaniu uwzględniono wpływ wyłącznie pierwszego zdarzenia (ból brzucha).

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 2.4. niniejszego opracowania.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

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

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

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

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich (model przedłożony i oceniony przez NICE). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

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

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

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

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

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

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały dokładnie zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie ALGS w Polsce w zależności od stanów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „DSA 129” w ramach którego uwzględniono potencjalne dopłaty pacjentów do leków wydawanych w aptece spowodował zmianę wyników analizy zaledwie o 0,05% względem analizy podstawowej).

3.3. HORYZONT CZASOWY

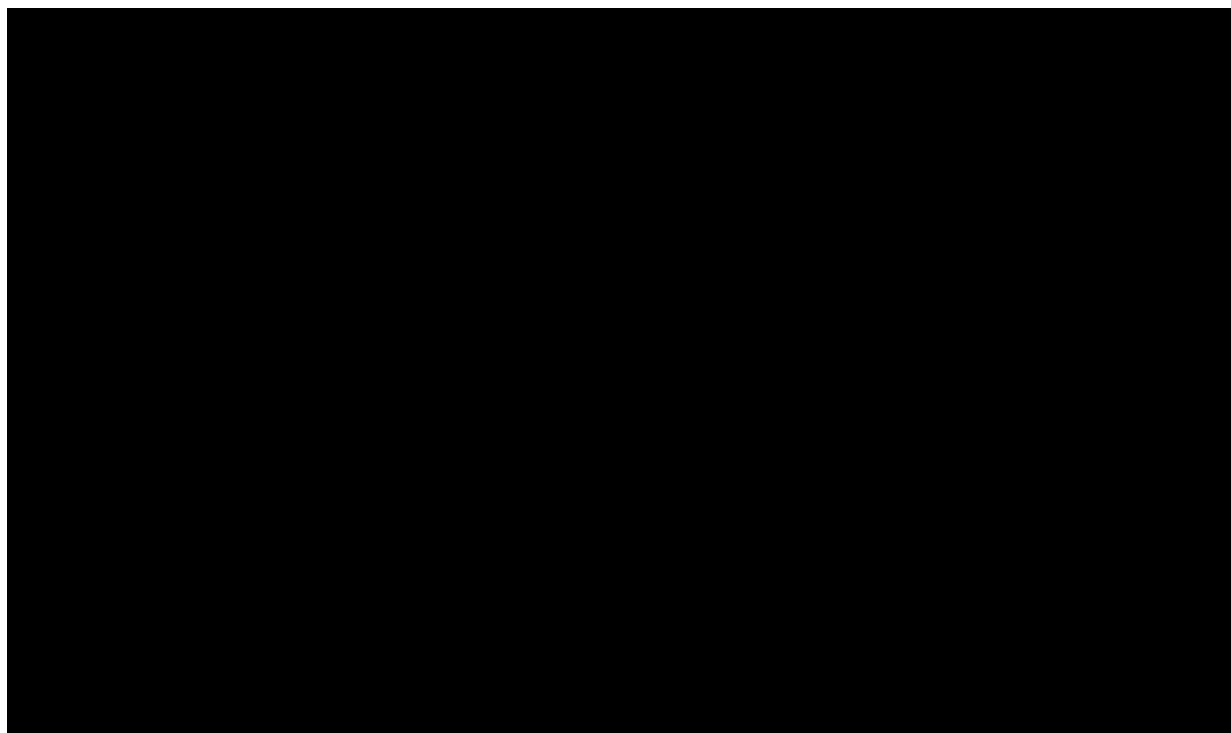
Wnioskowana technologia jest stosowana przewlekłe wśród pacjentów z analizowanej populacji, tj. do momentu utraty odpowiedzi na leczenie (po 6. miesiącach leczenia), rezygnacji z powodu zdarzeń niepożądanych i innych przyczyn, lub zgonu (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia ALGS. Tym samym, horyzont adekwatny do porównania maraliksybatu z komparatorem obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne pod postacią przedłużenia przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z ALGS (w tym zgonu) i zwiększenia jakości życia, biorąc pod uwagę bezprecedensowe zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu tej opcji terapeutycznej (por. rozdział 2.4.).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, tj. do końca 100 roku życia przez standardowego pacjenta z ALGS (94,6 roku). Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego więcej niż 97,5% pacjentów umiera). Uwzględnione dane dla przeżycia całkowitego nie przewyższały w żadnej grupie chorych długości życia osób z populacji generalnej Polski, określonej na podstawie tablic trwania życia [46]. W ramach modelowania uwzględniono bazowe ryzyko zgonu na podstawie zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski [46] (addytywnie do danych OS z rejestru GALA [82]), co zapobiegło potencjalnemu „ogonowaniu” prognoz modeli ekstrapolacji danych OS.

Brak przekroczenia długości przeżycia osób z populacji generalnej Polski w zakresie modelowania przedstawiono poniżej.



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od 7 lat (maksymalny okres obserwacji badania porównującego wnioskowaną technologię z historyczną grupą kontrolną [42]) do 100 lat (maksymalny horyzont czasowy).

Uznano, że uwzględnienie krótszego horyzontu czasowego niż horyzont dożywotni będzie związane z pominięciem znacznej części dodatkowego efektu klinicznego maraliksiyat w leczeniu ALGS (tj. uwzględnienia kosztu tego leku, ale pominięcia konsekwencji zdrowotnych uniknięcia znacznej liczby

niekorzystnych zdarzeń związanych z ALGS, o czym świadczą dostępne dowody kliniczne – por. rozdział 2.4.).

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

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatora. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie okresu bez pogorszenia choroby i przeżycia całkowitego (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY. Próg opłacalności ustalono na poziomie 217 641 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2020 – 2022) [30], [36].

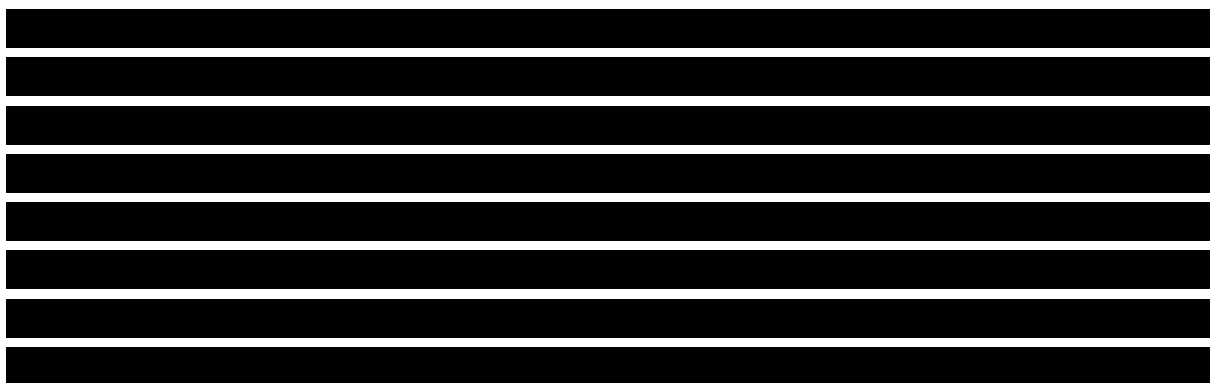
Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na brak refundowanego komparatora (składowe BSC [kwas ursodeoksycholowy] pomimo refundacji nie stanowią leczenia przyczynowego i mogą być stosowane łącznie z wnioskowaną technologią) [54], [55] oraz identyfikację randomizowanego badania klinicznego wykazującego przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad samym BSC (placebo) [41] i dlatego nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz

- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen w wariancie bez RSS przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) i marży hurtowej mogą przedstawiać progowy koszt opakowania z perspektywy płatnika publicznego (progowe ceny hurtowe brutto).



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

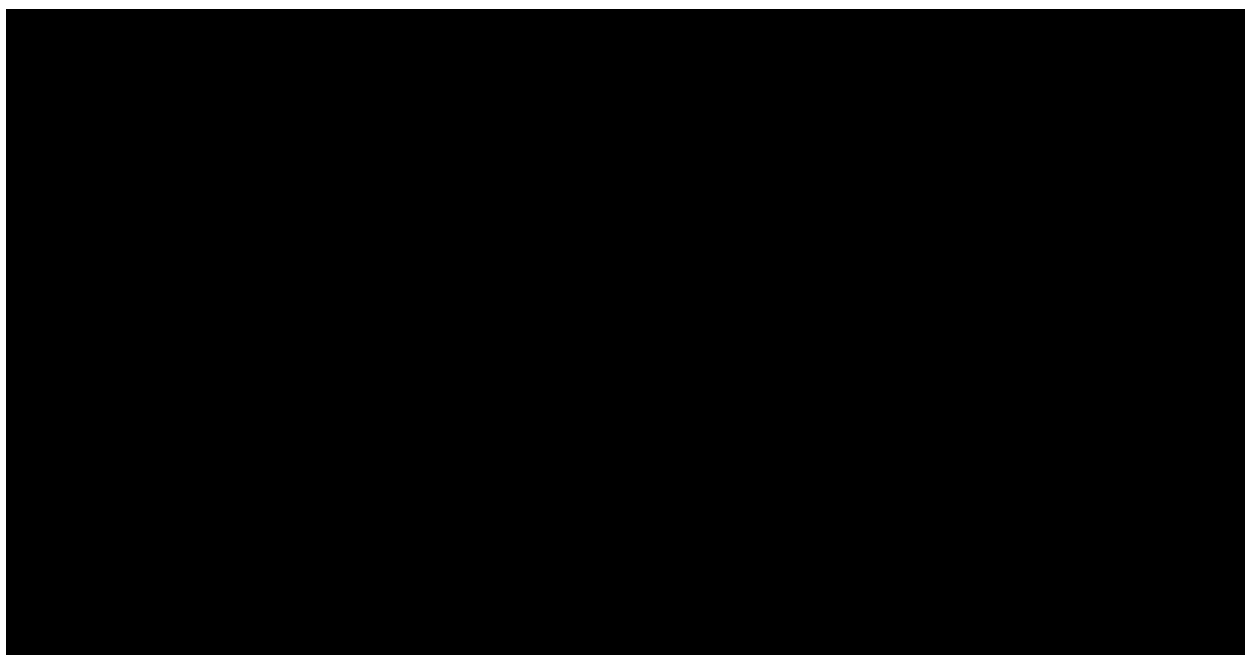
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji; dotyczy tylko porównania z chemioterapią; nie przeprowadzono probabilistycznej dla analizy minimalizacji kosztów [1]) przedstawiono z uwzględnieniem:

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

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

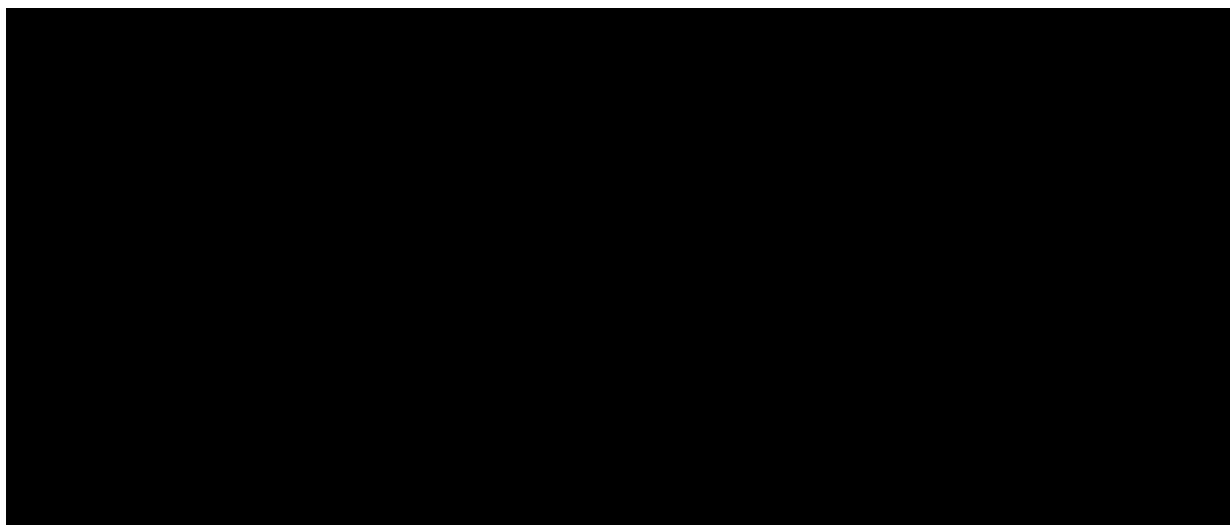
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, wyników użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie trwania życia pacjenta – uwzględniono obserwację pacjentów od włączenia do analizy (rozpoczęcia leczenia) do zgonu (lub zakończenia horyzontu czasowego analizy w przypadku krótszych horyzontów czasowych).



Przyjęto możliwość wystąpienia zgonu ze wszystkich stanów.

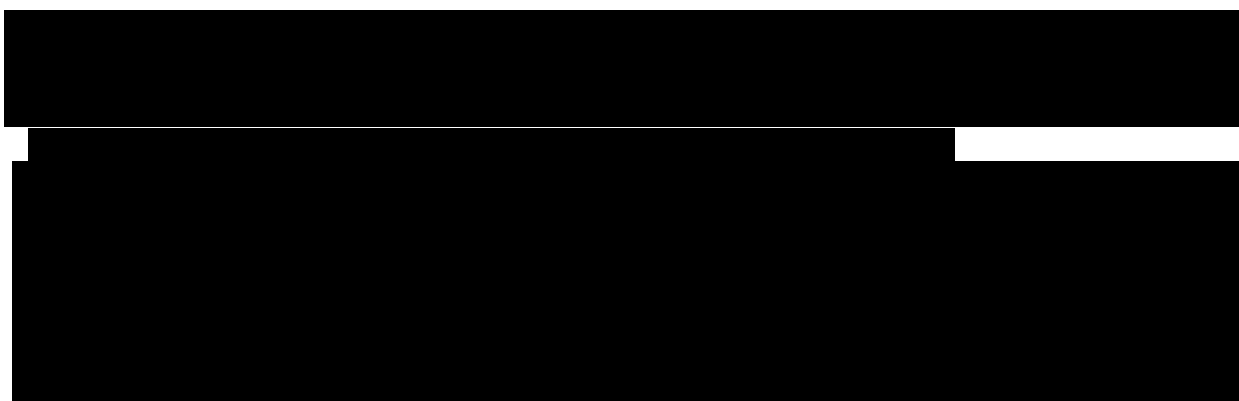
Schemat modelu i przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na rysunku poniżej.



[Redacted text]

[Redacted text]

Uwzględnione stany kliniczne pozwalają odzwierciedlić postępujący i wyniszczający charakter ALGS oraz korzyści kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii raportowane w literaturze.



Model został opracowany w programie Microsoft Excel i pozwala określić różnice w kosztach i wynikach zdrowotnych między maraliksiybatem a samą BSC.

[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]
[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W modelu uwzględniono, że część pacjentów po przeszczepie wątroby wymaga ponownego przeszczepu zgodnie z wynikami badania [90].

Przy ocenie prawdopodobieństw przejść między stanami w miarę możliwości krzywe Kaplana-Meiera poddano digitalizacji i do uzyskanych danych (od punktu początkowego do ostatniej obserwacji) dopasowano model wykładniczy przeżycia i na jego podstawie określano prawdopodobieństwo przejścia w cykl.

3.5.1. PRAWDOPODOBIENSTWO ODPOWIEDZI I DYSKONTYNUACJI LECZENIA

[REDACTED]

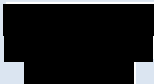
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie określono na podstawie dostępnych wyników badania ICONIC [43], [49], [75], badania ITCH [52] oraz danych z rejestru GALA [42], [82].

[REDACTED]

[REDACTED]

Opcjonalne definicje odpowiedzi oraz źródła danych testowano w analizie wrażliwości (tabela poniżej; szczegóły w arkuszu „add_data” modelu).

Tabela 5. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu wnioskowanej technologii

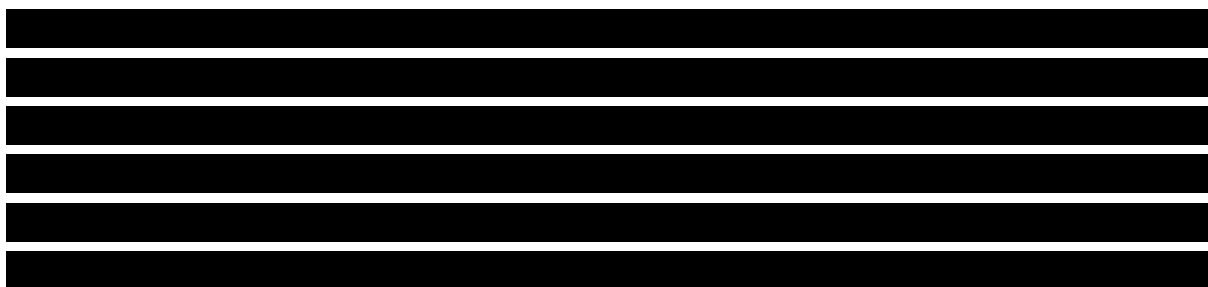
Badanie	Tydzień	Definicja	% odpowiedzi (PPA)	% odpowiedzi (ITT)	Liczba z odpowiedzią	Liczebność ITT
ICONIC [49]	48	≥ -1 ItchRO	74,1%	64,5%	20	31
						
ICONIC [43]	22	≥ -1 ItchRO or $\geq 70\%$ red. sBA or sBA < 70	61,5%	61,5%**	8	13
ITCH [52]	13	≥ -1 ItchRO	70,8%	68,0%	17	25
ICONIC [43]	18	≥ -1 ItchRO or $\geq 70\%$ red. sBA or sBA < 70	86,2%*	80,6%	25*	31

* 2 pacjentów zakończyło leczenie przed 12 tygodniem badania;

** analiza podstawowa (w tym 15 pacjentów z odpowiedzią definiowaną jako redukcja sBA o $\geq 50\%$ w 12. lub 18 tygodniu).

W analizie podstawowej przyjęto prawdopodobieństwo odpowiedzi w grupie kontrolnej na poziomie 0%, mając na uwadze:

- wyniki badania ICONIC [43] (po randomizacji do grupy placebo zaobserwowano istotną redukcję liczby pacjentów odpowiadających i utracono większość odpowiedzi; względne prawdopodobieństwo utrzymania jakiejkolwiek odpowiedzi w grupie placebo względem grupy maraliksibatu wyniosło 0,58; 95% CI: 0,30 – 1,13, Fisher test $p=0,089$);
- wyniki badania ITCH [52] w ramach którego obserwowano wyłącznie odpowiedzi ItchRo u 3 z 12 pacjentów z grupy placebo (względne prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ItchRo w grupie placebo względem grupy maraliksibatu, niezależnie od dawki wyniosło 0,37; 95% CI: 0,13 – 1,05, Fisher test $p=0,015$);
- wyników analiz danych z rejestru GALA [42], [82] wskazujących na brak istotnych klinicznie odpowiedzi w grupie pacjentów niestosujących maraliksibatu.



[Redacted text block]

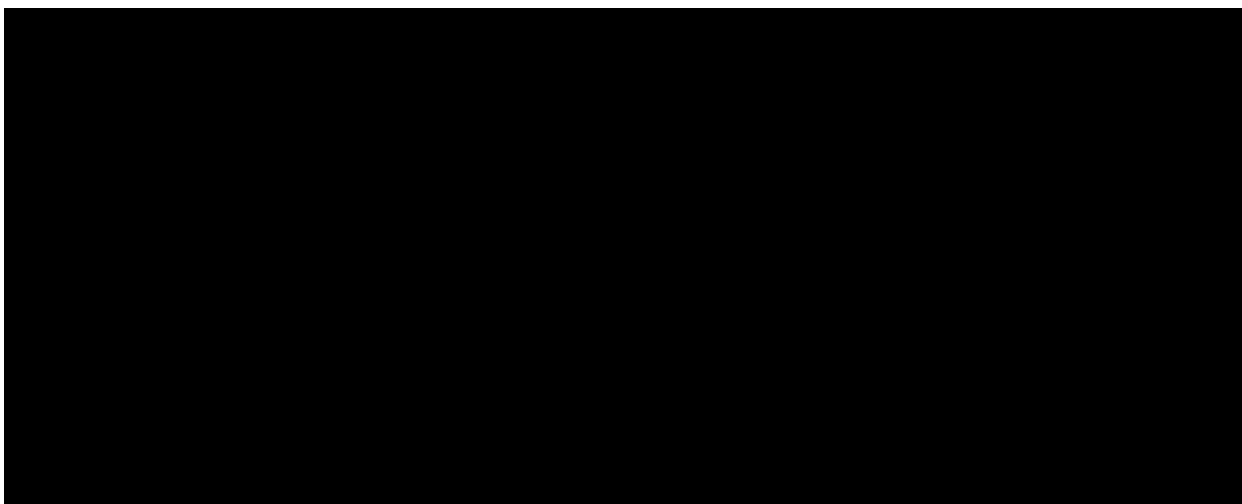
[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią (przejście do stanu braku odpowiedzi w modelu) określono na podstawie dostępnych informacji z badania klinicznego ICONIC. Przy kalkulacji uwzględniono wszystkie dyskontynuacje obserwowane w badaniu (w tym również wycofania zgonu na kontynuację badania w kolejnych jego fazach) a także możliwość utraty odpowiedzi w trakcie jego kontynuacji. W obliczeniach pominięto pacjentów randomizowanych do grupy placebo w okresie randomizacji. Ustalono, że przybliżone roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia wnioskowaną technologią (utrata odpowiedzi) wynosi [REDACTED] co daje około [REDACTED] w cyklu (począwszy od 3. cyklu leczenia).

3.5.2. PRAWDOPODOBIENSTWA PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie informacji na temat podstawowych prawdopodobieństw przejść między stanami modelu przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

[REDACTED]

3.5.3. PRAWDOPODOBIENSTWO ZGONU

Podsumowanie informacji na temat podstawowych prawdopodobieństw przejść do stanu „Zgon” modelu przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść do stanu „Zgon”.

Stan	Raportowana wartość	Prawdopodobieństwo w cyklu	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Stan	Raportowana wartość	Prawdopodobieństwo w cyklu	Źródło
[REDACTED]	1	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	1	1	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poprawność dopasowania modeli parametrycznych oceniono wizualnie oraz przy uwzględnieniu statystycznych wskaźników dopasowania: AIC (ang. *Akaike Information Criterion*) i BIC (ang. *Bayesian Information Criterion*).

Zrekonstruowane dane przedstawiono poniżej.



Poprawność dopasowania modeli parametrycznych przeżycia do zrekonstruowanych danych przedstawiono poniżej.

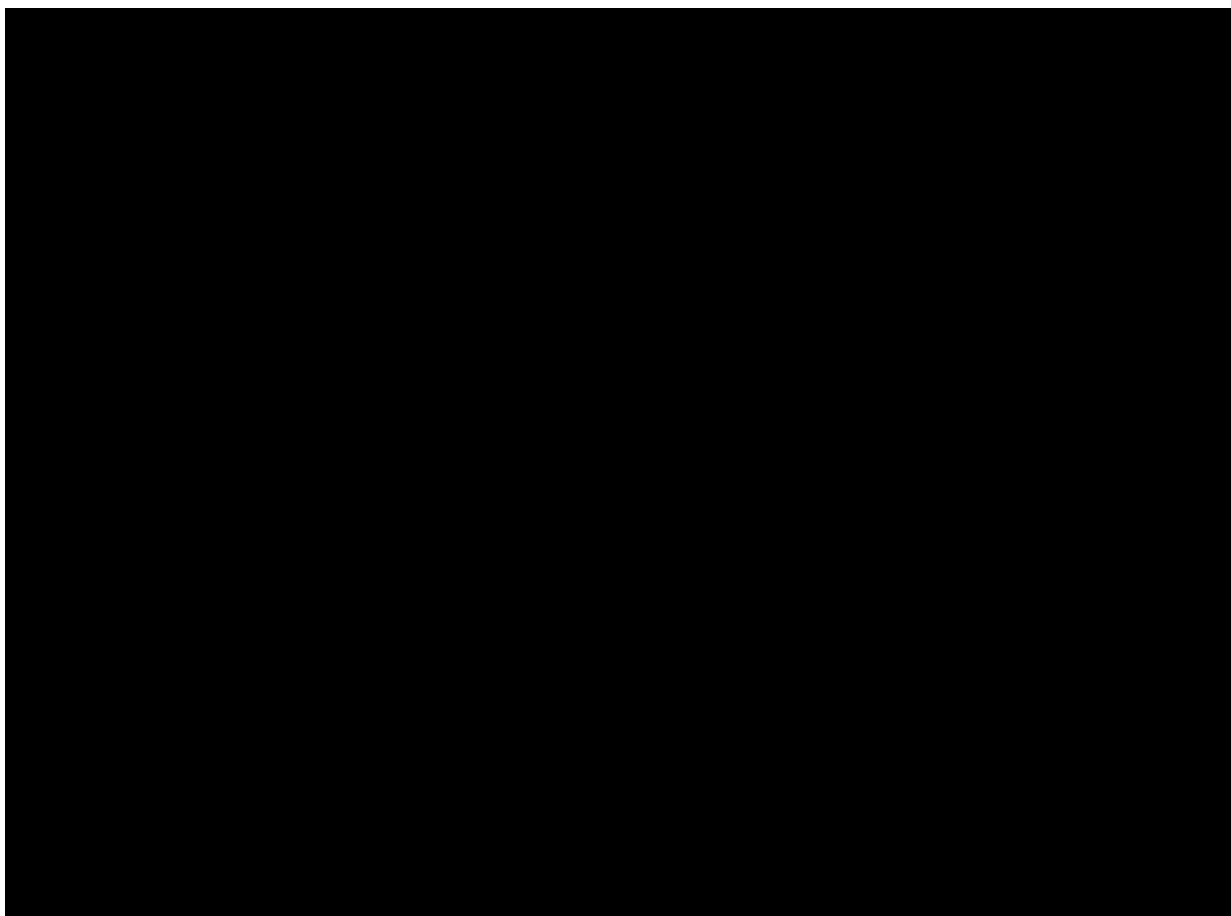


Tabela 8. Ocena statystyczna poprawności dopasowania parametrycznych modeli przeżycia do danych z badania GALA [82].

Model	AIC	Ranga AIC	BIC	Ranga BIC

Tabela 9. Prognozy parametrycznych modeli przeżycia do danych z badania GALA [82].

	Rok 10	Rok 18	Rok 50	Rok 100	Mediana (lata)

	Rok 10	Rok 18	Rok 50	Rok 100	Mediana (lata)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Mając na uwadze, że okresy obserwacji dostępnych danych klinicznych dotyczących pacjentów z ALGS były za krótkie, żeby w pełni uchwycić zależne od wieku ryzyko zgonu, w analizie uwzględniono bazowe ryzyko zgonu. Ryzyko to uwzględniono w przypadku stanów cechujących się stosunkowo niskim ryzykiem zgonu (stany przed marskością wątroby).

Jako bazowe ryzyko zgonu uwzględniono dane dotyczące zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2023 roku [46].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,00412	0,00314
1	0,00024	0,00019
2	0,00019	0,00016
3	0,00015	0,00014
4	0,00013	0,00012
5	0,00011	0,00011
6	0,00010	0,00010
7	0,00009	0,00010
8	0,00009	0,00010
9	0,00010	0,00010
10	0,00010	0,00011
11	0,00011	0,00012
12	0,00013	0,00013
13	0,00015	0,00014
14	0,00019	0,00016
15	0,00024	0,00018
16	0,00031	0,00020
17	0,00039	0,00023
18	0,00048	0,00025
19	0,00058	0,00026
20	0,00066	0,00028
21	0,00074	0,00028
22	0,00080	0,00029
23	0,00085	0,00029
24	0,00090	0,00030
25	0,00095	0,00030
26	0,00100	0,00031
27	0,00106	0,00032

wiek	Mężczyzna	Kobieta
28	0,00112	0,00033
29	0,00119	0,00035
30	0,00126	0,00037
31	0,00134	0,00040
32	0,00143	0,00043
33	0,00153	0,00047
34	0,00164	0,00052
35	0,00177	0,00057
36	0,00191	0,00061
37	0,00206	0,00067
38	0,00222	0,00072
39	0,00238	0,00077
40	0,00254	0,00083
41	0,00272	0,00089
42	0,00291	0,00097
43	0,00313	0,00105
44	0,00338	0,00115
45	0,00367	0,00127
46	0,00400	0,00141
47	0,00437	0,00156
48	0,00479	0,00174
49	0,00525	0,00193
50	0,00575	0,00215
51	0,00629	0,00238
52	0,00689	0,00264
53	0,00755	0,00291
54	0,00828	0,00321
55	0,00907	0,00354
56	0,00993	0,00390
57	0,01087	0,00430
58	0,01190	0,00476
59	0,01302	0,00528
60	0,01426	0,00588
61	0,01564	0,00655
62	0,01717	0,00728
63	0,01886	0,00808
64	0,02066	0,00892
65	0,02254	0,00981
66	0,02446	0,01076
67	0,02640	0,01178
68	0,02832	0,01291
69	0,03029	0,01417
70	0,03234	0,01557
71	0,03454	0,01715
72	0,03693	0,01891
73	0,03961	0,02087

wiek	Mężczyzna	Kobieta
74	0,04260	0,02303
75	0,04593	0,02541
76	0,04962	0,02807
77	0,05375	0,03109
78	0,05831	0,03451
79	0,06339	0,03846
80	0,06914	0,04309
81	0,07571	0,04853
82	0,08318	0,05486
83	0,09176	0,06231
84	0,10141	0,07089
85	0,11203	0,08058
86	0,12345	0,09130
87	0,13550	0,10303
88	0,14792	0,11554
89	0,16071	0,12884
90	0,17387	0,14294
91	0,18744	0,15788
92	0,20148	0,17364
93	0,21602	0,19025
94	0,23100	0,20761
95	0,24637	0,22563
96	0,26204	0,24417
97	0,27794	0,26308
98	0,29398	0,28220
99	0,31007	0,30138
100	0,32612	0,32044

3.5.4. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W analizie całkowity koszt zdarzeń niepożądanych został obliczony jako iloczyn jednostkowego kosztu zdarzenia i wskaźnika występowania zdarzeń z badania ICONIC. Skumulowaną utratę QALY z przyczyn zdarzeń niepożądanych w analizie wrażliwości określono na podstawie czasu trwania każdego zdarzenia (przyjęto 1 cykl) i redukcji użyteczności zaprezentowanej w kolejnym rozdziale.

W modelu założono, że wpływ zdarzeń niepożądanych na koszty będzie obserwowany w trakcie leczenia i był modelowany jako zdarzenia wielokrotne, które mogą wystąpić w każdym cyklu horyzontu czasowego.

[Redacted text block]

3.5.5. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wag użyteczności pacjentów z ALGS w stanach klinicznych modelowanych w niniejszej analizie (por. rozdział 12.1.). Poza zestawami wag użyteczności stanów klinicznych modelu oryginalnego (badanie [112]) nie zidentyfikowano badań, które dostarczałyby wiarygodnych danych dotyczących pacjentów z analizowanej populacji.

Tym samym uwzględniono założenia w zakresie wag użyteczności z modelu oryginalnego.

Wyniki badania ICONIC wskazywały na poprawę jakości życia pacjentów. Niemniej jednak wykorzystywane metody pomiaru jakości życia w badaniu, specyficzne dla choroby i wieku chorego, nie pozwalały na wiarygodną estymację wag użyteczności. Kamath i wsp. 2022 [49] zaprezentowali wyniki badania ICONIC dotyczące jakości życia. Wykazali, że pacjenci z odpowiedzią na leczenie (wg definicji ItchRO) osiągnęli znaczną poprawę jakości życia do 48 tygodnia.

Uwzględnione pomiary PedsQL w badaniu ICONIC nie zawierały komponenty dotyczącej funkcjonowania chorego w szkole (ze względu na wiek chorych w badaniu). Tym samym konwersja PedsQL do indeksów EQ-5D z wykorzystaniem opublikowanych algorytmów (np. Khan i wsp. [102]) wiązała się z niską wiarygodnością.

Mając powyższe na uwadze, przeprowadzono badanie mające na celu określenie wag użyteczności pacjentów z ALGS i ich opiekunów. Zaprojektowano kilka stanów klinicznych (tabela poniżej), które były przygotowane przy współpracy z lekarzami prowadzącymi terapię pacjentów z ALGS oraz opiekunami tych pacjentów. Oceniono preferencje społeczne w zakresie wag użyteczności wskazywanych przez 200 osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii (EQ-5D-5L, TTO, VAS) [112].

Tabela 11. Opis stanów badania [112] (szczegółowe informacje w publikacji [112]).

Stan	Opis
Ogólny wstęp: pacjent z rzadką chorobą (lub jego opiekun) atakującą wiele narządów, w tym wątrobę, serce, szkielet, nerki i oczy	
Progresywna cholestaza	sBA = 280 mmol/l lub całkowita bilirubina = 6 mg/dl z opisem dotyczącym objawów choroby
Nieprogresywna cholestaza	sBA = 140 mmol/l lub całkowita bilirubina = 3 mg/dl z opisem dotyczącym objawów choroby
Przeszczep wątroby (zakończony powodzeniem)	Zakończony powodzeniem przeszczep wątroby
Chroniczne odrzucenie przeszczepu	Odrzucenie oznacza, że układ odpornościowy gospodarza atakuje wątrobę – w tym stanie wątroba może nadal funkcjonować, a pełną funkcję można przywrócić dzięki terapiom immunosupresyjnym, jednak nadal istnieje ryzyko niepowodzenia przeszczepu.

Stany zdrowia wykorzystane w badaniu [112] nie odzwierciedlają bezpośrednio stanów modelu ekonomicznego. Stany zdrowia na potrzeby badania [112] zostały zaprojektowane w taki sposób, aby były wystarczająco szerokie i aby pacjenci i opiekunowie mogli je zrozumieć i zapewnić dokładne szacunki, w przeciwieństwie do modelowych stanów zdrowia, które są bardziej szczegółowe i cechują się subtelniejszymi różnicami.

Wyniki badania przedstawiono poniżej.

Tabela 12. Wyniki badania [112] (EQ-5D-5L).

Stan	Średnia (SD)	SE	Zakres	95% CI
Wagi użyteczności pacjentów				
Progresywna cholestaza	0,539 (0,192)	0,014	-0,311 - 0,893	-0,311, 0,893
Nieprogresywna cholestaza	0,854 (0,072)	0,005	0,626 - 0,987	0,844, 0,864
Przeszczep wątroby (zakończony powodzeniem)	0,859 (0,062)	0,004	0,483 - 0,989	0,850, 0,867
Chroniczne odrzucenie przeszczepu	0,506 (0,189)	0,013	-0,257 - 0,891	0,479, 0,532
Wagi użyteczności opiekunów				
Progresywna cholestaza	0,543 (0,175)	0,012	-0,059 - 0,892	0,519, 0,568
Nieprogresywna cholestaza	0,837 (0,084)	0,006	0,338 - 0,987	0,826, 0,849
Przeszczep wątroby (zakończony powodzeniem)	0,526 (0,174)	0,012	0,084 - 0,935	0,501, 0,550

Wpływ choroby dziecka na opiekunów jest dobrze udokumentowany [103], [104]. Tym samym został uwzględniony również w ramach niniejszego opracowania.

Poza wynikami badania [112], w modelu uwzględniono dodatkowe informacje na temat wag użyteczności dla stanów: marskość wątroby, nadciśnienie wrotne, wodobrzusze i SBD. Biorąc pod uwagę brak bezpośrednich danych w literaturze, wagi użyteczności tych stanów określono przy pomocy założeń i wyników badania [105] oraz analizy [106]. Mnożnik użyteczności wśród pacjentów ze stomią określono na podstawie wyników badania przeprowadzonego w 2006 roku wśród chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego; wpływ stomii na wagę użyteczności określono jako stosunek wag użyteczności TTO chorych z remisją i ileostomią ($0,57 \div 0,79 = 0,72$) [106].

Szczegółowe informacje na temat wag użyteczności pacjentów oraz ich opiekunów przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Wagi użyteczności pacjentów uwzględnione w opracowaniu.

Stan	Waga użyteczności	Opis
Odpowiedź na leczenie	0,854	Badanie [112]
Brak odpowiedzi	0,539	

W analizie wrażliwości uwzględniono również wagi użyteczności skalkulowane na podstawie PedsQL [102], [107] (0,80 dla stanu z odpowiedzią i 0,76 dla stanu bez odpowiedzi.)

W przypadku opiekunów, w pierwszej kolejności określono wagi użyteczności opiekunów pacjentów w kolejnych stanach zdrowia wykorzystując wyniki badania [112] i podobne założenia jak w przypadku oceny wag użyteczności pacjentów.

Następnie określono utratę użyteczności wynikającą z opieki nad chorymi względem osoby z populacji generalnej Polski [47].

W tym celu uwzględniono: średni wiek opiekuna (40,3 lata [112]) i wagę użyteczności osoby z populacji generalnej będącej w jego wieku (0,94 na podstawie intra- i ekstrapolowanych wag użyteczności z badania [47] – tabela poniżej) i liczbę opiekunów na jednego pacjenta (1,7 [106]).

Tabela 14. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,975	0,960
25-34	0,966	0,958
35-44	0,946	0,942
45-54	0,916	0,891

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
55-64	0,852	0,870
65-74	0,831	0,802
75+	0,767	0,712

Określone wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wagi użyteczności opiekunów chorych.

Stan	Waga użyteczności	Utrata użyteczności opiekuna w przeliczeniu na 1 chorego*
Zgon	0,000	0,0000

* u 1,7 opiekuna, względem wagi użyteczności osoby z populacji generalnej Polski (0,94 [47]). ang. SBD; Surgical Biliary Diversion; Zabieg chirurgiczny z odprowadzaniem żółci

W opracowaniu uwzględniono również wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia. Uwzględniono redukcję użyteczności wynikającą z bólu brzucha raportowaną w badaniu [105] (inne zaburzenia żółdkowo-jelitowe; $-0,0512028$; $SE=0,005311$; 95% CI: $-0,0616124$ do $0,0407931$).

3.5.6. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

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

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

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

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

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.7. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

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

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

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

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

3.6. OCENA KOSZTÓW

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

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Livmarli® oraz aktualnych schematów postępowania wśród pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille’a.

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

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

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływającego na wyniki analizy (wyłącznie koszt dopłat do leków stosowanych objawowo).

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach [42], [43], przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

Koszt pozostałych leków określono na poziomie średniego kosztu refundowanych leków w Polsce [37], ważonego rynkiem sprzedaży [71].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [58]-[65] (styczeń 2024). W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono przede wszystkim następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania. Wyłącznie w przypadku kosztu opieki wśród

pacjentów po przeszczepie wątroby uwzględniono wypadkowy koszt skalkulowany w badaniu Kaczor 2012 [68], który został zaktualizowany do cen obowiązujących w 2025 roku przy uwzględnieniu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2011 – 2024 [69], [70] (156,8%).

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

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze: „PL_Data” i „Cost inputs”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille’a w Polsce. Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w styczniu 2024 roku i zostały zaktualizowane w kwietniu 2025 roku.

W Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ. Tym samym w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2025 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>). Uwzględnione koszty przedstawiono poniżej.

Tabela 16. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.

Zakres świadczeń	Koszt punktu	Uwagi
program lekowy	1,77 PLN	03.0000.409.02 - PROGRAM LEKOWY - LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE L-KARNITYNĄ W WYBRANYCH CHOROBYCH METABOLICZNYCH
AOS	1,72 PLN	02.1008.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE CHOROBYCH METABOLICZNYCH
szpitalne	1,72 PLN	02.1008.001.02 - ŚWIADCZENIA W ZAKRESIE CHOROBYCH METABOLICZNYCH
przeszczep	1,66 PLN	03.4654.033.02 - PRZESZCZEPIENIE WĄTROBY

Mając na uwadze, iż przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w bardzo szerokim zakresie nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

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

Tabela 17. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wycena punktowa	Koszt dla NFZ	Źródło
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00	129,00 PLN	[59]
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133,00	228,76 PLN	[59]
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	191,44 PLN	[60]
P12	5.51.01.0014012	Inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe i metaboliczne	1 738,00	2 989,36 PLN	[62]
F46	5.51.01.0006046	Choroby jamy brzusznej	2 415,00	4 153,80 PLN	[62]
-	5.54.01.0000001	wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok*	239 196,00	397 065,36 PLN	[65]
-	5.54.01.0000002	wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 lat od żywego dawcy*	273 645,00	454 250,70 PLN	[65]
-	5.54.01.0000003	wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok*	204 476,00	339 430,16 PLN	[65]
-	5.54.01.0000004	wariant 4 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy*	227 785,00	378 123,10 PLN	[65]
G21	5.51.01.0007021	Kompleksowe zabiegi przewodów żółciowych	17 749,00	30 528,28 PLN	[62]
G26F	5.51.01.0007046	Choroby dróg żółciowych < 66 r.ż.	3 146,00	5 411,12 PLN	[62]
F26F	5.51.01.0006102	Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) < 66 r.ż.	3 493,00	6 007,96 PLN	[62]
G18	5.51.01.0007018	Przewlekłe choroby wątroby bez pw	3 536,00	6 081,92 PLN	[62]

* liczba zabiegów w 2023 roku wynosząca odpowiednio: 13, 27, 510 i 0 [67]; ważony koszt przeszczepu wątroby (niezależnie od wieku) wyniósł 346 429,09 PLN.

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

Tabela 18. Uwzględnione koszty jednostkowe leków; w PLN.

	Koszt NFZ	Koszt pacjenta	Źródło
Kwas ursodeoksycholowy 100 mg*	0,24 PLN	0,18 PLN	[37], [71]
Ryfampicyna 100 mg**	0,00 PLN	0,95 PLN	[37], [71]
Fenobarbital 100 mg**	0,00 PLN	0,76 PLN	[37], [71]

*przyjęto refundację we wnioskowanym wskazaniu;

** brak refundacji we wnioskowanym wskazaniu

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

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

[REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] oraz proponowany RSS (por. rozdział 2.1.).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji (stan prawny w styczniu 2024 roku) [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 19. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Livmarli® (30 ml).

[REDAKOWANE]

* bez VAT i marży hurtowej.

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE]



3.6.3. KOSZT WYDAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA

Przy ocenie kosztu monitorowania leczenia wykorzystano informacje na temat badań przeprowadzanych w ramach proponowanego programu lekowego oraz zalecanych badań w trakcie leczenia zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57]. Zidentyfikowane badania przypisano do odpowiednich list świadczeń AOS [58] i na podstawie liczby świadczeń z poszczególnych list zidentyfikowano grupę AOS pozwalających rozliczyć badania monitorujące leczenie w proponowanym programie zgodnie z katalogiem [59].

Ustalono, że przy kwalifikacji do leczenia oraz w trakcie leczenia analizowanych pacjentów wykonywane będą następujące badania:

- sBA (kwas żółciowy w surowicy) i inne badania funkcjonalne wątroby, badania ogólne moczu, badania krwi, USG;
- ocena intensywności świądu;
- stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
- czas protrombinowy.

Ustalono, że badania w trakcie leczenia wnioskowaną technologią kwalifikują się do list W1 lub W2 [58]. W zależności od liczby takich badań mogą one być rozliczane w grupie W12 lub W13 [59].

Na podstawie dostępnych informacji przyjęto, że zidentyfikowane badania będą rozliczane nie częściej niż co miesiąc (nie wszystkie badania podczas jednej wizyty). Na tej podstawie przyjęto, że koszt monitorowania leczenia, a więc roczny ryczał za diagnostykę, będzie wyceniony na poziomie kosztu 1 grupy W13 (przy kwalifikacji do leczenia) oraz 11 grup W12.

Sumaryczny roczny koszt monitorowania określono na poziomie 1 647,76 PLN.

Z uwagi na doustną drogę podawania leku, koszt wydawania leku określono na podstawie porad ambulatoryjnych w zakresie świadczeń z programu lekowego.

W obliczeniach przyjęto jedną poradę ambulatoryjną (5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” 108,16 pkt [60]) na miesiąc leczenia, czyli 2 297,32 PLN za rok leczenia.

Uwzględniając ww. założenia koszt podawania i monitorowania leczenia w cyklu określono na poziomie 907,29 PLN na cykl.

3.6.4. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.

	Koszt (NFZ)	Opis i źródła danych
Ból brzucha	4 153,80 PLN	Przypisany kod ICD-10: R10.0 lub R10.1-R10.4; JGP: F46 (lub P12); przypisano F46 [62]
Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	2 989,36 PLN	Przypisany kod ICD-10: R79.8 - R79.9; JGP: P12 [62]

3.6.5. KOSZT OPIEKI MEDYCZNEJ

W analizie uwzględniono koszt standardowej opieki medycznej uwzględniającej konsultacje lekarskie, odrębne badania diagnostyczne (np. tomografia komputerowa) pobyty w szpitalu i zabiegi chirurgiczne.

Zarówno odsetek wykonywanych badań, jak i ich częstotliwości, określono na podstawie założeń modelu oryginalnego (warunki brytyjskie, w części uwzględniające informacje źródłowe z badań [43], [53], [84], [106], [108]). Zmodyfikowano wyłącznie sposób wyceny poszczególnych świadczeń celem dostosowania ich kosztu do warunków polskich.

Wyłącznie w przypadku kosztu opieki po przeszczepie wątroby wykorzystano opublikowane dane – wyniki badania Kaczor 2012 [68] zaktualizowane do aktualnych cen [69], [70].

Koszt leków BSC określono przy uwzględnieniu odsetka pacjentów i dawkowania przedstawionego w rozdziale 2.2. i kosztów jednostkowych przedstawionych w rozdziale 3.6.1. Koszt tych leków w cyklu wyniósł 1,61 PLN na kg m.c.

Koszt przeszczepu wątroby określono na podstawie wyceny produktów z katalogu [65] ważonych liczbą poszczególnych świadczeń w 2022 roku [67]. Wyniósł on 346 429,09 PLN za przeszczep.

Koszt opieki po przeszczepie wątroby określono na podstawie danych z badania Kaczor 2012 [68] zaktualizowanych do aktualnych cen [69], [70]. Wyniósł on 11 042,64 PLN/cykl w pierwszym roku od przeszczepu oraz 7 201,55 PLN/cykl w kolejnych latach.

Koszt opieki uwzględniającej konsultacje i badania określono poniżej.

Tabela 21. Koszt opieki.

	Koszt jednostkowy	Opis	Odpowiedź na leczenie	Utrata odpowiedzi	Utrata odpowiedzi, brak możliwości przeszczepu	Marskość	Nadciśnienie wrotne	Wodobrzusze
Konsultacja z pediatrą	0,00 PLN	POZ, stawki kapitałowe	0,23	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Konsultacja z hepatologiem	129,00 PLN	W12 [58], [59]	0,23	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69
Konsultacja dietetyczna	0,00 PLN	w obrębie pozostałych konsultacji	0,23	1,38	1,38	1,38	1,38	1,38
Konsultacja z endokrynologiem	129,00 PLN	W12 [58], [59]	0,00	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23
Koszt badań laboratoryjnych	0,00 PLN	w koszcie konsultacji z lekarzem specjalistą	0,23	0,69	0,69	0,69	0,69	0,69
Konsultacja z kardiologiem	129,00 PLN	W12 [58], [59]	0,00	0,00	0,23	0,00	0,00	0,00
Sumaryczny koszt na cykl			29,67 PLN	118,68 PLN	148,35 PLN	118,68 PLN	118,68 PLN	118,68 PLN

Koszt opieki na cykl określono na poziomie: 29,67 PLN w stanie z odpowiedzią, 118,68 PLN wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi (pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu), marskością wątroby, nadciśnieniem wrotnym lub wodobrzuszem lub 148,35 PLN wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi (pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu).

W ramach analizy wrażliwości koszt SBD określono na poziomie kosztu grupy G21 [62] (30 528,28 PLN). Po SBD uwzględniono również koszt reoperacji (30 528,28 PLN, G21 [62]) u 67% pacjentów z SBD [104], koszt leczenia powikłań infekcyjnych (6 081,92 PLN, G18 [62]) u 43% pacjentów z SBD [104] i koszt operacji wypadnięcia jelita (6 007,96 PLN, F26F [62]) u 7% pacjentów z SBD [104] – łącznie 23 489,73 PLN na pacjenta.

Koszt opieki po SBD określono na poziomie 1 konsultacji w cyklu (75 pkt, 129 PLN, W12 [59]) oraz badań laboratoryjnych krwi i USG, które nie generują dodatkowego kosztu.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych (testując w scenariuszach zmianę $\pm 100\%$ wartości podstawowych).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

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

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy analizy: 7 - 100 lat	Dolna granica
DSA 02		Górna granica
DSA 03	Stopy dyskontowe: $\pm 100\%$	-100% (stopy = 0%)
DSA 04		+100% (dwukrotnie wyższe)
DSA 05	<i>Treatment response utility : 95% CI</i>	95% LCI
DSA 06		95% UCI
DSA 07	<i>Loss of response utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 08		95% UCI
DSA 09	<i>Cirrhosis utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 10		95% UCI
DSA 11	<i>Portal hypertension utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 12		95% UCI
DSA 13	<i>Ascites utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 14		95% UCI
DSA 15	<i>SBD utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 16		95% UCI
DSA 17	<i>Post SBD utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 18		95% UCI
DSA 19	<i>Liver transplant utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 20		95% UCI
DSA 21	<i>Post liver transplant utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 22		95% UCI
DSA 23	<i>Death state utility: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 24		95% UCI
DSA 25	<i>Disutility multiplier - stoma: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 26		95% UCI
DSA 27	<i>Disutility - liver disease: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 28		95% UCI
DSA 29	<i>Disutility - Gastro disorders: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 30		95% UCI
DSA 31	<i>AE Disutility per cycle - MRX: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 32		95% UCI
DSA 33	<i>AE Disutility per cycle - SoC: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 34		95% UCI
DSA 35	<i>Carer disutility - Treatment response: 95% CI</i>	95% LCI

Nr	Opis	
DSA 36		95% UCI
DSA 37	<i>Carer disutility - Loss of response: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 38		95% UCI
DSA 39	<i>Carer disutility - Cirrhosis: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 40		95% UCI
DSA 41	<i>Carer disutility - PT: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 42		95% UCI
DSA 43	<i>Carer disutility - ascites: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 44		95% UCI
DSA 45	<i>Carer disutility - SBD: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 46		95% UCI
DSA 47	<i>Carer disutility - post SBD: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 48		95% UCI
DSA 49	<i>Carer disutility - LTx: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 50		95% UCI
DSA 51	<i>Carer disutility - post LTx: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 52		95% UCI
DSA 53	<i>Carer disutility - death: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 54		95% UCI
DSA 55	<i>Caregiver disutility scenario: uwzględnione/pominięte</i>	Uwzględnione
DSA 56		Pominięte
DSA 57	Użyteczności na podstawie danych z badania ICONIC i założeń	
DSA 58	Koszty opieki i zdarzeń: 95% CI	95% LCI
DSA 59		95% UCI
DSA 60	Zużycie zasobów medycznych: 95% CI	95% LCI
DSA 61		95% UCI
DSA 62	Wiek pacjenta: 95% CI	95% LCI
DSA 63		95% UCI
DSA 64	Odsetek kobiet: 95% CI	95% LCI
DSA 65		95% UCI
DSA 66	Odsetek niekwalifikujących się do przeszczepu: 95% CI	95% LCI
DSA 67		95% UCI
DSA 68	Odsetek niekwalifikujących się do przeszczepu = 0%	
DSA 69	Odsetek niekwalifikujących się do przeszczepu = 76% [76]	
DSA 70	<i>MRX response - probability of patients responding to MRX: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 71		95% UCI
DSA 72	<i>SoC response - probability of patients responding to SoC : 95% CI</i>	95% LCI

Nr	Opis	
DSA 73		95% UCI
DSA 74	<i>Discontinuation of MRX - responder to loss of response - Cycle 1: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 75		95% UCI
DSA 76	<i>Discontinuation of SoC - responder to non-response: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 77		95% UCI
DSA 78	<i>Probability of cirrhosis – non-responder to cirrhosis: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 79		95% UCI
DSA 80	<i>Probability of portal hypertension - cirrhosis to portal hypertension: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 81		95% UCI
DSA 82	<i>Portal hypertension to ascites: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 83		95% UCI
DSA 84	<i>Non-responder to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 85		95% UCI
DSA 86	<i>Cirrhosis to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 87		95% UCI
DSA 88	<i>Portal hypertension to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 89		95% UCI
DSA 90	<i>Ascites to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 91		95% UCI
DSA 92	<i>Post BD to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 93		95% UCI
DSA 94	<i>LTx to death: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 95		95% UCI
DSA 96	<i>Post LTx to death: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 97		95% UCI
DSA 98	<i>Re-transplantation - LTx to LTx: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 99		95% UCI
DSA 100	<i>Cirrhosis to death: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 101		95% UCI
DSA 102	<i>Portal hypertension to death: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 103		95% UCI
DSA 104	<i>Ascites to death: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 105		95% UCI
DSA 106	<i>Non responder to BD: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 107		95% UCI
DSA 108	<i>Cirrhosis to BD: 95% CI</i>	95% LCI
DSA 109		95% UCI

Nr	Opis	
DSA 110	Portal hypertension to BD: 95% CI	95% LCI
DSA 111		95% UCI
DSA 112	Ascites to BD: 95% CI	95% LCI
DSA 113		95% UCI
DSA 114	AE- abdominal pain - MRX: 95% CI	95% LCI
DSA 115		95% UCI
DSA 116	AE- ALT increased - MRX: 95% CI	95% LCI
DSA 117		95% UCI
DSA 118	Adverse event - SoC: 95% CI	95% LCI
DSA 119		95% UCI
DSA 120	HR of mortality (responder vs. non-responder): 95% CI	95% LCI
DSA 121		95% UCI
DSA 122	Opcjonalne modele parametryczne OS	Exponential
DSA 123		Weibull
DSA 124		Gompertz
DSA 125		Loglogistic
DSA 126		Lognormal
DSA 127		Gamma
DSA 128		Gen. Gamma
DSA 129	Uwzględniony koszt dopłaty pacjenta do leków	
DSA 130	Opcjonalne definicje odpowiedzi	ICONIC [49], Week 48; ≥ -1 ItchRO
DSA 131		ICONIC, Week 12; $\geq 50\%$ red. sBA
DSA 132		ICONIC [43], Week 18; ≥ -1 ItchRO or $\geq 50\%$ red. sBA
DSA 133		ITCH [52], Week 13; ≥ -1 ItchRO
DSA 134		ICONIC [43], Week 18; ≥ -1 ItchRO
DSA 135	Z korektą momentu oceny odpowiedzi (wykładniczy model)	
DSA 136	Uwzględnione odpowiedzi w grupie placebo (RR z badania ICONIC)	
DSA 137	Uwzględnione odpowiedzi w grupie placebo (RR z badania ITCH)	
DSA 138	Uwzględnione leczenie operacyjne (SBD)	

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności (np. kosztów jednostkowych dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej. 95% CI dla tych wartości określa

zakres zmienności na poziomie około $\pm 50\%$ wartości podstawowej. Dodatkowo testowano te parametry w zakresie $\pm 1000\%$ wartości podstawowej w celu zbadania ich wpływu na wnioski.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości nie mniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w modelach analiz ekonomicznych).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

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

Tabela 23. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr(y) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz			Wytyczne AOTMiT [1]
Próg opłacalności	217 641 PLN za dodatkowy QALY			Wytyczne AOTMiT [1]
Dawkowanie wnioskowanej technologii	Zależne od masy ciała wg ChPL:			[57], założenia
	Zakres masy ciała (kg)		Dobowa dawka leku (ml)	
	od	do	1. tydzień	Kolejne tygodnie
	5,00	7,00	0,10	0,20
	7,00	10,00	0,15	0,30
	10,00	13,00	0,20	0,45
	13,00	16,00	0,30	0,60
	16,00	20,00	0,35	0,70
	20,00	25,00	0,45	0,90
	25,00	30,00	0,50	1,00
	30,00	35,00	0,60	1,25
	35,00	40,00	0,70	1,50
	40,00	50,00	0,90	1,75
	50,00	60,00	1,00	2,25
	60,00	70,00	1,25	2,50
	70,00	>70,00	1,50	3,00
	Koszt niewykorzystanej części butelki: częściowo uwzględniony zużycie na poziomie pełnego zalecanego dawkowania w 12-tygodniowych okresach			
	Stosowany u wszystkich przez pierwsze 6 miesięcy; później: u pacjentów z odpowiedzią			
BSC	Farmakoterapia objawowa			Założenia, [43], [53], [76], [82]
		Dawka dobowa (mg/kg m. c.) [53]	Odsetek pacjentów (ICONIC)	
	kwas ursodeoksycholowy	10	80,6%	

Parametr(y) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
	ryfampicyna	10	72,4%	
	fenobarbital	5	Pominięto (12,9%)	
	Możliwość przeprowadzenia przeszczepu wątroby u części pacjentów; SBD w analizie wrażliwości			
Charakterystyka populacji docelowej	W punkcie początkowym analizy:			Założenie, [43], [53], [72], [76], [77], [85]
		Wartość		
	Wejściowy wiek, lata	5,4 lata		
	Masa ciała	5. percentyli zależnej od wieku masy ciała osób z populacji generalnej (dane WHO [†] i dane populacji brytyjskiej dostarczone z modelem oryginalnym)		
	Odsetek kobiet	38,71%		
	Odsetek pacjentów, u których nie kwalifikujących się do przeszczepu wątroby	30%		
	Masa ciała (5. percentyl):			
	Wiek w latach	Średnia masa ciała	Odchylenie standardowe, SD	
	0,00	2,56	0,59	
	0,08	3,48	0,74	
	0,17	4,35	0,89	
	0,25	5,01	1,04	
	0,33	5,57	1,04	
	0,42	5,97	1,19	
	0,50	6,37	1,13	
	0,58	6,67	1,13	
	0,67	6,93	1,19	
	0,75	7,17	1,28	
	0,83	7,43	1,19	
	0,92	7,63	1,19	

[†] Dane dotyczące dzieci w wieku do 5 lat dostępne na portalu WHO: Weight-for-age (who.int) <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age>

Parametr(y) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
	1,00	7,79	1,33	
	1,08	7,93	1,42	
	1,17	8,13	1,42	
	1,25	8,33	1,42	
	1,33	8,53	1,42	
	1,42	8,63	1,57	
	1,50	8,83	1,48	
	1,58	9,03	1,48	
	1,67	9,13	1,63	
	1,75	9,33	1,63	
	1,83	9,53	1,63	
	1,92	9,63	1,78	
	2,00	9,83	1,78	
	2,08	9,97	1,78	
	2,17	10,17	1,72	
	2,25	10,27	1,87	
	2,33	10,47	1,87	
	2,42	10,57	1,93	
	2,50	10,77	1,93	
	2,58	10,87	1,98	
	2,67	11,01	2,02	
	2,75	11,17	2,07	
	2,83	11,31	2,07	
	2,92	11,41	2,16	
	3,00	11,61	2,07	
	3,08	11,71	2,22	
	3,17	11,85	2,16	

Parametr(y) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
	3,25	12,01	2,22	
	3,33	12,11	2,28	
	3,42	12,25	2,31	
	3,50	12,35	2,37	
	3,58	12,51	2,43	
	3,67	12,65	2,37	
	3,75	12,75	2,52	
	3,83	12,85	2,52	
	3,92	13,05	2,52	
	4,00	13,15	2,58	
	4,08	13,25	2,67	
	4,17	13,38	2,67	
	4,25	13,55	2,58	
	4,33	13,65	2,72	
	4,42	13,75	2,72	
	4,50	13,88	2,81	
	4,58	13,98	2,87	
	4,67	14,15	2,87	
	4,75	14,25	2,93	
	4,83	14,38	2,96	
	4,92	14,48	3,02	
	5,00	14,58	3,02	
	od 5 do 7 lat	18,28	7,01	
	od 8 do 10 lat	27,15	10,41	
	od 11 do 12 lat	37,52	14,38	
	od 13 do 15 lat	47,89	18,36	
	od 16 do 24 lat	58,31	22,35	

Parametr(y) / założenie	Wartość parametru(ów)			Źródło
	od 25 do 34 lat	64,43	24,70	
	od 35 do 44 lat	65,55	25,13	
	od 45 do 54 lat	66,90	25,65	
	od 55 do 64 lat	65,96	25,29	
	od 65 do 74 lat	64,99	24,92	
	od 75 do 100 lat	60,00	23,00	
Perspektywa ekonomiczna	Płatnik publiczny = wspólna			Założenie
Horyzont czasowy	Dożywotni = do ukończenia 100 roku życia = 94,6 lat Cykl 12-tygodniowy, korekta połowy cyklu			Założenie
Odpowiedź po 1. cyklu	Definicja: zmiana stężenie kwasów żółciowych w surowicy o co najmniej 70% względem wartości początkowych lub osiągnięte stężenie $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ lub ItchRO(Obs) < 1 lub zmiana ItchRO(Obs) o co najmniej 1 pkt Grupa badana: 61,54% (8 z 13 pacjentów) Grupa kontrolna: 0%			Założenie, ICONIC [43]
Prawdopodobieństwa przejść między stanami				

Parametr(y) / założenie	Wartość parametru(ów)		Źródło	
Prawdopodobieństwo zgonu				
	Stan	Prawdopodobieństwo w cyklu		
Zdarzenia niepożądane	W opracowaniu uwzględniono, że zdarzenia niepożądane będą występować z częstotliwością wynoszącą 6,45% na cykl		ICONIC	
Wagi użyteczności			Założenia, [112], [105], [106], [47]	
	Stan	Waga użyteczności pacjentów		Utrata wagi użyteczności wśród opiekunów

Parametr(y) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
	Zgon00,0000	
	Uwzględniono redukcję użyteczności wynikającą z bólu brzucha raportowaną w badaniu [105] (inne zaburzenia żołądkowo-jelitowe; -0,0512028; SE=0,005311; 95% CI: -0,0616124 do 0,0407931)	
Ceny wnioskowanej technologii		Wnioskodawca
Koszt monitorowania i wydawania Livmarli	907,29 PLN na cykl	Założenia, [57], [58], [59], [60]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Ból brzucha: 4 153,80 PLN Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT): 2 989,36 PLN	Założenia, [62]
Koszt opieki medycznej	Koszt leków BSC: 1,61 PLN na kg m.c. na cykl Koszt przeszczepu wątroby: 346 429,09 PLN za przeszczep Koszt leczenia po przeszczepie: 11 042,64 PLN/cykl w pierwszym roku od przeszczepu oraz 7 201,55 PLN/cykl w kolejnych latach Koszt opieki na cykl: 29,67 PLN w stanie z odpowiedzią, 118,68 PLN wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi (pacjenci kwalifikujący się do przeszczepu), marskością wątroby, nadciśnieniem wrotnym lub wodobrzuszem lub 148,35 PLN wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi (pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu)	[43], [53], [37], [70] [65], [67] [68], [69], [70] Założenia, [58], [59]

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

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Livmarli® w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille’a, w horyzoncie trwania życia pacjenta (94,6 lat), przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ICUR	bez RSS	2 015 834 PLN/QALY	-
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

W ramach modelowania wyników zdrowotnych wykazano, że dodanie maraliksibatu do standardowej opieki medycznej pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a powoduje (wartości niezdyskontowane):

- przedłużenie średniej długości życia z odpowiedzią na leczenie (redukcja sBA o $\geq 70\%$ lub redukcja ItchRo o ≥ 1 pkt) o 2,65 roku;
- przedłużenie średniej długości życia bez zdarzeń związanych z ALGS o 2,62 roku (tj. o 32% względem wyniku dla BSC);
- przedłużenie średniej długości życia chorych o 2,57 roku (tj. o 14% długości życia pacjentów w grupie BSC).

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Livmarli® (maraliksibat) w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a w horyzoncie trwania życia (94,6 roku) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia z odpowiedzią na leczenie względem komparatora o 1,95 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez zdarzeń związanych z ALGS względem komparatora o 1,81 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia względem komparatora o 1,19 roku;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) względem komparatora o 1,86 roku;
- [redacted] względem komparatora.

Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

- 2 015 834 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS;
- [redacted]

Obydwa przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności były wyższe od przyjętego progu opłacalności (217 641 PLN za dodatkowy QALY).

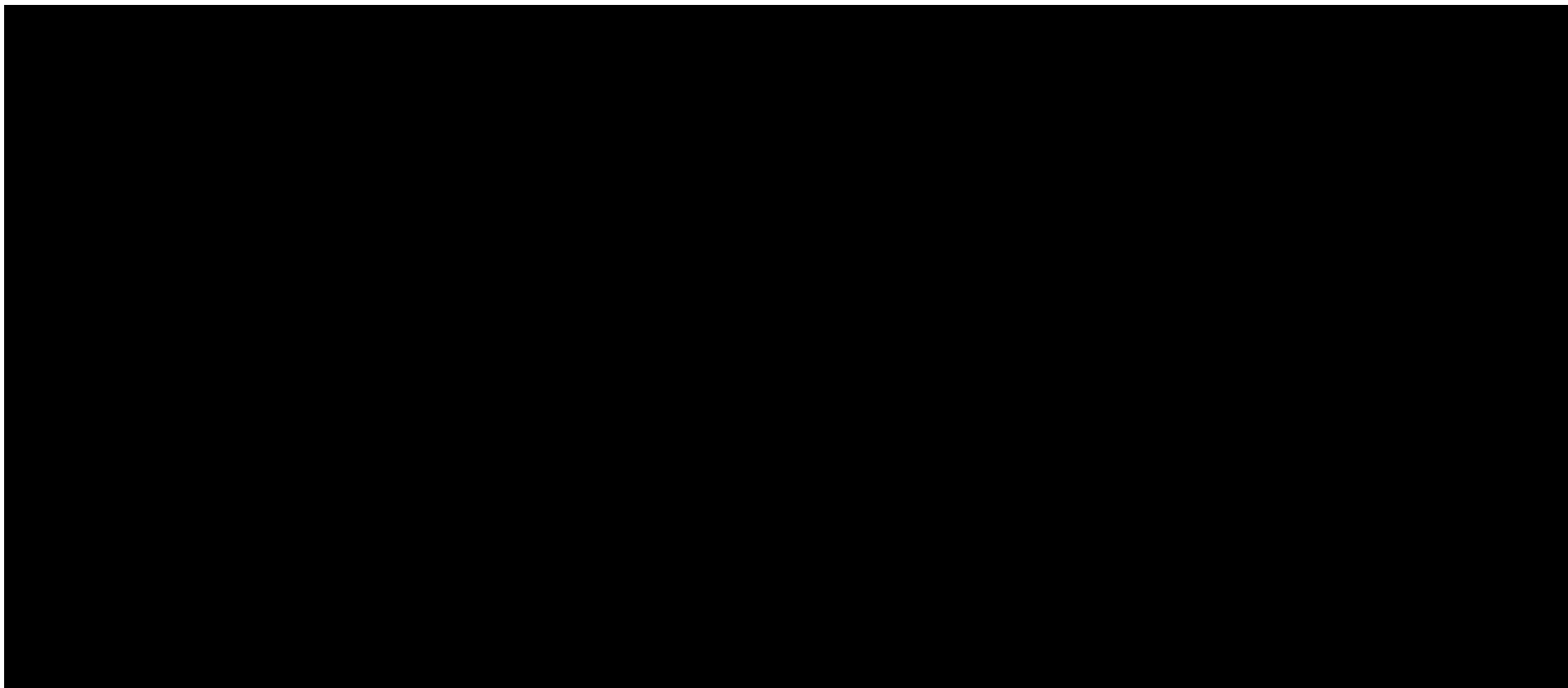
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

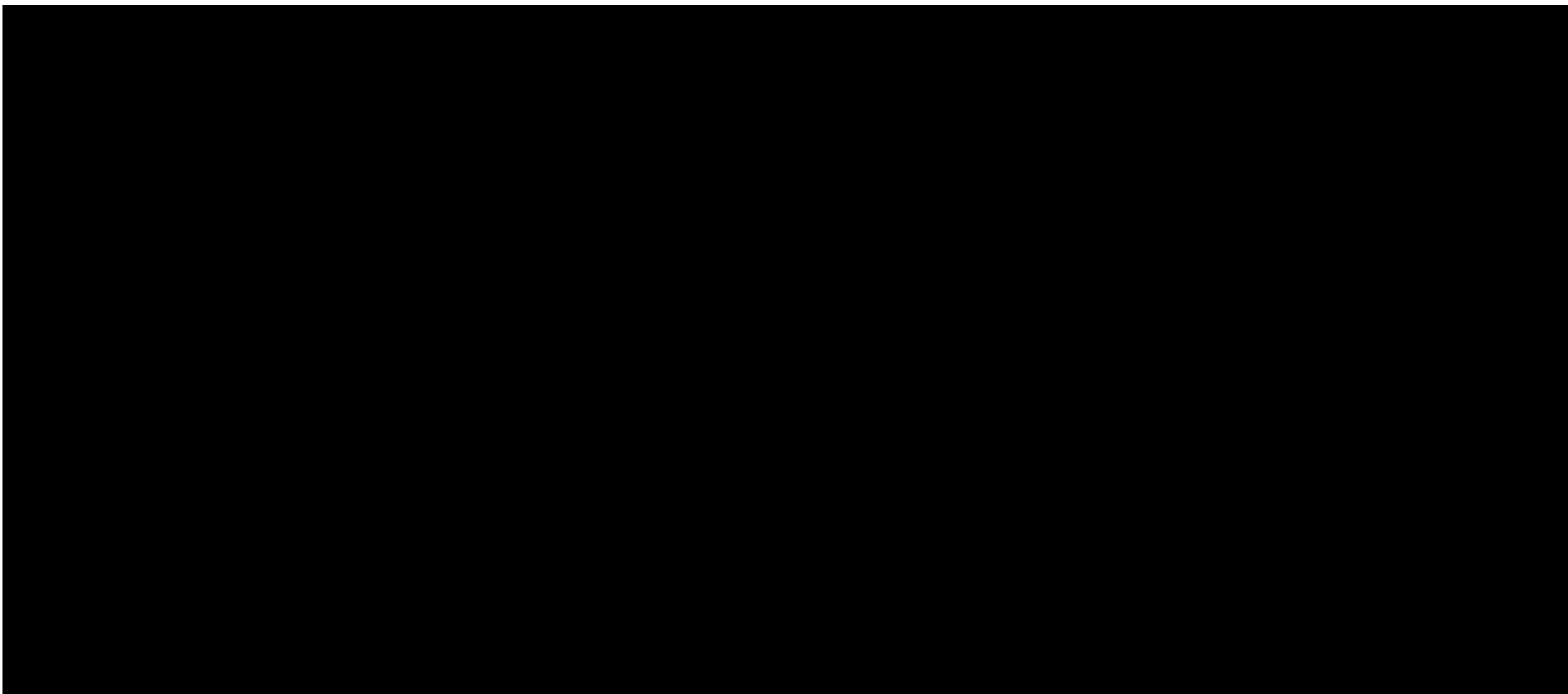
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CUA” i „SA_CUA_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

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

Przerzywaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 217 641 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.



[Redacted text]



Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

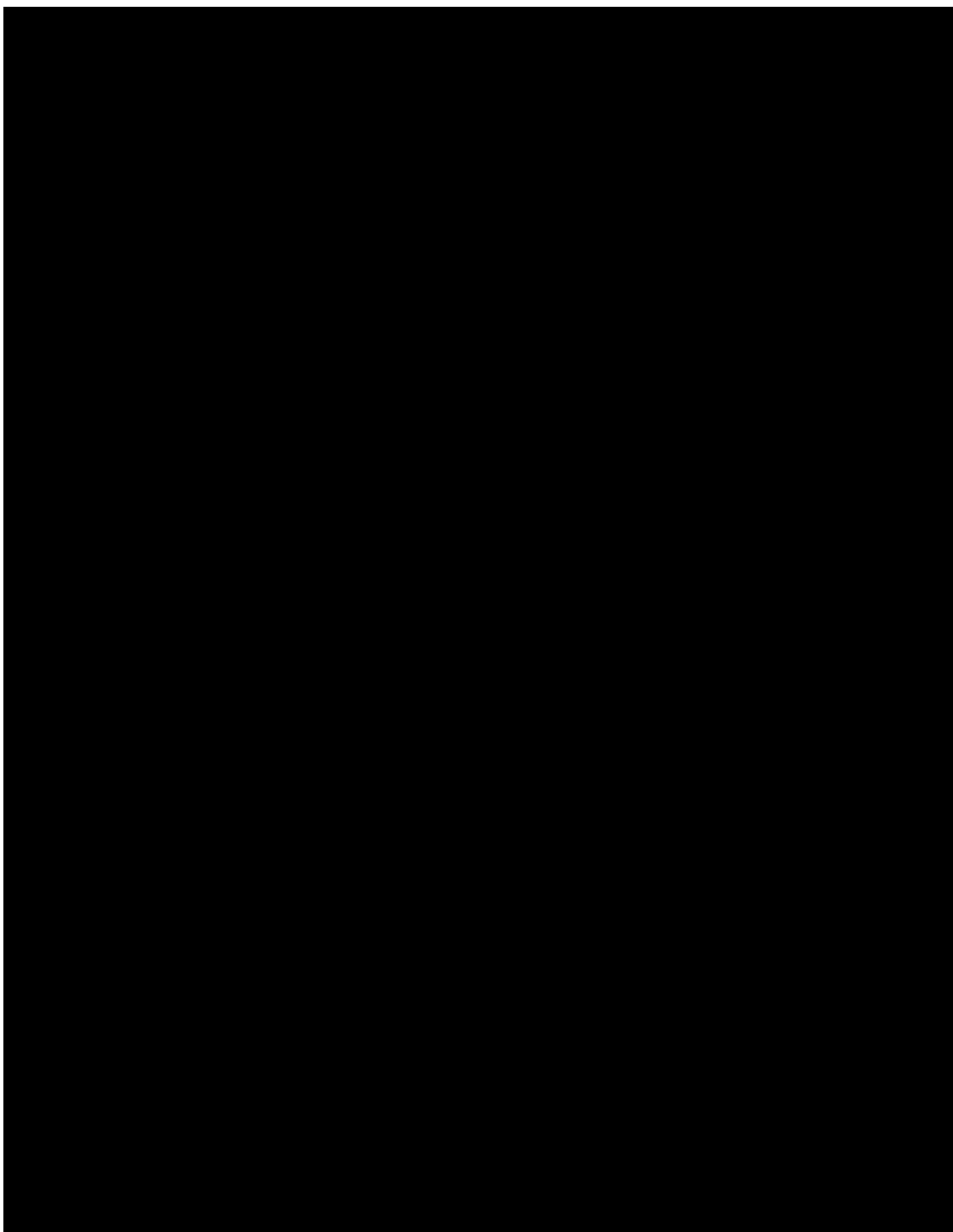
Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Livmarli® w miejsce samej BSC jest związane z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności powyżej progu opłacalności w przypadku wszystkich testowanych 134 scenariuszy.

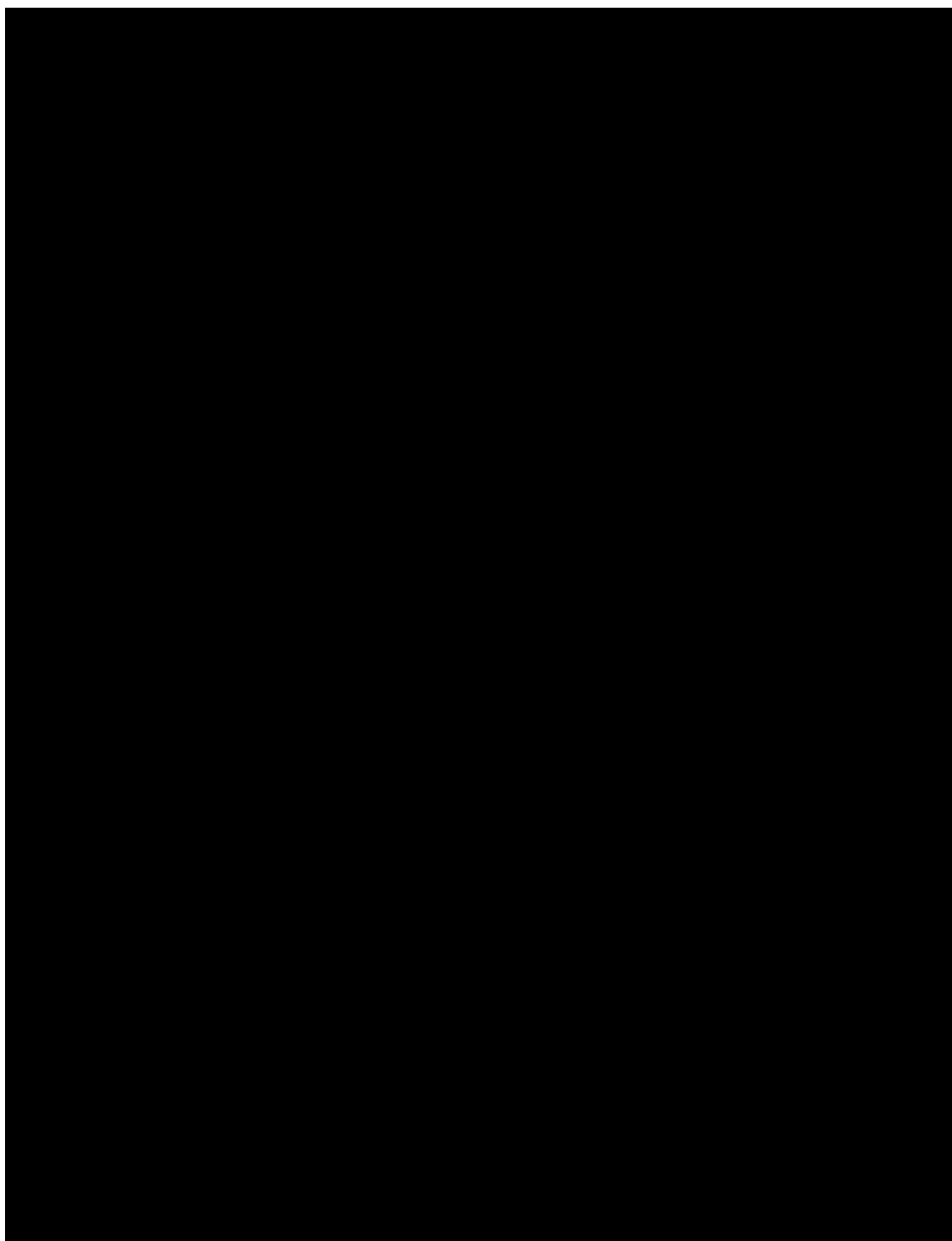
Ustalono, że największy wpływ na wysokość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (co najmniej $\pm 15\%$ wartości analizy podstawowej) miały założenia dotyczące: długości horyzontu czasowego analizy, wysokości utraty użyteczności opiekunów chorych w stanie bez odpowiedzi na leczenie, obecności utraty użyteczności opiekunów przy ocenie efektów klinicznych, wieku pacjenta na początku analizy, uwzględnienia odpowiedzi w grupie placebo oraz uwzględnienia zabiegów chirurgicznych (SBD, które są raportowane w literaturze, ale rzadko stosowane w praktyce) wśród pacjentów z analizowanej populacji.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano zmianę ICUR w zakresie od -13% do +142% wartości z analizy podstawowej.

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.





[Redacted text line]

Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 25. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% LCI	95% UCI

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że:

--

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano niską dostępność danych klinicznych wartości użyteczności dotyczących pacjentów z analizowanej populacji oraz wpływu wnioskowanej technologii na odpowiednie punktu końcowe użyteczności oraz długoterminowe efekty względem komparatora. Niemniej jednak zidentyfikowane dowody naukowe potwierdzające skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii [41] wydają się być wystarczające i potwierdzać dodatkowe korzyści wnioskowanej technologii mając na uwadze charakter analizowanego schorzenia.

ALGS to rzadka choroba wielonarządowa, która wpływa na szereg aspektów życia pacjenta i jego opiekuna. Z tego powodu ograniczona dostępność danych i zróżnicowanie wyników dostępnych źródeł danych (wynikająca m.in. z niskiej liczebności grup pacjentów włączonych do badań i /lub krótkiego okresu obserwacji nie pozwalającego na uzyskanie znacznej liczby analizowanych zdarzeń klinicznych) może zwiększać niepewność wnioskowania na podstawie niniejszego modelu analizy ekonomicznej.

Ograniczeniem analizy są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje informacji na temat kosztów związanych z opieką medyczną pacjentów z analizowanej populacji w Polsce (np. zależnego od odpowiedzi zużycia zasobów medycznych w długoterminowym horyzoncie czasowym). Niemniej jednak w analizie wrażliwości wykazano, że ten aspekt nie ma istotnego wpływu na wyniki i wnioski z analizy.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

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

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano wyłącznie streszczenie analizy ekonomicznej ocenianej przez kanadyjską agencję HTA [111].

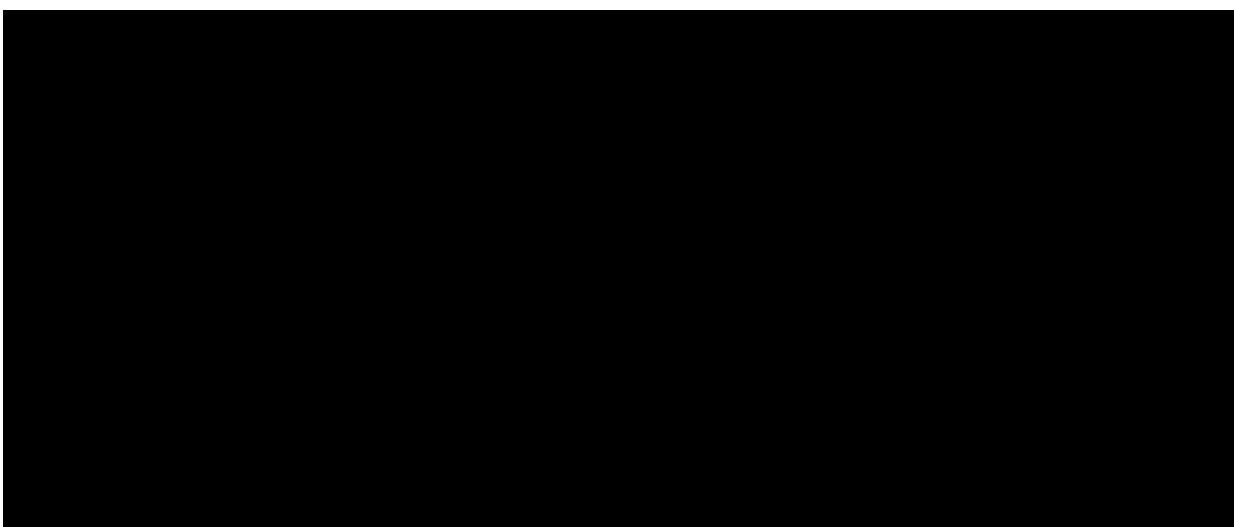
W analizie [111] wykorzystano model o podobnej strukturze do modelu wykorzystanego w niniejszej analizie. Uwzględniono podobne założenia i długość horyzontu czasowego (94,65 lat). Wykorzystano odrębną definicję odpowiedzi opartej wyłącznie na poziomie kwasów żółciowych w surowicy (sBA), przy czym ekspert zapytany przez Agencję wskazał na wyższą wagę intensywności świądu przy ocenie skuteczności wnioskowanej technologii

[REDACTED]

Za potencjalne różnice między wynikami niniejszego modelu oraz modelu [111] mogą odpowiadać odmienne warunki przeprowadzanych analiz (dane dotyczące wag użyteczności, ryzyka zgonu osób z populacji generalnej danego kraju), odmienna definicja odpowiedzi na leczenie oraz odmienne założenia dotyczące wag użyteczności (badanie [112] wykorzystane w ramach niniejszego opracowania zostało przeprowadzone na potrzeby ubiegania się o refundację w Wielkiej Brytanii)

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku z Polski) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Przeprowadzone modelowanie, nieuwzględniające danych z badania [42], wiązało się z zadowalającym odzwierciedleniem przeżycia wolnego od zdarzeń związanych z ALGS w horyzoncie 7-letnim. Niemniej jednak zaobserwowano, że uwzględniony efekt kliniczny wnioskowanej technologii wydaje się niższy od efektu jaki można by uzyskać przeprowadzając modelowanie z EFS w grupie badanej określonym z wykorzystaniem HR-u określonego w badaniu [42] (rysunek poniżej).



Co więcej prognozy modelu (z uwagi na przyjęcie stałego w czasie prawdopodobieństwa przejść między stanami) zdają się zawyżać przeżycie bez zdarzeń ALGS w grupie kontrolnej w początkowym okresie obserwacji (do 4. roku) i nieznacznie zawyżać w kolejnych latach. Niemniej jednak należy mieć również na uwadze, iż w badaniu [42] liczba obserwacji po 3 roku znacząco się obniżyła. Z wysokim prawdopodobieństwem aspekt ten oraz coraz większy odsetek obserwacji ocenianych w kolejnych latach badania [42] spowodował spłaszczenie krzywych Kaplana-Meiera po 3 roku.

Porównano również prognozy modelu ekonomicznego z wynikami badania [85] (poniżej).

Tabela 26. Walidacja zewnętrzna wyników modelowania.

Wiek dziecka w latach	Przeżycie całkowite			
	Kamath [85]		BSC, model	Livmarli, model
5	60%	100% vs 5 lat	100%	
10	45%	75%	92,5%	
15	35%	58%	75,9%	
20	25%	42%	57,0%	

Przedstawione dane sugerują że przeprowadzone modelowanie nieznacznie zawyża szacowany wynik przeżycia całkowitego pacjentów w grupie kontrolnej względem wyników badania [85].

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu Livmarli® w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a.

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

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu pełnej propozycji Wnioskodawcy (z RSS) jest bardziej skuteczne, ale również droższe od samej BSC. Określony inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności przekraczał przyjęty próg opłacalności.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania maraliksiyat w leczeniu ALGS [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierotego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i wartości parametrów przyjętych na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu ALGS pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Stosowanie jedynego zarejestrowanego leku w leczeniu ALGS (maraliksiyat) powodowało znaczne przedłużenie życia pacjenta bez niekorzystnych zdarzeń związanych z ALGS oraz zmniejszenie ryzyka przedwczesnego zgonu wśród tych pacjentów – zaobserwowano, że leczenie maraliksiybatem pacjentów z ALGS istotnie poprawia rokowania zdrowotne tych pacjentów, co również znajduje swoje potwierdzenie w porównaniu wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną terapię z historyczną grupą kontrolną [42].

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Livmarli® w leczeniu pacjentów ze świądem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a jest związane z istotną poprawą wyników zdrowotnych, ale również jest droższe od samej BSC z perspektywy płatnika publicznego.

W analizie podstawowej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym określono na poziomie:

- 2,02 mln PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS;



Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioski z analizy podstawowej.

Refundacja wnioskowanej technologii zapewni dostępność maraliksiybatu wśród pacjentów ze świadem w przebiegu cholestazy związanej z zespołem Alagille'a, co przy uwzględnieniu wyższej skuteczności klinicznej tej opcji terapeutycznej względem aktualnych schematów leczenia przełoży się na ogólną poprawę wyników zdrowotnych.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: styczeń 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżkę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E, Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: styczeń 2024).
- [34] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7526. Published 2022 Dec 19. doi:10.3390/jcm11247526
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: styczeń 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: styczeń 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, styczeń 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2024 roku.
- [42] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology.* Published online December 25, 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000727
- [43] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet.* 2021;398(10311):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: styczeń 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2023 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr.* 2023;252:68-75.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.09.001
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics.* 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] Shneider BL, Spino C, Kamath BM, et al. Placebo-Controlled Randomized Trial of an Intestinal Bile Salt Transport Inhibitor for Pruritus in Alagille Syndrome. *Hepatol Commun.* 2018;2(10):1184-1198. Published 2018 Sep 24. doi:10.1002/hep4.1244
- [53] Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:353-364. Published 2022 Feb 23. doi:10.2147/JMDH.S295441
- [54] AOTMiT. Livmarli (maralixibat). Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 nr 11/2023. Marzec 2023. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/11_Livmarli_reoptr.pdf
- [55] AOTMiT. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: OT.4211.7.2022. Lipiec 2023. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/042/RPT/OT.4211.7.2022%20Livmarli_07.07.2022.pdf

- [56] Jurkiewicz D, Popowska E, Gläser C, Hansmann I, Krajewska-Walasek M. Twelve novel JAG1 gene mutations in Polish Alagille syndrome patients. *Hum Mutat.* 2005;25(3):321. doi:10.1002/humu.9313
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Livmarli. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli>
- [58] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 7 do Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r.
- [59] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r
- [60] Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe. Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r
- [61] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik Nr 1l do zarządzenia Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r.
- [62] Katalog grup (1a). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 120/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2024 r.
- [63] Katalog produktów odrębnych (1b). Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 6/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2025 r.
- [64] Katalog produktów do sumowania (1c). Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 6/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2025 r
- [65] Katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej. Załącznik Nr 1w do zarządzenia Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r.
- [66] Charakterystyka JGP. Załącznik Nr 4 do zarządzenia Nr 120/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2024 r.
- [67] Biuletyn Poltransplantu 2024 https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2024_www.pdf
- [68] Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, i in. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. *Value in health* 2012, 15 (7) PA331
- [69] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [70] GUS. Komunikat w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2023 r. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2023-r-,50,11.html#>
- [71] NFZ. Raport refundacyjny za okres sty 2025. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8758.html>
- [72] Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerker N. Systematic Review: The Epidemiology, Natural History, and Burden of Alagille Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018 Aug;67(2):148-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000001958. PMID: 29543694; PMCID: PMC6110620.
- [73] Orphanet: Alagille syndrome. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=52
- [74] Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Ludność / Podstawowe informacje o rozwoju demograficznym Polski w latach 2000-2022. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/struktura-ludnosc,16,1.html>
- [75] Safety and Efficacy Study of LUM001 (Maralixibat) With a Drug Withdrawal Period in Participants With Alagille Syndrome (ALGS) - Study Results - ClinicalTrials.gov. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02160782>
- [76] Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel).* 2020 Nov 6;10(11):907. doi: 10.3390/diagnostics10110907. PMID: 33172025; PMCID: PMC7694636.
- [77] Shneider BL. Liver transplantation for Alagille syndrome: the jagged edge. *Liver Transpl.* 2012;18(8):878-80
- [78] Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, Molina-Molina E, Bonfrate L, Wang DQ, et al. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol.* 2017;16(Suppl. 1: s3-105.):s4-s14.
- [79] Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3):251-7
- [80] Rodrigo M, Dong X, Chien D, Karnsakul W. Cholestatic Pruritus in Children: Conventional Therapies and Beyond. *Biology (Basel).* 2023;12(5)
- [81] Mehl A, Bohorquez H, Serrano MS, Galliano G, Reichman TW. Liver transplantation and the management of progressive familial intrahepatic cholestasis in children. *World J Transplant.* 2016;6(2):278-90
- [82] Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology.* 2023;77(2):512-29
- [83] EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237-67
- [84] Foroutan HR, Bahador A, Ghanim SM, Dehghani SM, Anbardar MH, Fattahi MR, et al. Effects of partial internal biliary diversion on long-term outcomes in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: experience in 44 patients. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(5):603-10

- [85] Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, Loomes KM, Romero R, Heubi JE, et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun*. 2020;4(3):387-98
- [86] Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. 2001;49(3):431-5
- [87] Poca M, Puente A, Graupera I, Villanueva C. Prognostic markers in patients with cirrhosis and portal hypertension who have not bled. *Dis Markers*. 2011;31(3):147-5
- [88] Walling AM, Wenger N. Palliative care for patients with end-stage liver disease. UpToDate. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/palliative-care-for-patients-with-end-stage-liver-disease>
- [89] Schindler EA, Gilbert MA, Piccoli DA, Spinner NB, Krantz ID, Loomes KM. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma: Need for increased surveillance in adults with mild liver phenotypes. *Am J Med Genet A*. 2021;185(3):719-31
- [90] Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl*. 2003;9(12):1231-43
- [91] Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Hall TR, et al. Variable morbidity in alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;29(4):431-7. https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/1999/10000/variable_morbidity_in_alagille_syndrome__a_review.11.aspx
- [92] Hagstrom H, Lindfors A, Holmer M, Bengtsson B, Bjorkstrom K, Hegmar H, et al. Etiologies and outcomes of cirrhosis in a large contemporary cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(6):727-32.
- [93] Krasinskas AM, Egtesad B, Kamath PS, Demetris AJ, Abraham SC. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl*. 2005;11(6):627-34; discussion 10-1.
- [94] van Wessel DBE, Thompson RJ, Gonzales E, Jankowska I, Shneider BL, Sokal E, Grammatikopoulos T, Kadaristiana A, Jacquemin E, Spraul A, Lipinski P, Czubkowski P, Rock N, Shagrani M, Broering D, Algoufi T, Mazhar N, Nicastro E, Kelly D, Nebbia G, Arnell H, Fischler B, Hulscher JBF, Serranti D, Alikan C, Debray D, Lacaille F, Goncalves C, Hierro L, Munoz Bartolo G, Mozer-Glassberg Y, Azaz A, Breclj J, Dezsofi A, Luigi Calvo P, Krebs-Schmitt D, Hartleif S, van der Woerd WL, Wang JS, Li LT, Durmaz O, Kerker N, Horby Jorgensen M, Fischer R, Jimenez-Rivera C, Alam S, Cananzi M, Laverdure N, Targa Ferreira C, Ordóñez F, Wang H, Sency V, Mo Kim K, Chen HL, Carvalho E, Fabre A, Quintero Bernabeu J, Alonso EM, Sokol RJ, Suchy FJ, Loomes KM, McKiernan PJ, Rosenthal P, Turmelle Y, Rao GS, Horslen S, Kamath BM, Rogalidou M, Karnsakul WW, Hansen B, Verkade HJ; Natural Course and Prognosis of PFIC and Effect of Biliary Diversion Consortium. Impact of Genotype, Serum Bile Acids, and Surgical Biliary Diversion on Native Liver Survival in FIC1 Deficiency. *Hepatology*. 2021 Aug;74(2):892-906. doi: 10.1002/hep.31787. Epub 2021 Jul 13
- [95] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217-31
- [96] Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, Belli A, Barabino M, Laurent A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)*. 2013;15(1):78-84
- [97] Tonon M, Piano S, Gambino CG, Romano A, Pilutti C, Incicco S, et al. Outcomes and Mortality of Grade 1 Ascites and Recurrent Ascites in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(2):358-66 e8
- [98] Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*. 1999;29(3):822-9
- [99] Hou Y, Wang X, Yang H, Zhong S. Survival and Complication of Liver Transplantation in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;9:628771
- [100] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61(2):526-36
- [101] Yang H, Porte RJ, Verkade HJ, De Langen ZJ, Hulscher JB. Partial external biliary diversion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis and Alagille disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):216-21
- [102] Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D Utility Scores from the PedsQLTM Generic Core Scales. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:693-706
- [103] Campbell JD, Whittington MD, Kim CH, VanderVeen GR, Knupp KG, Gammaitoni A. Assessing the impact of caring for a child with Dravet syndrome: Results of a caregiver survey. *Epilepsy Behav*. 2018;80:152-6
- [104] Mighiu C, O'Hara S, Ferri Grazzi E, Murray KF, Schattenberg JM, Ventura E, et al. Impact of progressive familial intrahepatic cholestasis on caregivers: caregiver-reported outcomes from the multinational PICTURE study. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):32
- [105] Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-4.
- [106] NICE. HST evaluation report: Odevixibat for progressive familial intrahepatic cholestasis [ID1570] 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst17/history>
- [107] Kamath BM, Chen Z, Romero R, Fredericks EM, Alonso EM, Arnon R, et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *J Pediatr*. 2015;167(2):390-6.e3

- [108] Bjornland K, Hukkinen M, Gatzinsky V, Arnell H, Pakarinen MP, Almaas R, et al. Partial Biliary Diversion May Promote Long-Term Relief of Pruritus and Native Liver Survival in Children with Cholestatic Liver Diseases. *Eur J Pediatr Surg.* 2021;31(4):341-6
- [109] Georgiou T and Bardsley M (2014) Exploring the cost of care at the end of life. Nuffield Trust. <https://www.nuffieldtrust.org.uk/sites/default/files/2017-01/end-of-life-care-web-final.pdf>
- [110] Elisofon SA, Emerick KM, Sinacore JM, Alonso EM. Health status of patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(6):759-65
- [111] CADTH. Livmarli. Reimbursement Recommendation. October 2023. https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0780%20Livmarli%20-%20Confidential%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20October%2019%2C%202023_Posting%20.pdf
- [112] Quadrado L, Mogul DL, Gurevich A. et al. Patient and caregiver burden associated with caring for a child with Alagille syndrome: Mixed-methods development of health state vignettes. Presented at The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR) Europe; Vienna, Austria, and virtual; 6–9 November 2022. https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/quadrado-l-2022-ispor-patient-and-caregiver-burden-associated-with-caring-for-a-child-with-algs-pdf.pdf?sfvrsn=7b342bf1_0
- [113] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, kwiecień 2025 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Dawkowanie wnioskowanej technologii [57].	14
Tabela 2. Leczenie uwzględnione w ramach BSC [43], [53].	16
Tabela 3. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.	18
Tabela 4. Zależna od wieku masa ciała pacjentów z ALGS (5. percentyl rozkładu populacji generalnej; 38,71% kobiet).	19
Tabela 5. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu wnioskowanej technologii	33
Tabela 6. Prawdopodobieństwa przejść między stanami	36
Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść do stanu „Zgon”	36
Tabela 8. Ocena statystyczna poprawności dopasowania parametrycznych modeli przeżycia do danych z badania GALA [82]...	39
Tabela 9. Prognozy parametrycznych modeli przeżycia do danych z badania GALA [82].	39
Tabela 10. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.	42
Tabela 11. Opis stanów badania [112] (szczegółowe informacje w publikacji [112]).	45
Tabela 12. Wyniki badania [112] (EQ-5D-5L).	46
Tabela 13. Wagi użyteczności pacjentów uwzględnione w opracowaniu.	47
Tabela 14. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].	47
Tabela 15. Wagi użyteczności opiekunów chorych.	48
Tabela 16. Koszt punktu produktów rozliczeniowych.	51
Tabela 17. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	52
Tabela 18. Uwzględnione koszty jednostkowe leków; w PLN.	53
Tabela 19. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Livmarli® (30 ml).	53
Tabela 20. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych stopnia 3+.	55
Tabela 21. Koszt opieki.	57
Tabela 22. Scenariusze analizy wrażliwości.	59
Tabela 23. Parametry i założenia analizy podstawowej.	64
Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 94,6 lat).	72
Tabela 25. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	80
Tabela 26. Walidacja zewnętrzna wyników modelowania.	83
Tabela 27. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 24.10.2023).	95
Tabela 28. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	101
Tabela 29. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 16.01.2024).	102
Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	106
Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	109

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Porównanie prognozy przeżycia całkowitego modelu (analiza podstawowa) z przeżyciem osób z populacji generalnej Polski będącej w tym samym wieku i tej samej płci co chorzy z analizowanej populacji.	26
Rysunek 2. Schemat modelu.	30
Rysunek 3. Porównanie wyników modelowania i wyników badania [42] w przypadku braku odpowiedzi w grupie kontrolnej (rysunek u góry) i uwzględnienia odpowiedzi w grupie kontrolnej na poziomie 35,9% (na podstawie RR z badania ICONIC; rysunek u dołu).	34
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (OS). Na podstawie zrekonstruowanych danych pacjentów z badania GALA [82].	38
Rysunek 5. Dopasowanie parametrycznych modeli przeżycia do danych z badania GALA [82].	39
Rysunek 6. Diagram tornado. Wariant z RSS.	75
Rysunek 7. Diagram tornado. Wariant bez RSS.	76
Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS.	79
Rysunek 9. Porównanie wyników modelowania z wynikami badania [42].	83
Rysunek 10. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	97
Rysunek 11. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	105

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z zespołem Alagille’a w stanach klinicznych odpowiadających stanom uwzględnionym w modelu – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących pacjentów ze świądem.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z zespołem Alagille’a;
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (np. założenie o przyjęciu wag użyteczności odmiennych stanów klinicznych lub dotyczących odmiennych populacji chorych).

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności;
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie

do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),

- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

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

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

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

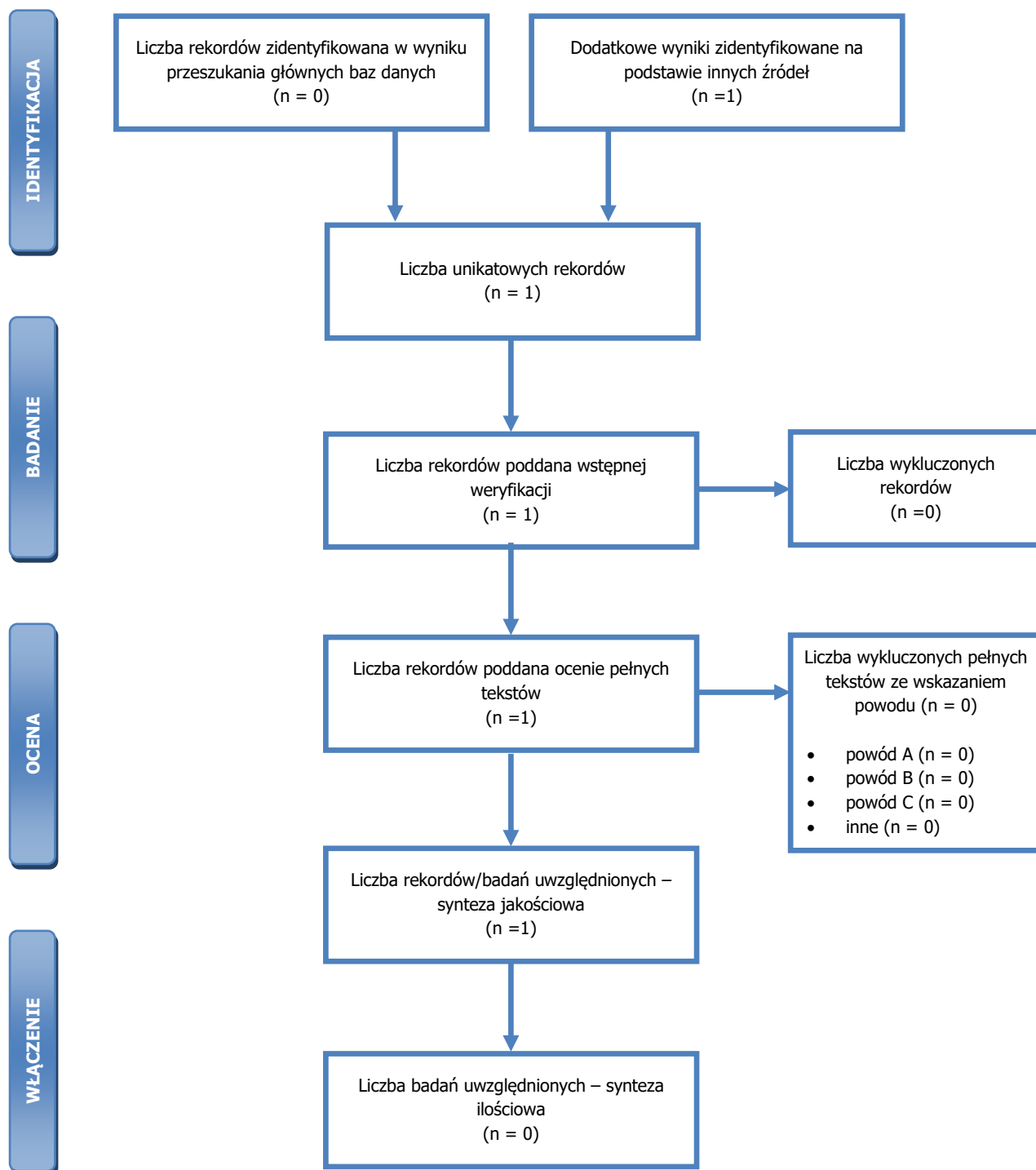
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 27. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 24.10.2023).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
#1	Populacja <i>PubMed: "Alagille Syndrome"[Mesh] OR alagille[tiab]</i> <i>EMBASE: 'Alagille syndrome'/exp OR alagille:ab,ti</i>	1230	2536
#2	Interwencja <i>lilmarli OR maraliibat OR lopixibat</i>	29	181
#3	Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	2 875 526	1 149 538
#4	Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	177 927	14 091
#5	Wynik przeszukania <i>PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4</i> <i>EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</i>	0	0
Suma rekordów		0	0
Liczba unikatowych rekordów:		0	0
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [43], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1; b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*;		1 [112]	

Kwerendy		Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2023, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA			
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		1	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		1	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		1	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	0	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	DOI:
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	0	DOI:
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0	DOI:
	inne:	0	DOI:
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1 [112]	

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



Rysunek 10. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W przeglądzie zidentyfikowano jedno źródło informacji dotyczących wag użyteczności pacjentów z ALGS – badanie [112] uwzględnione w modelu oryginalnym.

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania Livmarli w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania Livmarli® w leczeniu świądu w przebiegu cholestazy u pacjentów z zespołem Alagille'a,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

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

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

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

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

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

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

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

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego

opracowania: [REDACTED]), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [REDACTED] przeszukiwania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Tabela 28. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

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

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

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

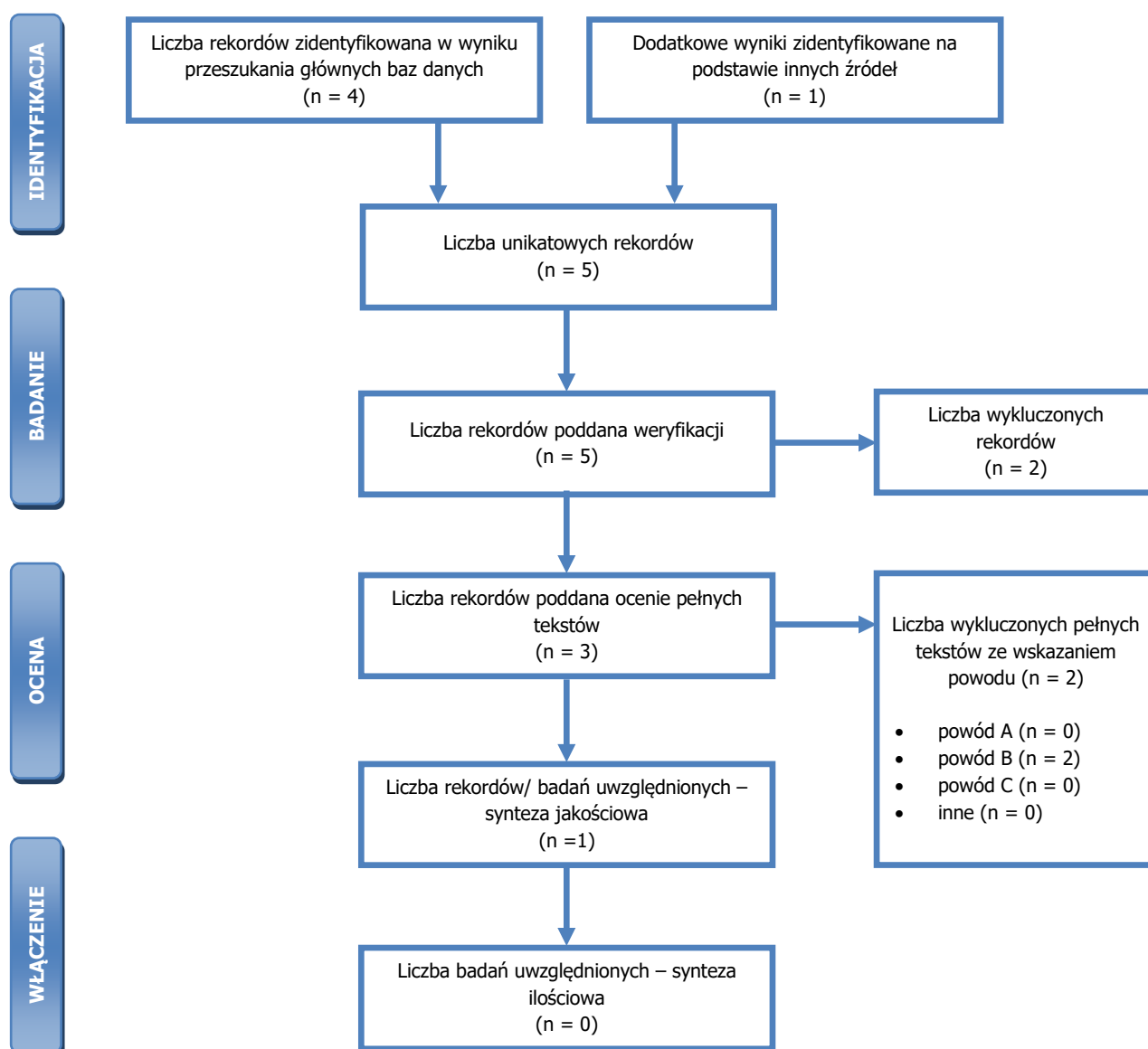
Tabela 29. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 16.01.2024).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>livmarli OR maralixibat OR lopixibat</i>	1	29	181

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#2	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp])) EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 135 767	1 543 474
#3	Podsumowanie CRD: #1 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim	1	0	3
Suma rekordów		4		
Liczba unikatowych rekordów:		4		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	Dodatkowe źródła informacji*:		1	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		5	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		5	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		3	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		2	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0 DOI:	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		2 DOI: 10.1021/acsmedchemlett.3c00001, 10.22159/ijcpr.2022v14i3.1975	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0 DOI:	
	• inne:		0 DOI:	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		1 [111]	

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



Rysunek 11. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 publikację dotyczącą oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii – streszczenie oceny analizy ekonomicznej przeprowadzone przez kanadyjską agencję HTA [111].

12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 30. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	QALY			Koszt całkowity					Koszt Livmarli		ICUR		Cena progowa	
	Livmarli	BSC	Różnica	Livmarli, bez RSS	Livmarli, z RSS	BSC	Różnica, bez RSS	Różnica, z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
DSA 00	4,60	2,74	1,86											
DSA 01	1,50	0,26	1,24											
DSA 02	4,60	2,74	1,86											
DSA 03	8,36	5,69	2,67											
DSA 04	3,05	1,56	1,49											
DSA 05	4,53	2,73	1,80											
DSA 06	4,67	2,74	1,93											
DSA 07	2,65	0,61	2,04											
DSA 08	6,42	4,72	1,70											
DSA 09	3,77	1,83	1,94											
DSA 10	5,43	3,64	1,79											
DSA 11	4,56	2,70	1,87											
DSA 12	4,64	2,78	1,86											
DSA 13	4,60	2,73	1,86											
DSA 14	4,60	2,74	1,86											
DSA 15	4,60	2,74	1,86											
DSA 16	4,60	2,74	1,86											
DSA 17	4,60	2,74	1,86											
DSA 18	4,60	2,74	1,86											
DSA 19	4,57	2,70	1,87											
DSA 20	4,63	2,77	1,86											
DSA 21	3,00	0,99	2,01											
DSA 22	4,96	3,12	1,83											
DSA 23	4,60	2,74	1,86											
DSA 24	4,60	2,74	1,86											
DSA 25	4,60	2,74	1,86											
DSA 26	4,60	2,74	1,86											
DSA 27	4,55	2,68	1,87											
DSA 28	4,65	2,79	1,86											
DSA 29	4,60	2,74	1,86											
DSA 30	4,60	2,74	1,86											
DSA 31	4,60	2,74	1,86											
DSA 32	4,60	2,74	1,87											
DSA 33	4,60	2,74	1,86											
DSA 34	4,60	2,74	1,86											
DSA 35	4,38	2,71	1,68											
DSA 36	4,82	2,76	2,05											
DSA 37	3,32	1,18	2,14											
DSA 38	5,88	4,29	1,59											
DSA 39	4,31	2,34	1,97											

12. Aneks



DSA 40	4,89	3,13	1,76
DSA 41	4,59	2,72	1,87
DSA 42	4,61	2,75	1,86
DSA 43	4,60	2,74	1,86
DSA 44	4,60	2,74	1,86
DSA 45	4,60	2,74	1,86
DSA 46	4,60	2,74	1,86
DSA 47	4,60	2,74	1,86
DSA 48	4,60	2,74	1,86
DSA 49	4,57	2,70	1,87
DSA 50	4,63	2,77	1,86
DSA 51	4,49	2,58	1,90
DSA 52	4,71	2,89	1,83
DSA 53	4,60	2,74	1,86
DSA 54	4,60	2,74	1,86
DSA 55	4,60	2,74	1,86
DSA 56	8,56	7,19	1,38
DSA 57	5,62	3,99	1,64
DSA 58	4,60	2,74	1,86
DSA 59	4,60	2,74	1,86
DSA 60	4,60	2,74	1,86
DSA 61	4,60	2,74	1,86
DSA 62	4,30	2,48	1,82
DSA 63	4,90	2,99	1,91
DSA 64	4,60	2,73	1,86
DSA 65	4,60	2,74	1,87
DSA 66	4,60	2,73	1,86
DSA 67	4,60	2,74	1,87
DSA 68	4,60	2,73	1,86
DSA 69	4,60	2,73	1,86
DSA 70	4,07	2,74	1,34
DSA 71	5,09	2,74	2,35
DSA 72	4,60	2,74	1,86
DSA 73	4,60	2,74	1,86
DSA 74	5,70	2,74	2,96
DSA 75	3,99	2,74	1,25
DSA 76	4,60	2,74	1,86
DSA 77	4,60	2,74	1,86
DSA 78	4,93	3,09	1,84
DSA 79	4,34	2,46	1,88
DSA 80	4,64	2,77	1,86
DSA 81	4,56	2,69	1,87
DSA 82	4,60	2,74	1,86
DSA 83	4,60	2,73	1,86
DSA 84	4,57	2,61	1,96
DSA 85	4,69	2,90	1,79
DSA 86	4,59	2,71	1,88
DSA 87	4,62	2,77	1,85
DSA 88	4,59	2,73	1,87
DSA 89	4,60	2,74	1,86
DSA 90	4,60	2,74	1,86
DSA 91	4,60	2,74	1,86
DSA 92	4,60	2,74	1,86

DSA 93	4,60	2,74	1,86
DSA 94	4,65	2,79	1,86
DSA 95	4,54	2,67	1,87
DSA 96	5,68	3,90	1,78
DSA 97	3,99	2,08	1,91
DSA 98	4,60	2,74	1,86
DSA 99	4,60	2,73	1,87
DSA 100	4,88	3,03	1,86
DSA 101	4,37	2,51	1,87
DSA 102	4,64	2,77	1,86
DSA 103	4,58	2,71	1,87
DSA 104	4,60	2,74	1,86
DSA 105	4,60	2,73	1,86
DSA 106	4,60	2,74	1,86
DSA 107	4,60	2,74	1,86
DSA 108	4,60	2,74	1,86
DSA 109	4,60	2,74	1,86
DSA 110	4,60	2,74	1,86
DSA 111	4,60	2,74	1,86
DSA 112	4,60	2,74	1,86
DSA 113	4,60	2,74	1,86
DSA 114	4,60	2,74	1,87
DSA 115	4,60	2,74	1,86
DSA 116	4,60	2,74	1,86
DSA 117	4,60	2,74	1,86
DSA 118	4,60	2,74	1,86
DSA 119	4,60	2,74	1,86
DSA 120	4,62	2,74	1,88
DSA 121	4,58	2,74	1,84
DSA 122	4,54	2,69	1,85
DSA 123	4,60	2,73	1,86
DSA 124	4,66	2,78	1,88
DSA 125	4,60	2,74	1,86
DSA 126	4,61	2,74	1,87
DSA 127	4,60	2,73	1,86
DSA 128	4,61	2,74	1,87
DSA 129	4,60	2,74	1,86
DSA 130	4,69	2,74	1,95
DSA 131	3,91	2,74	1,17
DSA 132	4,60	2,74	1,86
DSA 133	4,80	2,74	2,06
DSA 134	5,18	2,74	2,44
DSA 135	4,70	2,74	1,96
DSA 136	4,60	3,83	0,77
DSA 137	4,60	3,43	1,18
DSA 134	8,47	7,21	1,26

12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 31. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	kwiecień 2025
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 kwi 2025
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: Styczeń 2024
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 24	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 24	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 23.	-
pkt 6	wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 23.	-
pkt 7	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?	TAK	Tabela 24; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Tabela 28., Tabela 29	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Tabela 27.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień	TAK	Rysunek 11.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Rysunek 10.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-

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

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

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

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

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

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