



IGNORANTIA NOCET

Givlaari® (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Medison Pharma Sp. z o.o.

Warszawa, 20.08.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna została zmieniona 20 sierpnia 2025 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie DIPOTM.423.1.1.2025. Pierwotnie analiza została zakończona 27 czerwca 2025 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości.
[REDAKTOWANE]	⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[REDAKTOWANE]	⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.
[REDAKTOWANE]	⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Medison Pharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Technika analityczna.....	18
5. Modelowanie.....	19
5.1. Struktura modelu.....	19
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	24
5.3. Jakość życia w modelu.....	33
5.4. Dyskontynuacja leczenia w ramieniu interwencji	40
5.5. Wpływ menopauzy na naturalny przebieg choroby.....	42
5.6. Horyzont czasowy w modelu	44
5.7. Dyskontowanie.....	46
6. Analiza kosztów.....	47
6.1. Koszt leków.....	48
6.1.1. Dawkowanie leków.....	48
6.1.2. Ceny leków	48
6.1.3. Zestawienie kosztów leku.....	50
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	50

6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	51
6.4. Koszty leczenia chorób przewlekłych	52
6.5. Koszty leczenia napadu porfirii	62
6.6. Koszty leczenia uzależnienia od opioidów	72
6.7. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego	73
6.8. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	74
6.9. Koszty utraconej produktywności	74
6.10. Koszty opieki paliatywnej	78
6.11. Podsumowanie kosztów różniących	79
7. Założenia i dane wejściowe	83
8. Wyniki analizy	98
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	98
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	100
9.1. Analiza wartości skrajnych i scenariuszy	100
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	119
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	121
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	123
11. Walidacja modelu	128
11.1. Walidacja wewnętrzna	128
11.2. Walidacja konwergencji	129
11.3. Walidacja zewnętrzna	130
12. Ograniczenia	132

13. Podsumowanie i wnioski końcowe	134
14. Dyskusja	137
15. Załączniki	140
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	140
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	140
15.1.2. Strategia wyszukiwania	140
15.1.3. Selekcja badań.....	141
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	142
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	143
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	146
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	147
15.2.2. Strategia wyszukiwania	147
15.2.3. Selekcja badań.....	148
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	149
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	150
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	151
16. Spis tabel	154
17. Spis rysunków	160
18. Bibliografia.....	162

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAR	ang. <i>Annualized Attack Rate</i> – roczny wskaźnik ataków
AHP	ang. <i>acute hepatic porphyria</i> – ostra porfiria wątrobowa
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
ALA	ang. <i>aminolevulinic acid</i> – kwas delta-aminolewulinowy
ALAS1	ang. <i>delta-aminolevulinic acid synthase 1</i> – syntaza kwasu delta-aminolewulinowego 1
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DB	ang. <i>double blind</i> – podwójne zaślepienie
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DSOZ	Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> – Raport EMA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>EuroQol Visual analogue scale</i> – europejski kwestionariusz oceny jakości życia, wizualna skala analogowa
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FM	Fundusz Medyczny
GBP	funt szterling
GIW	giwosyran
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności

Skrót	Rozwinięcie
ISPOR	ang. <i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoeconomiki i Badań Wyników
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
mc.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OLE	ang. <i>Open Label Extension</i> – badanie fazy przedłużonej, otwarte
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBG	porfobilinogen
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
r.ż.	rok życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
TLI	Technologie Lekowe o wysokim poziomie Innowacyjności
ToT	ang. <i>Time on Treatment</i> – czas leczenia
USD	Dolar amerykański
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Givlaari® (giwosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

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

- ⊕ dorośli i młodzież w wieku od 12 lat chorzy na ostrą porfirię wątrobową.

Ostra porfiria wątrobowa charakteryzuje się potencjalnie ciężkimi i zagrażającymi życiu atakami nerwowo-trzewnymi, a niektórzy chorzy doświadczają przewlekłych objawów między atakami, które negatywnie wpływają na codzienne funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem [EXPLORE (Gouya 2020), Besur 2014, Szlendak 2016, Balwani 2017].

Brak odpowiednich opcji leczenia w celu zmniejszenia częstości ataków prowadzi do dużego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i naraża chorych na ryzyko zdarzeń potencjalnie zagrażających życiu [Szlendak 2016, Rudnick 2018]. Ponadto, ostra porfiria wątrobowa ma negatywny wpływ na chorych w okresie ich najlepszej wydajności w pracy, ograniczając przy tym ich samowystarczalność i perspektywy zatrudnienia [Bronish 2019].

Warto zaznaczyć, że ze względu na przewlekły przebieg choroby, chorzy muszą być przygotowani na możliwość nagłych epizodów jej zaostrzenia, które nie tylko znacząco utrudniają codzienne funkcjonowanie, lecz także mogą prowadzić do trwałych uszkodzeń narządów. Do najczęstszych powikłań w przebiegu AHP należą bóle oraz niedowłady kończyn, często wymagające szybkiego rozpoczęcia rehabilitacji. Niekiedy chorzy zmuszeni są do zmiany miejsca zamieszkania, by znajdować się bliżej ośrodka specjalistycznego, w którym są leczeni [Wasilewski 2024].

Giwosyran jest odpowiedzią na potrzebę dostępu chorych do skutecznej terapii w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej, zmniejszającej częstość ostrych ataków i korzystnie wpływającej na poprawę w zakresie innych uciążliwych objawów choroby. Jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną w Polsce, stosowaną w profilaktyce leczenia ataków AHP. Przed wprowadzeniem giwosyranu do praktyki klinicznej opcje postępowania w przypadku leczenia

ostrej porfirii wątrobowej koncentrowały się na eliminowaniu czynników wyzwalających ataki, leczeniu przewlekłego bólu przy zastosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego oraz stosowaniu terapii ratunkowej w przypadku wystąpienia ataku (tj. m.in. stosowania heminy). Miało to na celu przyspieszenie ustępowania objawów i skrócenie czasu hospitalizacji spowodowanej leczeniem ataku [Anderson 2019, Balwani 2017].

W 2017 roku giwosyran otrzymał od FDA status terapii przełomowej w profilaktyce ostrych ataków u chorych na AHP [FDA Grant 2017]. Status ten nadawany jest substancjom, które leczą poważną lub zagrażającą życiu chorobę lub zaburzenie oraz są poparte wstępnymi dowodami klinicznymi na temat uzyskiwania przez chorych znacznej poprawy w stosunku do obecnego leczenia [FDA Grant 2017]. Giwosyran został zatwierdzony przez FDA w dniu 20 listopada 2019 r. do leczenia osób dorosłych na AHP. Od tego czasu uzyskał pozytywną opinię CHMP, a następnie został zarejestrowany w leczeniu AHP u chorych w wieku ≥ 12 lat przez EMA, uzyskując dodatkowo status leku sierociego w marcu 2020 r. [EMA EPAR 2020].

Należy podkreślić, iż giwosyran został pozytywnie oceniony przez AOTMiT przy tworzeniu pierwszej listy leków o wysokim poziomie innowacyjności i został umieszczony na pierwszej liście leków o wysokim poziomie innowacyjności [TLI 2021]. Giwosyran był pierwszą terapią refundowaną przez Ministerstwo Zdrowia w ramach Funduszu Medycznego. Został objęty refundacją od 1 stycznia 2022 roku u chorych z ostrą porfirią wątrobową [Wykaz leków refundowanych 2022].

Giwosyran podawany raz w miesiącu w dawce 2,5 mg/kg mc. istotnie i konsekwentnie zmniejsza stężenie ALA i PBG, będące czynnikami związanymi z objawami AHP. Powoduje to klinicznie istotne zmniejszenie średniego rocznego wskaźnika ataków wymagających hospitalizacji, pilnych wizyt lekarskich i dożylnego podawania heminy w porównaniu z brakiem leczenia. Zbiorne dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że ogólny profil bezpieczeństwa i tolerancji giwosyranu u chorych na AHP jest akceptowalny [Sardh 2019, Balwani 2020, Bonkovsky 2019, Vassiliou 2019].

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie givosyran porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj.

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające.

Do oceny opłacalności stosowania givosyranu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następującego badania klinicznego: *ENVISION* (Balwani 2020, Ventura 2022, EMA EPAR 2020, Kuter 2023), przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

Należy podkreślić, iż nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji* oraz w §5 ust. 6 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań, Analiza kliniczna* zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem (BSC) – badanie *ENVISION*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia chorób przewlekłych, koszty leczenia napadu porfirii, koszty leczenia uzależnienia od opioidów, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości), koszty opieki paliatywnej. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla GIW vs BSC

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

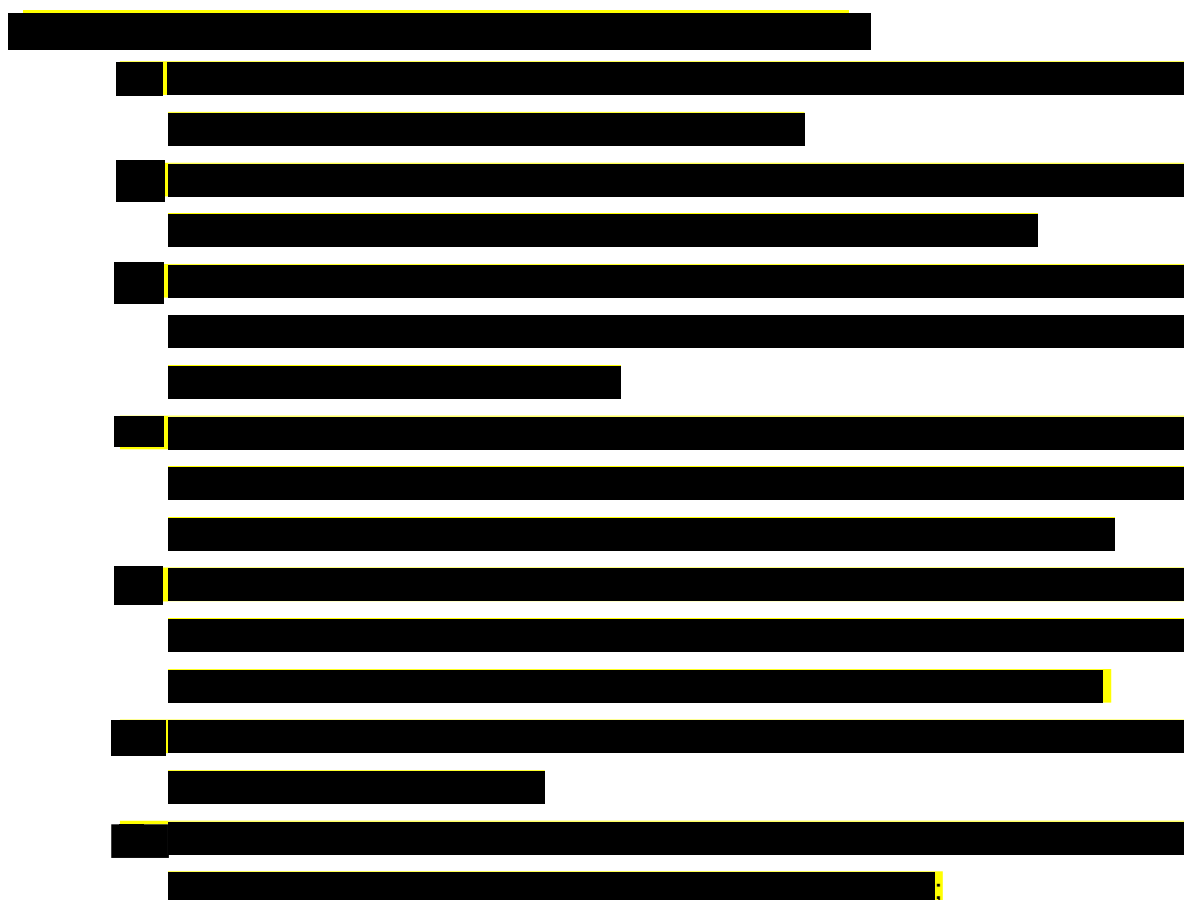
Kategoria wynikowa	GIW	BSC	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY			
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej			
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej			
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Givlaari® w perspektywie płatnika publicznego			
Progowa cena zbytu netto leku Givlaari® w perspektywie wspólnej			

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	GIW	BSC	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY			
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący w perspektywie płatnika publicznego			
Całkowity koszt różniący w perspektywie wspólnej			
ICUR			

Kategoria wynikowa	GIW	BSC	Wartość inkrementalna
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie płatnika publicznego		832 043,19	
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych w perspektywie wspólnej		831 910,91	
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto leku Givlaari® w perspektywie płatnika publicznego			
Progowa cena zbytu netto leku Givlaari® w perspektywie wspólnej			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej w wariantcie uwzględniającym proponowany przez Wnioskodawcę instrument podziału ryzyka) na wyniki porównania givosyranu z najlepszym leczeniem wspomagającym mają następujące parametry / scenariusze:



[illegible]

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej przy uwzględnieniu proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka wynosi [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego oraz [REDACTED] w perspektywie wspólnej.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Givlaari®, wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem, odnowienie decyzji refundacyjnej dla giwosyranu należy uznać za zasadne. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia w zakresie refundacji leków, Wnioskodawca proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka (RSS).

Odnowienie decyzji refundacyjnej dla leku Givlaari® przyczyni się do utrzymania poprawy diagnostyki i leczenia chorób rzadkich w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce giwosyranu (Givlaari®) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

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

POPULACJA	dorośli i młodzież w wieku od 12 lat chorzy na ostrą porfirię wątrobową.
INTERWENCJA	giwosyran (GIW).
KOMPARATOR	najlepsze leczenie wspomagające (BSC).
WYNIKI	- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) - efekty zdrowotne mierzono za pomocą - lata życia skorygowane o jakość.

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

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla givosyranu względem najlepszego leczenia wspomagającego stosowanych w Polsce w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

3. Perspektywa

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

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

Należy zaznaczyć, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego.

4. Technika analityczna

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

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

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

Należy podkreślić, iż nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3. *Ustawy o refundacji* oraz w §5 ust. 6 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*, *Analiza kliniczna* zawiera randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem (BSC) – badanie *ENVISION*.

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

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej względem komparatora w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. W modelu tym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo pogorszenia stanu chorobowego, odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwo zgonu chorego nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

5.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 116 cyklom. W związku z tym przyjęto czas modelowania równy 116 cyklom, co przekłada się na 58-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni¹). [REDACTED]

[REDACTED] Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

Populacja chorych w modelu odzwierciedla kohortę z badania klinicznego *ENVISION*, które obejmowało chorych na ostrą porfirię wątrobową. Średni wiek wejściowy w modelu to 41,64 lat. W modelu uwzględniono także odsetki chorych ze względu na płeć w celu uzyskania informacji na temat ogólnej śmiertelności oraz określono średnie wartości parametrów

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

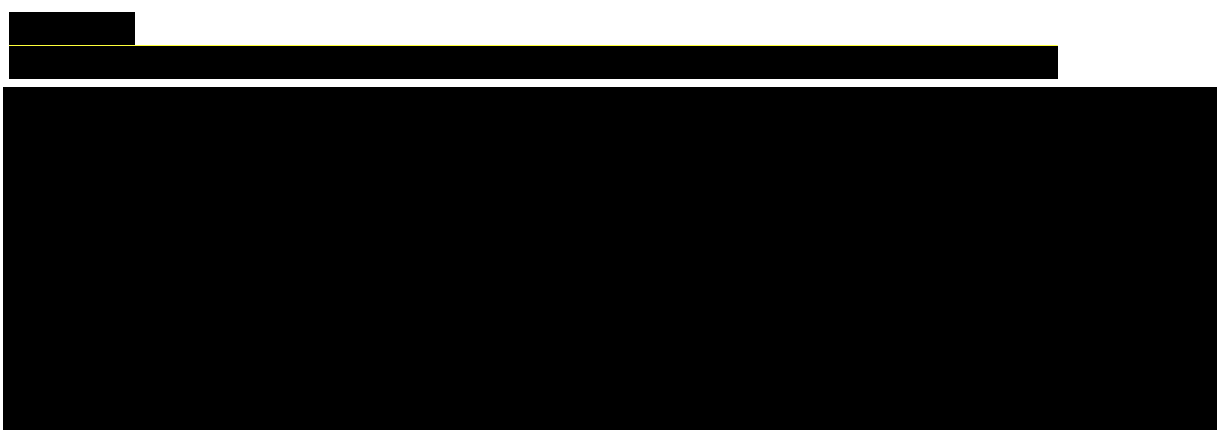
związanych z masą ciała w celu uzyskania informacji na temat kosztów stosowania poszczególnych terapii. Początkową charakterystykę chorych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek początkowy (lata)	41,64	Badanie <i>ENVISION</i> (NICE HST16)
Średnia masa ciała (kg)		
Odsetek płci żeńskiej	85,71%	Badanie <i>ENVISION</i> (NICE HST16)

Obecnie brak jest standardowej klasyfikacji określającej nasilenie ostrej porfirii wątrobowej. Niemniej jednak, w długoterminowym (50-letnim) badaniu, którego wyniki opisano w publikacji *Neeleman 2018* zaproponowano następującą kategoryzację opartą na częstoci występowania napadów porfirii:

- 1) Bezobjawowa postać ostrej porfirii wątrobowej: obejmuje nosicieli mutacji, którzy nigdy nie doświadczyli potwierdzonego napadu porfirii;
- 2) Objawowa postać ostrej porfirii wątrobowej: obejmuje chorych, którzy doświadczyli co najmniej jednego napadu porfirii niespełniającego kryteriów nawracającego napadu w dowolnym roku;
- 3) Nawracająca postać ostrej porfirii wątrobowej: obejmuje chorych, którzy doświadczyli więcej niż 4 napadów porfirii w danym roku.



Szczegóły

przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Średnia roczna liczba napadów porfirii w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu

Stan zdrowia	Średnia roczna liczba napadów porfirii (dolna i górna granica 95% przedziału ufności)	Źródło
[Redacted content]		

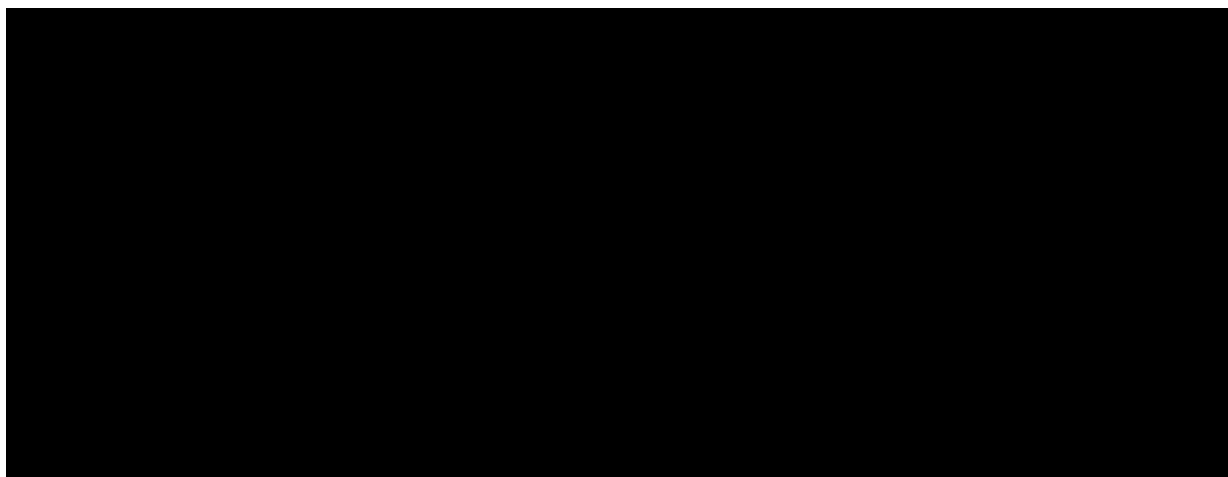
Oszacowania AAR (*ang. Annualized Attack Rate* – roczny wskaźnik ataków) są zgodne z definicją napadów porfirii dla pierwszorzędowego punktu końcowego z badania *ENVISION*, w którym za napady porfirii uznano te, które wymagały interwencji medycznej (*Balwani 2020*).

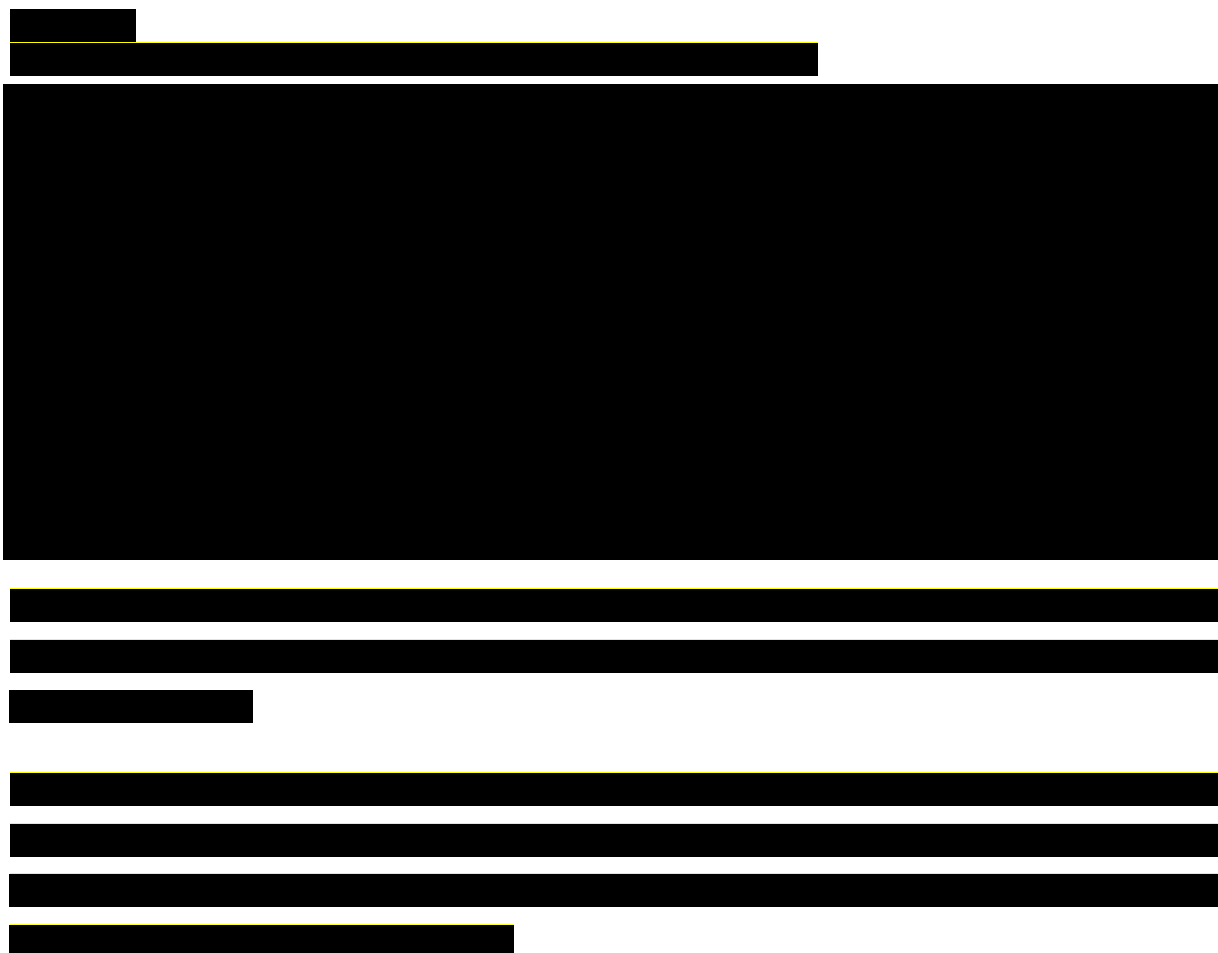


Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 6-miesięcznych (co odpowiada długości trwania fazy DB badania *ENVISION*) w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak pogorszenie stanu chorobowego choroby albo zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.



Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej





Zgodnie z obecną praktyką leczenia i najlepszymi dostępnymi dowodami na modelowanie śmiertelności w AHP, model nie uwzględnia zgonu z powodu napadów porfirii, ponieważ zgony z tego powodu stały się niezwykle rzadkie wśród zdiagnozowanych i leczonych chorych. Skuteczniejsza diagnostyka i leczenie AHP oraz szersze stosowanie heminy w leczeniu napadów porfirii spowodowały, iż śmiertelność wynikająca z napadów porfirii spadła do niskiego poziomu w ciągu ostatnich dziesięcioleci (*Pischik 2015*). Nie zaobserwowano zgonów z powodu napadów porfirii w badaniu fazy 1 (*Sardh 2019*), badaniu fazy 3 *ENVISION* (*Balwani 2019*) ani w badaniu *EXPLORE* (*Gouya 2018, Gouya 2020*).

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

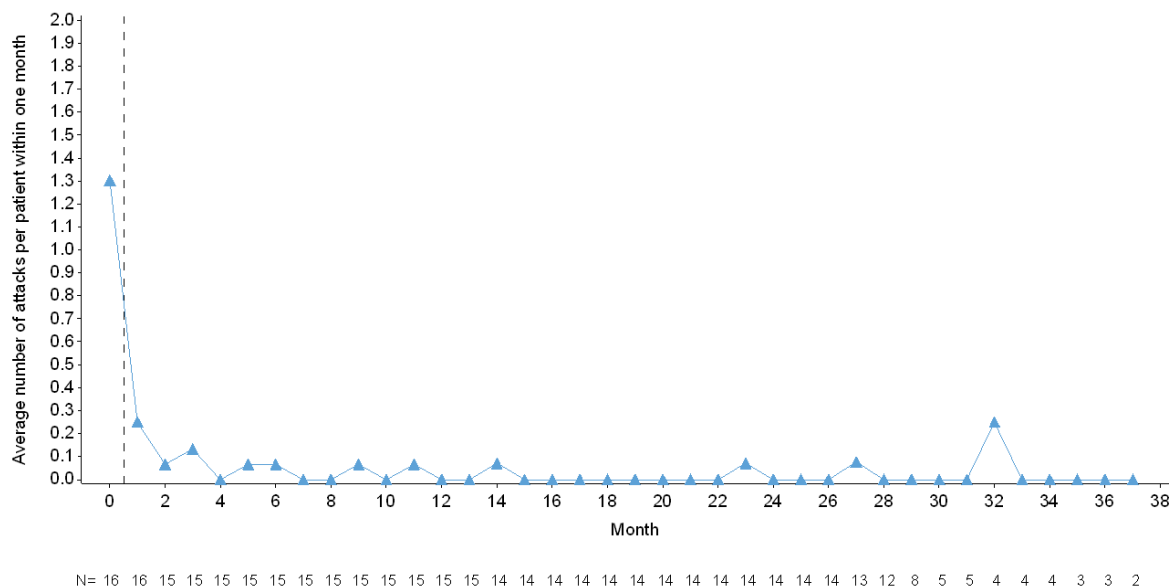
[REDACTED]

[REDACTED]

Powyższe wnioski były zgodne z obserwacją chorych z okresu OLE w badaniu fazy 1/2 (część C), chorzy stosujący giwosyran wykazali utrzymanie redukcji liczby napadów porfirii przez okres do 3 lat (rysunek poniżej, *NICE HST16*).

Rysunek 3.

Średnia liczba napadów porfirii na 1. chorego w miesięcznych interwałach w badaniu fazy 1 i okresie OLE w badaniu fazy 1/2



Zgodność dowodów z tych oddzielnych badań potwierdza założenie utrzymujących się korzyści z leczenia giwosyranem, a dłuższy czas obserwacji badanych leczonych giwosyranem nie wskazuje na zmniejszenie skuteczności leczenia przy długotrwałym stosowaniu GIW.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

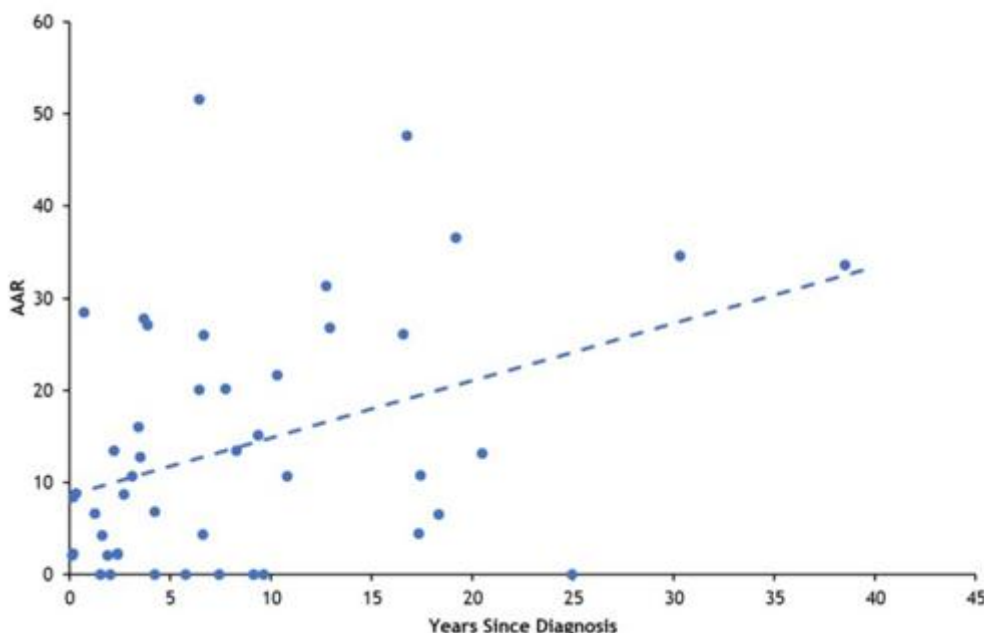
[REDACTED]



Dane z ramienia placebo z fazy DB badania *ENVISION* (*NICE HST16*) wskazują na silny dodatni związek między czasem od diagnozy a AAR po 6 miesiącach (współczynnik regresji 0,62; $p = 0,007$), co świadczy o pogorszeniu się stanu chorobowego w czasie przy braku skutecznego leczenia. Zależność między czasem od diagnozy a AAR po 6 miesiącach w ramieniu placebo przedstawia poniższy wykres (*NICE HST16*).

Rysunek 5.

Zależność między czasem od diagnozy a AAR po 6 miesiącach w ramieniu placebo



Zgon

Prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu Zgon zostało określone w oparciu o *Dane GUS – tablice trwania życia* oraz dane z publikacji *Baravelli 2020*.

W ramach analizy oszacowano 2 typy wskaźników śmiertelności – w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku oraz ryzyko zgonu chorych na ostrą porfirię wątrobową względem populacji generalnej.

Na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Baravelli 2020* oraz uwzględniając odsetek mężczyzn i kobiet w populacji chorych na ostrą porfirię wątrobową, przyjęto, że chorzy wykazują średnio 1,3 razy większe ryzyko zgonu niż chorzy z populacji generalnej.

Wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku obliczono na podstawie tablic trwania życia [*Dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

5.3. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z

koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

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

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

Punkt wyjścia do oszacowania jakości życia chorych na ostrą porfirię wątrobową w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu stanowiło określenie jakości życia populacji generalnej w Polsce w zależności od wieku. Jakość życia populacji generalnej w Polsce mierzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L określono na podstawie danych z publikacji *Golicki 2021*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19.
Jakość życia populacji generalnej w Polsce w podziale na grupy wiekowe

Przedział wiekowy	Użyteczność	Źródło
Od 18 do 24 lat	0,983	<i>Golicki 2021</i>
Od 25 do 34 lat	0,975	
Od 35 do 44 lat	0,967	
Od 45 do 54 lat	0,935	
Od 55 do 64 lat	0,900	
Od 65 do 74 lat	0,860	
Od 75 lat	0,760	

Biorąc pod uwagę wiek początkowy chorych w modelu, jakość życia osoby zdrowej w Polsce w wieku odpowiadającemu wiekowi osoby chorej na ostrą porfirię wątrobową wynosi 0,967.

Powyższa jakość życia chorych wynosząca 0,967 była skorygowana w modelu o obniżkę użyteczności wynikającą z wystąpienia napadów porfirii oraz chorób przewlekłych. Poniżej szczegółowo opisano sposób oszacowania obniżek użyteczności.

Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia napadu porfirii

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Obniżka użyteczności wynikająca z występowania chorób przewlekłych

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Chorym bez chorób przewlekłych przypisywano spadek użyteczności wynoszący 0,00.

Tabela 10:
Obniżki użyteczności wynikające z występowania chorób przewlekłych dla możliwych kombinacji schorzeń

[REDACTED]

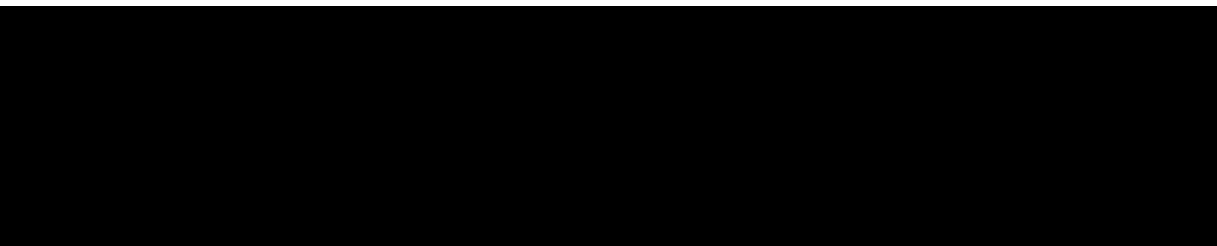
[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowanie obniżek użyteczności wynikających z występowania chorób przewlekłych w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Obniżka użyteczności wynikająca z występowania chorób przewlekłych w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu



Jakość życia w stanie Zgon

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

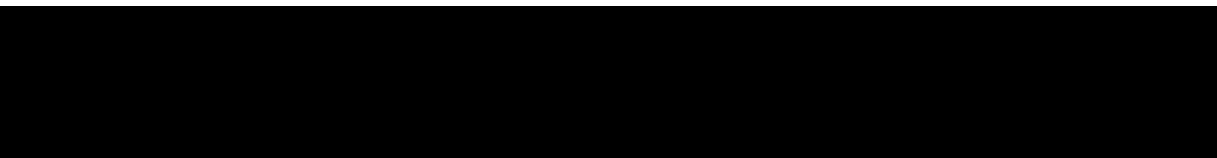
Obniżka użyteczności opiekunów chorych (analiza scenariuszy)

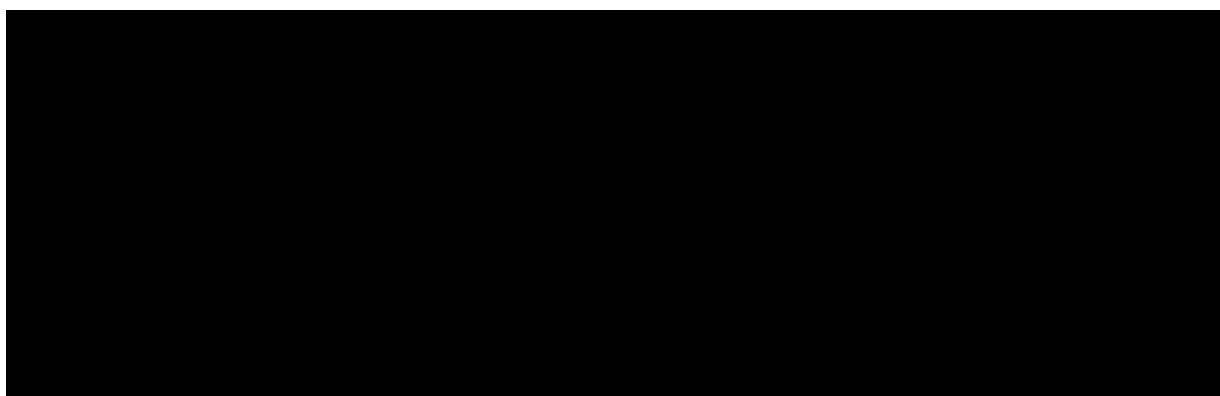
W analizie podstawowej nie uwzględniono obniżki użyteczności opiekunów chorych. W analizie scenariuszy testowano wariant alternatywny, w którym uwzględniono obniżkę użyteczności opiekunów chorych. Szczegółowy opis oszacowania obniżki użyteczności opiekunów chorych przedstawiono poniżej.

Nie zidentyfikowano żadnych badań opisujących obniżkę użyteczności opiekunów osób chorych na ostrą porfirię wątrobową. Przeprowadzono wyszukiwanie w celu zidentyfikowania obniżki użyteczności opiekunów w stanach zdrowia charakteryzujących się postępującą niepełnosprawnością (pogarszaniem się choroby), z etapami nasilenia, które mogłyby być porównywalne pod względem obciążenia opiekuna ze skalą nasilenia AHP uwzględnioną w niniejszej analizie. Podobnie jak AHP, stwardnienie rozsiane jest chorobą przewlekłą często związaną z rosnącą zależnością od innych osób w zakresie wsparcia w codziennych czynnościach oraz z rosnącą potrzebą opieki w domu (*Jiménez-Monreal 2015*). W związku z tym obniżka użyteczności opiekunów na różnych etapach zaawansowania stwardnienia rozsianego została wykorzystana jako punkt odniesienia dla obniżki użyteczności opiekunów w różnych stanach zdrowia AHP. Wykorzystano dane z publikacji *Acaster 2013*, w której analizowano jakość życia opiekunów osób chorych na stwardnienie rozsiane w różnych stadiach zaawansowania choroby. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Obniżka użyteczności opiekunów chorych (analiza scenariuszy)





Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7.

5.4. Dyskontynuacja leczenia w ramieniu interwencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

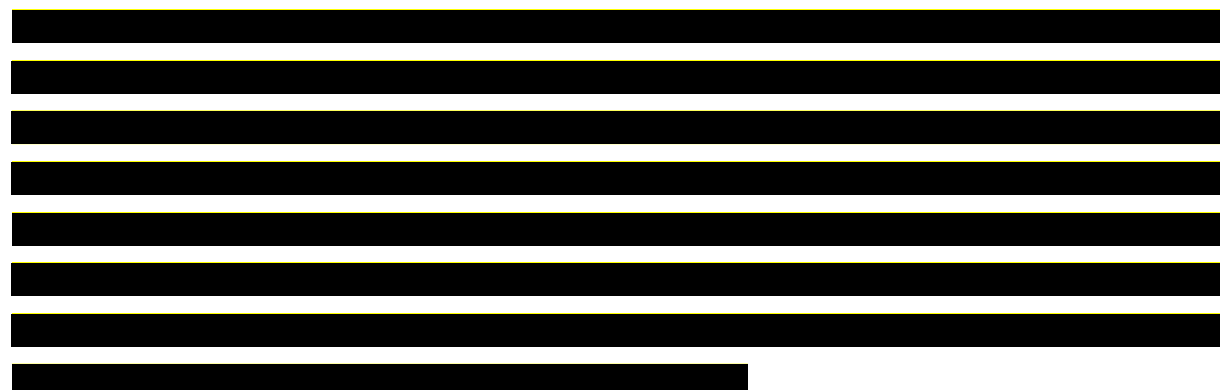
[REDACTED]



5.5. Wpływ menopauzy na naturalny przebieg choroby

Dane dotyczące naturalnego przebiegu ostrej porfirii wątrobowej wskazują, że w okresie menopauzy wiele kobiet doświadcza zmniejszenia liczby napadów porfirii z powodu zmian w poziomie hormonów (*Bissell 2015, Puy 2010, Bylesjo 2009*). Odzwierciedla to fakt, że hormony płciowe mają zdolność wpływania na tempo biosyntezy hemu poprzez indukowanie pierwszego enzymu w szlaku syntezy hemu (syntaza kwasu delta-aminolewulinowego 1, ALAS1), co w konsekwencji prowadzi do wywołania klinicznej ekspresji podstawowej mutacji AHP (*Anderson 2001*).

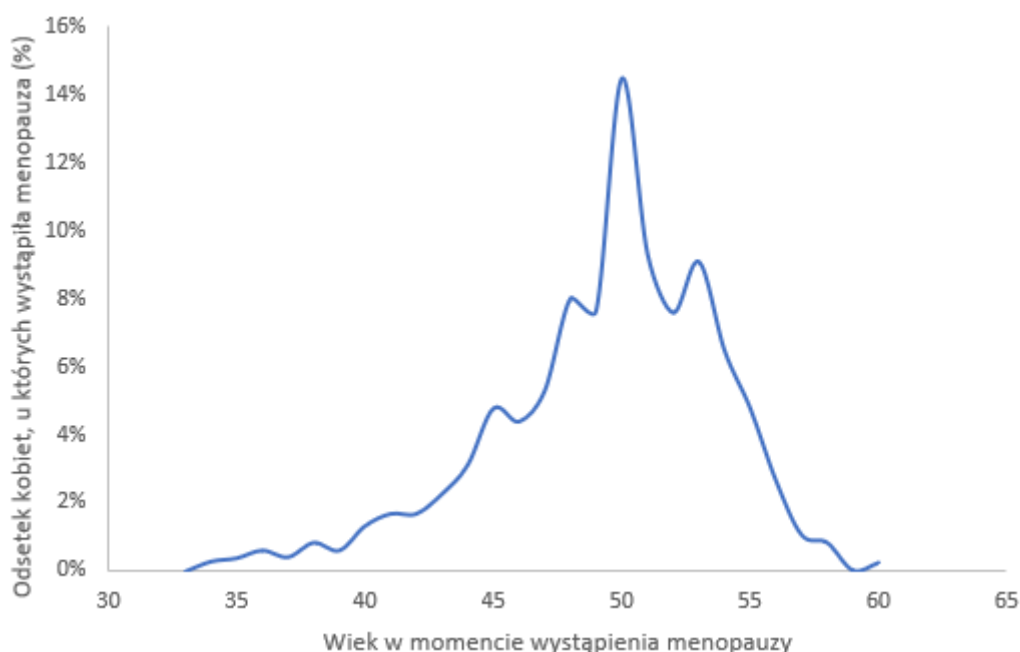
Nie u wszystkich kobiet w okresie menopauzy zmniejsza się częstość występowania napadów porfirii. Mimo iż niewielka część kobiet doświadcza częstych napadów porfirii przed wystąpieniem menopauzy, kobiety, których leczenie jest odpowiednio monitorowane i zarządzane, cechuje wysokie prawdopodobieństwo pozostania bezobjawowymi chorymi po okresie menopauzy.



Kobiety, których leczenie nie jest odpowiednio monitorowane i zarządzane, tj. kobiety, u których nadal występują napady porfirii, najpewniej nie doświadczą ustąpienia napadów porfirii i objawów choroby po okresie menopauzy.

W analizie uwzględniono funkcję rozkładu prawdopodobieństwa z publikacji Greer 2003 dla momentu wystąpienia menopauzy celem odzwierciedlenia zróżnicowania wieku kobiet, w którym rozpoczyna się menopauza. Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład wieku kobiet w momencie wystąpienia menopauzy (Greer 2003).

Rysunek 8.
Rozkład wieku kobiet w momencie wystąpienia menopauzy

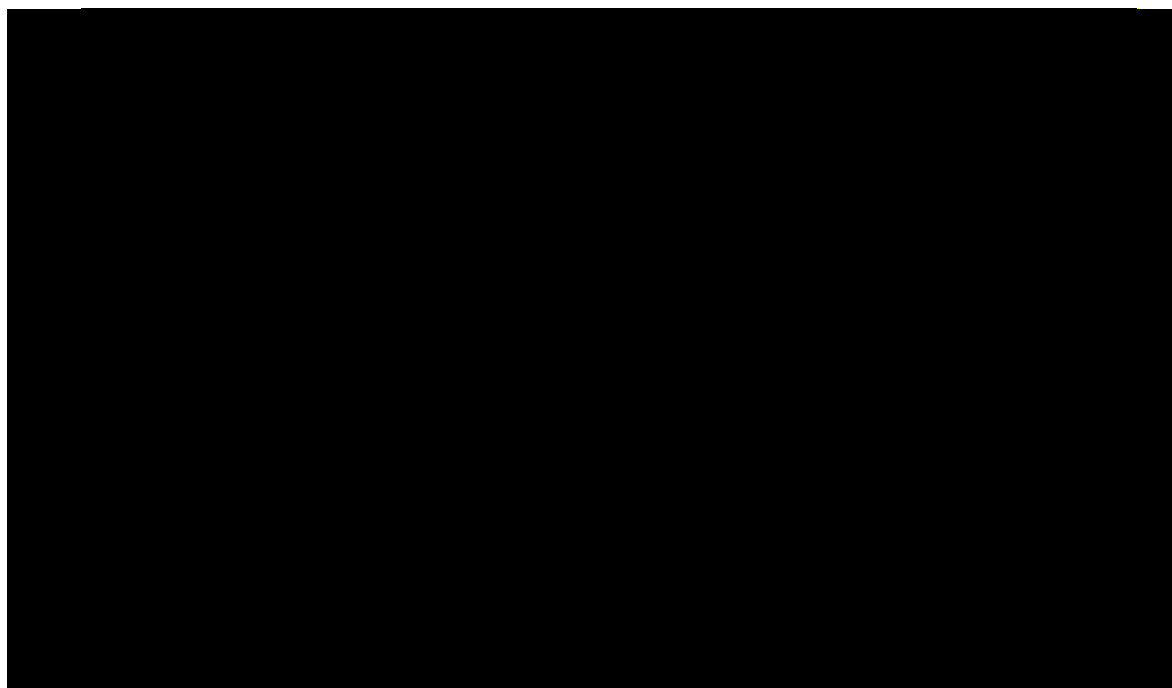


Prawdopodobieństwo wystąpienia menopauzy w danym wieku uwzględniono wyłącznie dla kohorty kobiet. Niemniej jednak, oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia menopauzy w danym wieku u kobiet skorygowano uwzględniając fakt, iż 14,29% chorych na ostrą porfirię wątrobową stanowią mężczyźni. W Polsce przeprowadzono przekrojowe badanie zdrowia i samopoczucia kobiet w średnim wieku, obejmujące łącznie 7 183 kobiet (Kaczmarek 2007). W badaniu tym mediana wieku kobiet w momencie wystąpienia menopauzy wyniosła 51,25 lat (25. percentyl: 49 lat, 75. percentyl: 54 lata). Mediana wieku kobiet w momencie wystąpienia menopauzy, analizowanych na potrzeby opracowania publikacji Greer 2003 była bardzo zbliżona.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład prawdopodobieństwa na cykl wystąpienia menopauzy w zależności od wieku.

Rysunek 9.

Rozkład prawdopodobieństwa na cykl wystąpienia menopauzy w zależności od wieku



5.6. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 58-letniego jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z początkowym wiekiem chorego. Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 116 cyklom, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 116 cyklom, co przekłada się na 58-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

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

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza Wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacji, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Chociaż terapia chorego najczęściej kończy się w okresie pogorszenia stanu chorobowego (tu przestaje się naliczać koszt terapii podstawowej), to jednak opóźnienie pogorszenia stanu chorobowego względem komparatora będzie miało istotny wpływ na dalszy przebieg procesu terapeutycznego i stan kliniczny chorego (wszystkie kolejne zdarzenia zostaną odsunięte w czasie). Zatem po zakończeniu leczenia efekt dodatkowy już nie występuje, ale efekt zdrowotny uzyskany w trakcie leczenia nie może zostać zniwelowany i odjęty.

Podsumowując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości

innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

5.7. Dyskontowanie

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

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

6. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego B.128.FM*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ koszty leczenia chorób przewlekłych;
- ⊕ koszty leczenia napadu porfirii;
- ⊕ koszty leczenia uzależnienia od opioidów;
- ⊕ koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości);
- ⊕ koszty opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz Baz leków. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów

w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, leczenie szpitalne, opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, opieka paliatywna i hospicyjna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, Zarządzenie opieka paliatywna*]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ za 2025 rok*.

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

GIWOSYRAN

Na podstawie *ChPL Givlaari®* i *Programu lekowego B.128.FM* określono, że w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową giwosyran podawany jest w dawce 2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc we wstrzyknięciu podskórnym. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Dawkowanie wnioskowanej technologii podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Dawkowanie leku uwzględnione w analizie

Substancja	Źródło danych	Dawkowanie	Droga podania
Giwosyran	<i>ChPL Givlaari®, Program lekowy B.128.FM</i>	2,5 mg/kg mc. raz na miesiąc	Podskórna

6.1.2. Ceny leków

Obecnie lek Givlaari® jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Uwzględniona w

[illegible]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 25.).

[illegible]

Substancja	Koszt opakowania		Koszt na rok	
	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Giwosyran bez RSS				
Giwosyran z RSS				

Koszt podania wnioskowanego leku stosowanego w ramach programu lekowego wyznaczono na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*. Założono, że podanie wnioskowanego leku stosowanego podskórnie będzie rozliczane w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie*

ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod: 5.08.07.0000004). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Koszt podania wnioskowanej technologii (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Źródło
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	108,16	191,44	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ

6.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u chorych w fazie DB badania *ENVISION*. W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl w ramieniu interwencji i komparatora.

Tabela 28.
Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych na cykl w ramieniu interwencji i komparatora

Ciężkie zdarzenia niepożądane z fazy DB badania <i>ENVISION</i>	GIW	BSC
Astenia	2,1%	0,0%
Podwyższone stężenie lipazy	0,0%	2,2%
Przeciążenie żelazem	2,1%	0,0%
Ból głowy	2,1%	0,0%

Koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych z fazy DB badania *ENVISION* oszacowano biorąc pod uwagę wycenę świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu* (kod: 5.30.00.0000012) na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* oraz *Informatora o umowach NFZ*, na podstawie którego oszacowano średnią wycenę punktu uwzględnionego świadczenia. W tabeli poniżej zestawiono przyjęte koszty dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 29.
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Świadczenie, w ramach którego przyjęto rozliczenie danego zdarzenia niepożądanego	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Astenia	<i>W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu</i>	75	1,76	131,77
Podwyższone stężenie lipazy	<i>W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu</i>	75	1,76	131,77

Zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia	Świadczenie, w ramach którego przyjęto rozliczenie danego zdarzenia niepożądanego	Wartość punktowa świadczenia	Średnia cena punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Przeciążenie żelazem	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,76	131,77
Ból głowy	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75	1,76	131,77

Biorąc pod uwagę częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz koszt ich leczenia, koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych na cykl w ramieniu interwencji wynosi 8,24 PLN oraz 2,86 PLN w ramieniu komparatora. Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

6.4. Koszty leczenia chorób przewlekłych

Częstość występowania chorób przewlekłych w poszczególnych stanach zdrowia określono na podstawie danych z publikacji *Neeleman 2018*.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Częstość występowania chorób przewlekłych w poszczególnych stanach zdrowia

Rodzaj chorób przewlekłych				
Związane z bólem:	30%	92%	100%	100%
Ból głowy	13%	29%	36%	36%
Ból w klatce piersiowej	2%	4%	9%	9%
Ból pleców	8%	33%	46%	46%
Ból brzucha	28%	79%	91%	91%
Ból kończyn górnych	4%	25%	36%	36%
Ból kończyn dolnych	6%	25%	46%	46%
Ból narządów płciowych	0%	8%	0%	0%
Neurologiczne:	17%	46%	82%	82%
Parastezje	8%	8%	36%	36%
Oslabienie motoryczne	8%	21%	46%	46%
Paraliż	2%	21%	9%	9%

Rodzaj chorób przewlekłych				
Nietrzymanie moczu	0%	4%	0%	0%
Zaawansowana neuropatia	0%	21%	27%	27%
Psychiczne:	19%	33%	82%	82%
Lęk	6%	21%	46%	46%
Depresja	9%	13%	36%	36%
Psychoza/halucynacje	9%	4%	36%	36%
Bezsenna	11%	21%	27%	27%
Myśli samobójcze	2%	0%	18%	18%

Koszt leczenia poszczególnych chorób przewlekłych opisano poniżej.

Ból głowy

Koszt leczenia bólu głowy oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP A59 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Koszt leczenia bólu głowy (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Źródło
A59 BÓLE GŁOWY	1 712,00	1,76	3 014,56	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ</i>

Ból w klatce piersiowej

Koszt leczenia bólu w klatce piersiowej oszacowano na podstawie wyceny grup JGP E27, E72, E89 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupy JGP dla których raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 *R07.2 Ból w okolicy przedsercowej, R07.3 Inne bóle w klatce piersiowej, R07.4 Ból w klatce piersiowej, nie określony*. Dodatkowo niezbędne było określenie liczby hospitalizacji dla uwzględnionych grup JGP w ramach kodów ICD-10 *R07.2, R07.3, R07.4*, celem wyznaczenia średniego ważonego liczbą hospitalizacji kosztu leczenia bólu w klatce piersiowej. Liczbę hospitalizacji określono na podstawie *Statystyk NFZ*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Koszt leczenia bólu w klatce piersiowej (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa – hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla R07.2, R07.3, R07.4 (2023)	Źródło
E27 KORONAROGRAFIA I INNE ZABIEGI INWAZYJNE	2 419,00	1,76	4 258,57	1 231	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
E72 NIEINWAZYJNA DIAGNOSTYKA BÓLU W KŁATCE PIERSIOWEJ >17 R.Ż.	1 666,00	1,76	2 932,31	2 633	
E89 KOMPLEKSOWA DIAGNOSTYKA KARDIOLOGICZNA	817,00	1,76	1 440,21	15	

Średni koszt hospitalizacji związanej z bólem w klatce piersiowej, ważony liczbą hospitalizacji wynosi 3 347,43 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Ból pleców

Koszt leczenia bólu pleców oszacowano na podstawie wyceny grup JGP A14, A26, A87, H56C, H56D zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupy JGP dla których raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 *M54.4 Rwa kulszowa z bólem lędźwiowo-krzyżowym*, *M54.5 Ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej*, *M54.8 Inne bóle grzbietu*. Dodatkowo niezbędne było określenie liczby hospitalizacji dla uwzględnionych grup JGP w ramach kodów ICD-10 *M54.4*, *M54.5*, *M54.8*, celem wyznaczenia średniego ważonego liczbą hospitalizacji kosztu leczenia bólu pleców. Liczbę hospitalizacji określono na podstawie *Statystyk NFZ*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.
Koszt leczenia bólu pleców (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla M54.4, M54.5, M54.8 (2023)	Źródło
A14 MAŁE ZABIEGI WEWNĄTRZCZASZKOWE	1 830,00	1,72	3 154,20	45	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ,
A26 ZABIEGI ZWALCZAJĄCE BÓL I NA UKŁADZIE WSPÓŁCZULNYM	767,00	1,73	1 323,86	251	

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla M54.4, M54.5, M54.8 (2023)	Źródło
A87 INNE CHOROBY UKŁADU NERWOWEGO	3 554,00	1,76	6 261,45	4 224	Statystyki NFZ
H56C ZESPOŁY BÓLOWE KRĘGOSŁUPA < 4 DNI	709,00	1,76	1 246,19	443	
H56D ZESPOŁY BÓLOWE KRĘGOSŁUPA >3 DNI	1 771,00	1,76	3 120,88	412	

Średni koszt hospitalizacji związanej z bólem pleców, ważony liczbą hospitalizacji wynosi 5 350,78 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Ból brzucha

Koszt leczenia bólu brzucha oszacowano na podstawie wyceny grup JGP F22, F42, F43E, F43F, F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupy JGP dla których raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 *R10.1 Ból zlokalizowany w nadbrzuszu*, *R10.3 Ból zlokalizowany w innych okolicach podbrzusza*, *R10.4 Inny i nieokreślony ból brzucha*. Dodatkowo niezbędne było określenie liczby hospitalizacji dla uwzględnionych grup JGP w ramach kodów ICD-10 *R10.1*, *R10.3*, *R10.4*, celem wyznaczenia średniego ważonego liczbą hospitalizacji kosztu leczenia bólu brzucha. Liczbę hospitalizacji określono na podstawie *Statystyk NFZ*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Koszt leczenia bólu brzucha (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla R10.1, R10.3, R10.4 (2023)	Źródło
F22 DUŻE I ENDOSKOPOWE ZABIEGI JELITA CIENKIEGO	10 931,00	1,76	19 238,56	1 538	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
F42 DUŻE ZABIEGI JAMY BRZUSZNEJ	7 640,00	1,76	13 451,01	7 252	
F43E ŚREDNIE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI JAMY BRZUSZNEJ > 65 R.Ż.	5 927,00	1,76	10 435,39	261	

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla R10.1, R10.3, R10.4 (2023)	Źródło
F43F ŚREDNIE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI JAMY BRZUSZNEJ < 66 R.Ż.	4 989,00	1,76	8 785,58	2 563	
F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	2 415,00	1,76	4 255,94	31 032	

Średni koszt hospitalizacji związanej z bólem brzucha, ważony liczbą hospitalizacji wynosi 6 669,96 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Ból kończyn górnych i dolnych

Koszt leczenia bólu kończyn górnych i dolnych oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP H86 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupę JGP dla której raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 *M79.6 Bóle kończyn* [Statystyki NFZ]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Koszt leczenia bólu kończyn górnych i dolnych (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Źródło
H86 CHOROBY TKANEK MIĘKKICH	2 787,00	1,76	4 905,12	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ</i>

Ból narządów płciowych

Koszt leczenia bólu narządów płciowych oszacowano na podstawie wyceny grup JGP F42, F43F, F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupy JGP dla których raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 *R10.2 Ból w okolicy miednicy i krocza*. Dodatkowo niezbędne było określenie liczby hospitalizacji dla uwzględnionych grup JGP w ramach kodu ICD-10 *R10.2*, celem wyznaczenia średniego ważonego liczbą hospitalizacji kosztu leczenia bólu narządów płciowych. Liczbę hospitalizacji określono na podstawie *Statystyk NFZ*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Koszt leczenia bólu narządów płciowych (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla R10.2 (2023)	Źródło
F42 DUŻE ZABIEGI JAMY BRZUSZNEJ	7 640,00	1,76	13 451,01	835	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
F43F ŚREDNIE I ENDOSKOPOWE LECZNICZE ZABIEGI JAMY BRZUSZNEJ < 66 R.Ż.	4 989,00	1,76	8 785,58	327	
F46 CHOROBY JAMY BRZUSZNEJ	2 415,00	1,76	4 255,94	3 368	

Średni koszt hospitalizacji związanej z bólem narządów płciowych, ważony liczbą hospitalizacji wynosi 6 277,81 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Oslabienie motoryczne

Koszt leczenia osłabienia motorycznego oszacowano na podstawie wyceny grup JGP A03, A35C, A35D zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupy JGP dla których raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 G25.8 *Inne określone zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia czynności ruchowych*, G25.9 *Zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia czynności ruchowych, nie określone*, G26 *Zaburzenia pozapiramidowe i zaburzenia czynności ruchowych w chorobach sklasyfikowanych gdzie indziej*. Dodatkowo niezbędne było określenie liczby hospitalizacji dla uwzględnionych grup JGP w ramach kodów ICD-10 G25.8, G25.9, G26, celem wyznaczenia średniego ważonego liczbą hospitalizacji kosztu leczenia osłabienia motorycznego. Liczbę hospitalizacji określono na podstawie *Statystyk NFZ*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Koszt leczenia osłabienia motorycznego (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla G25.8, G25.9, G26 (2023)	Źródło
A03 WSZCZEPIENIE STYMULATORA STRUKTUR GŁĘBOKICH MÓZGU/STYMULATORA NERWU BŁĘDNEGO	55 077,00	1,68	92 529,36	16	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla G25.8, G25.9, G26 (2023)	Źródło
A35C CHOROBY ZWYRODNIENIOWE OUN	1 299,00	1,76	2 288,68	342	NFZ, Statystyki NFZ
A35D CHOROBY ZWYRODNIENIOWE OUN > 1 DNIA	3 661,00	1,76	6 443,36	134	

Średni koszt hospitalizacji związanej z osłabieniem motorycznym, ważony liczbą hospitalizacji wynosi 6 354,90 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Nietrzymanie moczu

Koszt leczenia nietrzymania moczu oszacowano na podstawie wyceny grup JGP L27, L54, L91, M05, M19 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupy JGP dla których raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 *N39.3 Nietrzymanie moczu wysiłkowe*, *N39.4 Inne określone nietrzymanie moczu*, *R32 Nietrzymanie moczu, nie określone*. Dodatkowo niezbędne było określenie liczby hospitalizacji dla uwzględnionych grup JGP w ramach kodów ICD-10 *N39.3*, *N39.4*, *R32*, celem wyznaczenia średniego ważonego liczbą hospitalizacji kosztu leczenia nietrzymania moczu. Liczbę hospitalizacji określono na podstawie *Statystyk NFZ*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Koszt leczenia nietrzymania moczu (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla N39.3, N39.4, R32 (2023)	Źródło
L27 ZABURZENIA ODPLYWU MOCZU	1 003,00	1,74	1 747,44	1 295	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
L54 MAŁE ZABIEGI CEWKI MOCZOWEJ	826,00	1,72	1 420,74	14	
L91 IMPLANTACJA LUB WYMIANA HYDRAULICZNEGO ZWIERACZA CEWKI MOCZOWEJ (AUS)	31 360,00	1,71	53 493,20	219	
M05 ZABIEGI W NIETRZYMANIU MOCZU	3 581,00	1,72	6 160,26	7 428	
M19 LECZENIE ZACHOWAWCZE ZABURZEŃ STATYKI NARZĄDU RODNEGO	1 002,00	1,76	1 760,38	349	

Średni koszt hospitalizacji związanej z nietrzymaniem moczu, ważony liczbą hospitalizacji wynosi 6 487,97 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Zaawansowana neuropatia

Koszt leczenia zaawansowanej neuropatii oszacowano na podstawie wyceny grup JGP A24, A30, A31, H90 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupy JGP dla których raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 *G61.8 Inne polineuropatie zakaźne, G62.8 Inne określone polineuropatie, G62.9 Polineuropatia, nie określona, G63.5 Polineuropatia w układowych stanach chorobowych tkanki łącznej (M30-M35+)*. Dodatkowo niezbędne było określenie liczby hospitalizacji dla uwzględnionych grup JGP w ramach kodów ICD-10 *G61.8, G62.8, G62.9, G63.5*, celem wyznaczenia średniego ważonego liczbą hospitalizacji kosztu leczenia zaawansowanej neuropatii. Liczbę hospitalizacji określono na podstawie *Statystyki NFZ*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Koszt leczenia zaawansowanej neuropatii (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji dla G61.8, G62.8, G62.9, G63.5 (2023)	Źródło
A24 MAŁE ZABIEGI NA RDZENIU KRĘGOWYM I W KANALE KRĘGOWYM	1 830,00	1,76	3 220,80	1	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
A30 KOMPLEKSOWA DIAGNOSTYKA POLINEUROPATII I CHOROÓB MIĘŚNI	6 127,00	1,76	10 783,52	4 318	
A31 CHOROBY NERWÓW OBWODOWYCH	1 771,00	1,76	3 119,27	1 239	
H90 ZAPALENIA STAWÓW, UKŁADOWE CHOROBY TKANKI ŁĄCZNEJ ORAZ CHOROBY INFEKCYJNE KOŚCI I STAWÓW WYMAGAJĄCE INTENSYWNEGO LECZENIA > 10 DNI	11 583,00	1,76	20 386,08	14	

Średni koszt hospitalizacji związanej z zaawansowaną neuropatią, ważony liczbą hospitalizacji wynosi 9 102,05 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Parastezje i paraliż

W przypadku leczenia parastezji i paraliżu przyjęto taki sam koszt jak dla zaawansowanej neuropatii, tj. koszt wynoszący 9 102,05 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Depresja

Koszt leczenia depresji określono na podstawie danych z *Raportu NFZ o zdrowiu - depresja, 2024*. Zgodnie z *Raportem NFZ o zdrowiu - depresja, 2024* wartość refundacji świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym depresji (F31.3–F31.6, F32, F33, F34.1, F34.8, F34.9, F38, F39 wg ICD-10) w przeliczeniu na pacjenta w 2023 roku wyniosła 1 658,34 PLN. Z kolei wartość średniej refundacji leków przeciwdepresyjnych w przeliczeniu na pacjenta w 2023 roku wyniosła 138,1 PLN oraz wartość średnich dopłat pacjentów do refundowanych leków przeciwdepresyjnych w przeliczeniu na pacjenta w 2023 roku wyniosła 79,5 PLN. Tym samym, roczny koszt leczenia depresji na 1. chorego w 2023 roku wyniósł 1 796,44 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz 1 875,94 PLN w perspektywie wspólnej. Uwzględniając wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych związane ze zdrowiem publikowane przez GUS (*Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych*) za okres od stycznia 2023 roku do kwietnia 2025 roku włącznie, roczny koszt leczenia depresji na 1. chorego wynosi 1 916,82 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz 2 001,64 PLN w perspektywie wspólnej. Tym samym koszt leczenia depresji na 1. chorego na cykl wynosi 958,41 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz 1 000,82 PLN w perspektywie wspólnej.

Psychoza/halucynacje

Koszt leczenia psychozy/halucynacji określono na podstawie danych z publikacji *Gałązka-Sobotka 2015*. Zgodnie z publikacją *Gałązka-Sobotka 2015* wartość refundacji świadczeń udzielonych z rozpoznaniem schizofrenii (F20 wg ICD-10) w 2014 roku wyniosła 557 120 213,00 PLN. W 2014 roku świadczenia udzielone zostały 187 021 chorym na schizofrenię. Tym samym, roczny koszt leczenia psychozy/halucynacji na 1. chorego w 2014 roku wyniósł 2 978,92 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej. Uwzględniając wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych związane ze zdrowiem publikowane przez GUS (*Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych*) za okres od stycznia 2014 roku do kwietnia 2025 roku włącznie, roczny koszt leczenia psychozy/halucynacji na 1. chorego wynosi 4 301,83 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej. Tym samym koszt leczenia psychozy/halucynacji na 1. chorego na cykl wynosi 2 150,91 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Lęk, bezsenność i myśli samobójcze

W przypadku leczenia lęku, bezsenności i myśli samobójczych przyjęto taki sam koszt jak dla depresji, tj. koszt na cykl wynoszący 958,41 PLN w perspektywie płatnika publicznego oraz 1 000,82 PLN w perspektywie wspólnej.

Podsumowanie kosztów leczenia poszczególnych chorób przewlekłych na cykl przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Koszt leczenia poszczególnych chorób przewlekłych na cykl (PLN)

Rodzaj chorób przewlekłych	Koszt leczenia na cykl – pers. NFZ	Koszt leczenia na cykl – pers. wspólna	Źródło
Związane z bólem:			
Ból głowy	3 014,56	3 014,56	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
Ból w klatce piersiowej	3 347,43	3 347,43	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
Ból pleców	5 350,78	5 350,78	
Ból brzucha	6 669,96	6 669,96	
Ból kończyn górnych	4 905,12	4 905,12	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ
Ból kończyn dolnych	4 905,12	4 905,12	
Ból narządów płciowych	6 277,81	6 277,81	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
Neurologiczne:			
Parastezje	9 102,05	9 102,05	Przyjęto taki sam koszt jak w przypadku zaawansowanej neuropatii
Oslabienie motoryczne	6 354,90	6 354,90	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
Paraliż	9 102,05	9 102,05	Przyjęto taki sam koszt jak w przypadku zaawansowanej neuropatii
Nietrzymanie moczu	6 487,97	6 487,97	Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ, Statystyki NFZ
Zaawansowana neuropatia	9 102,05	9 102,05	
Psychiczne:			
Lęk	958,41	1 000,82	Przyjęto taki sam koszt jak w przypadku depresji

Rodzaj chorób przewlekłych	Koszt leczenia na cykl – pers. NFZ	Koszt leczenia na cykl – pers. wspólna	Źródło
Depresja	958,41	1 000,82	Raport NFZ o zdrowiu - depresja, 2024, Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych
Psychoza/halucynacje	2 150,91	2 150,91	Gałązka-Sobotka 2015, Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych
Bezsennaść	958,41	1 000,82	Przyjęto taki sam koszt jak w przypadku depresji
Myśli samobójcze	958,41	1 000,82	

Uwzględniając powyższe koszty oraz częstość występowania chorób przewlekłych w poszczególnych stanach zdrowia (Tabela 30.) oszacowano koszt leczenia chorób przewlekłych na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Koszt leczenia poszczególnych chorób przewlekłych na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu (PLN)

Stan zdrowia	Koszt leczenia na cykl – pers. NFZ	Koszt leczenia na cykl – pers. wspólna
██████████	5 022,04	5 034,04
██████████	17 803,95	17 826,90
██████████	25 438,52	25 492,55
██████████	25 438,52	25 492,55

6.5. Koszty leczenia napadu porfirii

W niniejszej analizie przyjęto, iż każdy napad porfirii leczony jest w szpitalu. Czas trwania napadu porfirii określono na podstawie danych z badania *EXPLORE*, wynosi on 7,29 dni. Tym samym, przyjęto, iż czas hospitalizacji chorego w przypadku wystąpienia napadu porfirii wynosi 7,29 dni. Na podstawie danych z badania *ENVISION* określono substancje stosowane w przypadku wystąpienia napadu porfirii wraz z odsetkiem chorych przyjmując te substancje oraz świadczenia, które udzielane są chorym w przypadku wystąpienia napadu porfirii z uwzględnieniem rodzaju, częstości i odsetka chorych wymagających udzielenia tych świadczeń. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Substancje stosowane przez chorych oraz świadczenia udzielane chorym w przypadku wystąpienia napadu porfirii

Substancje/świadczenia	Odsetek chorych wymagających zastosowania substancji/udzielenia świadczeń	Liczba iniekcji heminy i albuminy oraz częstość udzielania świadczeń przypadające na 1 napad porfirii
Substancje:		
Opioidy (morfina i fentanyl)	96,7%	Dawkowanie opioidów, kodeiny i ondansetronu opisano poniżej
Kodeina	100%	
Ondansetron	100%	
Hemina	100%	4,30 (liczba iniekcji)
Leczenie skutków ubocznych stosowania heminy	100%	1,00
Albumina	100%	4,30 (liczba iniekcji równa liczbie iniekcji heminy)
Wizyty lekarskie:		
Wizyty ogólne pielęgniarki	100%	29,16 (4 wizyty na każdy dzień hospitalizacji)
Wizyty pielęgniarki zaawansowanej praktyki	100%	7,29 (1 wizyta na każdy dzień hospitalizacji)
Wizyty lekarza	100%	10,94 (1,5 wizyty na każdy dzień hospitalizacji)
Wizyty specjalisty ds. leczenia bólu	100%	3,65 (1 wizyta co 2 dzień hospitalizacji)
Wizyty dietetyka	30%	14,58 (2 wizyty na każdy dzień hospitalizacji)
Wizyty fizjoterapeuty	100%	9,48 (1,3 wizyty na każdy dzień hospitalizacji)
Zużycie zasób szpitalnych:		
Transport	53,3%	1,00
Wizyta na szpitalnym oddziale ratunkowym przed hospitalizacją	38,3%	1,00
Liczba dni hospitalizacji	100%	7,29 (równa liczbie dni trwania napadu porfirii)
Liczba dni przebywania na oddziale intensywnej terapii	100%	1,00
Badania wykonywane podczas przyjęcia do szpitala:		
Pełna morfologia krwi	100%	1,00
Mocznik i elektrolity	100%	1,00
Prześwietlenie rentgenowskie	100%	1,00
Pomiar ilości porfobilinogenu w moczu	100%	1,00
Białko C-reaktywne	100%	1,00
Badanie czynności wątroby	100%	1,00

Substancje/świadczenia	Odsetek chorych wymagających zastosowania substancji/udzielenia świadczeń	Liczba iniekcji heminy i albuminy oraz częstość udzielania świadczeń przypadające na 1 napad porfirii
Obrazowanie wątroby	100%	1,00
Test ciążowy	100%	1,00
Badania w trakcie pobytu w szpitalu:		
Ultrasonografia	100%	1,00
Pełna morfologia krwi	100%	1,00
Mocznik i elektrolity	100%	1,00
Białko C-reaktywne	100%	1,00

Poniżej opisano sposób wyceny poszczególnych substancji stosowanych przez chorych oraz świadczeń udzielanych chorym w przypadku wystąpienia napadu porfirii.

Opioidy (morfina i fentanyl)

Morfina w postaci tabletek oraz roztworu do wstrzykiwań jest obecnie finansowana w aptece na receptę i wydawana jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Do wyceny morfiny w postaci tabletek przyjęto podstawę limitu grupy limitowej 149.1, *Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu*, tj. produkt MST Continus. Natomiast do wyceny morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań przyjęto podstawę limitu grupy limitowej 149.2, *Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania pozajelitowego*, tj. produkt Morphini sulfas WZF. Ceny leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* prezentuje poniższa tabela.

Tabela 43.

Koszt za opakowanie morfiny w postaci tabletek i roztworu do wstrzykiwań (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna / wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Oplata pacjenta
Morfina	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg, 60 szt.	219,46	237,02	251,24	271,20	ryczałt	12,80
Morfina	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml, 10 amp. po 1 ml	17,13	18,50	19,61	25,96	ryczałt	2,88

Zgodnie z art. 35 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* świadczeniodawca zobowiązany jest do zapewnienia wszystkich leków niezbędnych do realizacji świadczenia gwarantowanego. Tym samym w niniejszej analizie w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej przyjęto taki sam koszt za opakowanie morfiny w postaci tabletek równy cenie detalicznej (pełnopłatnej) leku, tj. 271,20 PLN. Zgodnie z *ChPL MST Continus*® dawkowanie morfiny w postaci tabletek wynosi 30 mg co 12 godzin. Biorąc pod uwagę, iż czas trwania napadu porfirii wynosi 7,29 dni na 1 napad porfirii wymagane jest zastosowanie 437,45 mg morfiny w postaci tabletek. Koszt morfiny w postaci tabletek na 1 napad porfirii w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej wynosi 9,89 PLN.

Analogicznie jak w przypadku morfiny w postaci tabletek, w przypadku morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej przyjęto taki sam koszt za opakowanie równy cenie detalicznej (pełnopłatnej) leku, tj. 25,96 PLN. Zgodnie z *ChPL Morphini sulfas WZF*® dawkowanie morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań wynosi 10 mg co 4 godziny. Biorąc pod uwagę, iż czas trwania napadu porfirii wynosi 7,29 dni na 1 napad porfirii wymagane jest zastosowanie 437,45 mg morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań. Koszt morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań na 1 napad porfirii w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej wynosi 56,78 PLN.

Fentanyl jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Do wyceny przyjęto podstawę limitu grupy limitowej 152.1, *Opioidowe leki przeciwbólowe - postaci do stosowania podpoliczkowego*, tj. produkt Vellofent. Ceny leku zgodne z *Wykazem leków refundowanych* prezentuje poniższa tabela.

Tabela 44.
Koszt za opakowanie fentanylu (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna / wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Oплата pacjenta
Fentanyl	Vellofent, tabl. podjęzykowe, 67 µg, 30 szt.	427,50	461,70	489,40	515,91	ryczałt	3,20

Analogicznie jak w przypadku morfiny, w przypadku fentanylu w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej przyjęto taki sam koszt za opakowanie równy cenie detalicznej (pełnopłatnej) leku, tj. 515,91 PLN. Zgodnie z *ChPL Vellofent*® dawka fentanylu na 1 napad

porfirii wynosi 0,266 mg. Koszt fentanylu na 1 napad porfirii w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej wynosi 68,27 PLN.

Jako koszt stosowania opioidów na 1 napad porfirii przyjęto średnią z wyceny kosztu morfiny w postaci tabletek, morfiny w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz fentanylu. Koszt ten w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej wynosi 44,98 PLN.

Kodeina

Koszt za opakowanie kodeiny określono na podstawie *Bazy leków – Medycyna praktyczna* oraz *Bazy leków – LekInfo24*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Koszt za opakowanie kodeiny (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za opakowanie	Źródło
Codeine + Paracetamol	Efferalgan Codeine; tabletki musujące; 30 mg + 500 mg (1 tabl. zawiera: 500 mg paracetamolu, 30 mg kodeiny); 16 tabl.	480	19,55	<i>Baza leków – Medycyna praktyczna</i>
Codeine + Paracetamol	Efferalgan Codeine; tabletki musujące; 30 mg + 500 mg (1 tabl. zawiera: 500 mg paracetamolu, 30 mg kodeiny); 16 tabl.	480	19,80	<i>Baza leków – LekInfo24</i>

Zgodnie z art. 35 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* świadczeniodawca zobowiązany jest do zapewnienia wszystkich leków niezbędnych do realizacji świadczenia gwarantowanego. Tym samym w niniejszej analizie w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej przyjęto taki sam koszt za opakowanie kodeiny oszacowany jako średnia z cen detalicznych (pełnopłatnych) leku Efferalgan Codeine, tj. 19,68 PLN. Zgodnie z *ChPL Efferalgan Codeine*® jednorazowa dawka kodeiny to 1 tabletka musująca, stosowana w odstępach 6-godzinnych, co przekłada się na 4 tabletki musujące dziennie (120 mg kodeiny). Biorąc pod uwagę, iż czas trwania napadu porfirii wynosi 7,29 dni na 1 napad porfirii wymagane jest zastosowanie 874,89 mg kodeiny. Koszt kodeiny na 1 napad porfirii w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej wynosi 35,86 PLN.

Ondansetron

Ondansetron jest obecnie finansowany w aptece na receptę i wydawany jest świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Do wyceny przyjęto podstawę limitu grupy limitowej 7.1, *Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego*, tj. produkt Atossa. Ceny leku zgodne z Wykazem leków refundowanych prezentuje poniższa tabela.

Tabela 46.
Koszt za opakowanie ondansetronu (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna / wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Opłata pacjenta
Ondansetron	Atossa, tabl. powł., 8 mg, 10 szt.	31,90	34,45	36,51	45,44	ryczałt	3,20

Zgodnie z art. 35 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* świadczeniodawca zobowiązany jest do zapewnienia wszystkich leków niezbędnych do realizacji świadczenia gwarantowanego. Tym samym w niniejszej analizie w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej przyjęto taki sam koszt za opakowanie ondansetronu równy cenie detalicznej (pełnopłatnej) leku, tj. 45,44 PLN. Zgodnie z *ChPL Atossa®* zalecana dawka doustna ondansetronu wynosi 8 mg dwa razy na dobę. Biorąc pod uwagę, iż czas trwania napadu porfirii wynosi 7,29 dni na 1 napad porfirii wymagane jest zastosowanie 116,65 mg ondansetronu. Koszt ondansetronu na 1 napad porfirii w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej wynosi 66,26 PLN.

Hemina

Koszt za opakowanie heminy określono na podstawie *Bazy leków – drWidget*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Koszt za opakowanie heminy (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za opakowanie
Hemin	Human Hemin Orphan Europe 25 mg/ml; koncentrat do sporządzania roztworu do	1 000	13 494,60

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za opakowanie
	infuzji; 25 mg/ml; 4 amp. 10 ml		

Przyjęto założenie, iż koszt heminy może być rozliczany w ramach świadczenia *Produkt leczniczy niezawarty w kosztach leczenia jawnej postaci ostrej porfirii wątrobowej (hemina ludzka) - w trybie ambulatoryjnym* (kod: 5.52.01.0001525), zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Tym samym koszt za opakowanie heminy w perspektywie płatnika publicznego jest równy kosztowi za opakowanie w perspektywie wspólnej. Biorąc pod uwagę, iż na 1 napad porfirii wymagane są 4,3 iniekcje, koszt heminy na 1 napad porfirii wynosi 14 506,70 PLN.

Leczenie skutków ubocznych stosowania heminy

Przyjęto, iż koszt leczenia skutków ubocznych stosowania heminy uwzględniony jest w koszcie hospitalizacji chorego.

Albumina

Koszt za opakowanie albuminy określono na podstawie *Bazy leków – LekInfo24*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Koszt za opakowanie albuminy (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Liczba mg w opakowaniu	Koszt za opakowanie
Albumin human	Uman Albumin 20% Kedrion; roztwór do infuzji; 200 mg/ml; 1 but. 100 ml	20 000	232,00

Przyjęto analogiczne założenie jak w przypadku heminy, tj. iż koszt za opakowanie w perspektywie płatnika publicznego jest równy kosztowi za opakowanie w perspektywie wspólnej. Biorąc pod uwagę, iż na 1 napad porfirii wymagane są 4,3 iniekcje, koszt albuminy na 1 napad porfirii wynosi 997,60 PLN.

Wizyta ogólna pielęgniarki

Koszt wizyty ogólnej pielęgniarki jest kosztem zryczałtowanym i zależy od stawki kapitałowej. W związku z tym, wizyta ogólna pielęgniarki nie generuje dodatkowego kosztu dla systemu. Przyjęto, iż koszt ten wynosi 0,00 PLN.

Wizyta pielęgniarki zaawansowanej praktyki

Koszt wizyty pielęgniarki zaawansowanej praktyki jest kosztem zryczałtowanym i zależy od stawki kapitacyjnej. W związku z tym, wizyta pielęgniarki zaawansowanej praktyki nie generuje dodatkowego kosztu dla systemu. Przyjęto, iż koszt ten wynosi 0,00 PLN.

Wizyta lekarza

Koszt wizyty lekarza przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 131,77 PLN.

Wizyta specjalisty ds. leczenia bólu

Koszt wizyty specjalisty ds. leczenia bólu przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 131,77 PLN.

Wizyta dietetyka

Koszt wizyty dietetyka przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 131,77 PLN.

Wizyta fizjoterapeuty

Koszt wizyty fizjoterapeuty przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 131,77 PLN.

Koszt transportu chorego do szpitala

Zgodnie z *Poradnikiem Pacjenta: Transport sanitarny w ramach NFZ* pacjentom z niepełnosprawnością ruchową uniemożliwiającą korzystanie z transportu publicznego przysługuje prawo do bezpłatnego przewozu transportem sanitarnym. Natomiast pacjenci, którzy mogą się samodzielnie poruszać ale potrzebują pomocy innej osoby podczas korzystania z transportu publicznego lub wymagają transportu przystosowanego do osób z niepełnosprawnościami, mogą otrzymać zlecenie od lekarza na transport sanitarny częściowo odpłatny, dofinansowany przez NFZ w 40%. Pacjent pokrywa wówczas 60% kosztów

przewozu. Koszt transportu sanitarnego ponoszony przez płatnika publicznego i pacjenta różni się również w zależności od odległości placówki od domu chorego. Ze względu na wiele nieznanych czynników występujących w przypadku transportu sanitarnego, stanowiącego jeden z elementów świadczeń opieki zdrowotnej, trudno jest jednoznacznie wycenić w jakim stopniu płatnik publiczny i pacjent partycypują w koszcie transportu chorego do szpitala. Tym samym, przyjęto założenie, iż kosztu transportu chorego do szpitala wynosi 0,00 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Wizyta na szpitalnym oddziale ratunkowym przed hospitalizacją

Koszt wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym przed hospitalizacją przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 131,77 PLN.

Koszt za dzień hospitalizacji

Koszt hospitalizacji chorego oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP K28F zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne*. Uwzględniono grupę JGP dla której raportowano hospitalizację chorych z rozpoznaniem ICD-10 *E80.2 Porfirie inne*² [Statystyki NFZ]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49.
Koszt hospitalizacji chorego (PLN)

Kod i nazwa grupy JGP	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt świadczenia (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Źródło
K28F WRODZONE WADY METABOLICZNE > 17 R.Ż. < 66 R.Ż.	2 411,00	1,77	4 268,33	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ</i>

Biorąc pod uwagę liczbę dni hospitalizacji chorego równą liczbie dni trwania napadu porfirii wynoszącą 7,29 dni oszacowano, iż koszt za dobę hospitalizacji chorego wynosi 585,44 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

² Przyjęto kod nadrzędny E80.2, ponieważ *Statystyki NFZ* nie zawierają żadnych hospitalizacji dla kodu ICD-10: E80.21

Koszt za dzień przebywania na oddziale intensywnej terapii

Koszt za dobę na oddziale intensywnej terapii oszacowano w oparciu o świadczenia *Leczenie w OAIT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28* (różne kody w zależności od liczby punktów – od 19 do 77) oraz *Leczenie w OAIT dla dzieci/ OAIT dla dorosłych II poziomu - ocena według skali TISS-28 albo TISS-28 dla dzieci* (różne kody w zależności od liczby punktów – od 19 do 77) [Zarządzenie leczenie szpitalne]. Średni koszt tych świadczeń (średnia arytmetyczna dla różnych wartości punktów) z uwzględnieniem wyceny punktowej na podstawie *Informatora o umowach NFZ* (1,77 PLN) wynosi kolejno 5 712,45 PLN oraz 6 397,91 PLN. W analizie podstawowej przyjęto, że połowa chorych będzie leczona na I i połowa na II poziomie, zatem średni koszt za dobę na oddziale intensywnej terapii wynosi 6 055,18 PLN w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Badania wykonywane podczas przyjęcia do szpitala

Przyjęto, iż koszt badań wykonywanych podczas przyjęcia do szpitala uwzględniony jest w koszcie hospitalizacji chorego.

Badania w trakcie pobytu w szpitalu

Przyjęto, iż koszt badań w trakcie pobytu w szpitalu uwzględniony jest w koszcie hospitalizacji chorego.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów leczenia napadu porfirii (oszacowania uwzględniają odsetki chorych wymagających zastosowania substancji i udzielenia świadczeń, dawkowanie substancji oraz częstość udzielania świadczeń przypadające na 1 napad porfirii).

Tabela 50.

Podsumowanie kosztów leczenia napadu porfirii (PLN)

Substancje/świadczenia	Koszt na 1 napad porfirii – pers. NFZ/wspólna	Łączny koszt leczenia na 1 napad porfirii – pers. NFZ/wspólna
Opioidy (morfina i fentanyl)	43,48	28 201,08
Kodeina	35,86	
Ondansetron	66,26	
Hemina	14 506,70	
Leczenie skutków ubocznych stosowania heminy	Przyjęto, iż koszt leczenia skutków ubocznych stosowania heminy uwzględniony jest w koszcie hospitalizacji chorego	

Substancje/świadczenia	Koszt na 1 napad porfirii – pers. NFZ/wspólna	Łączny koszt leczenia na 1 napad porfirii – pers. NFZ/wspólna
Albumina	997,60	
Wizyty ogólne pielęgniarstwa	0,00	
Wizyty pielęgniarstwa zaawansowanej praktyki	0,00	
Wizyty lekarza	845,41	
Wizyty specjalisty ds. leczenia bólu	281,80	
Wizyty dietetyka	338,16	
Wizyty fizjoterapeuty	732,69	
Transport	0,00	
Wizyta na szpitalnym oddziale ratunkowym przed hospitalizacją	29,61	
Hospitalizacja	4 268,33	
Pobyt na oddziale intensywnej terapii	6 055,18	
Badania wykonywane podczas przyjęcia do szpitala	Przyjęto, iż koszt badań wykonywanych podczas przyjęcia oraz w trakcie pobytu w szpitalu uwzględniony jest w koszcie hospitalizacji chorego	
Badania w trakcie pobytu w szpitalu		

6.6. Koszty leczenia uzależnienia od opioidów

U chorych na ostrą porfirię wątrobową częste stosowanie opioidów (zwłaszcza w wysokich dawkach często wymaganych do leczenia bólu związanego z ostrą porfirią wątrobową) może zwiększać ryzyko uzależnienia od nich (*Pischik 2015, Bloomer 2007*). Tym samym, w niniejszej analizie koszt leczenia uzależnienia od opioidów uwzględniono w stanach: [REDACTED]. Na podstawie danych z publikacji *Neeleman 2018* określono, iż odsetek chorych uzależnionych od opioidów w stanie zdrowia [REDACTED] wynosi 82%. [REDACTED]

Dzienny koszt leczenia uzależnienia od opioidów wyznaczono na podstawie *Zarządzenia opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień*. Założono, że leczenie uzależnienia od opioidów będzie rozliczane w ramach świadczenia: *osobodzień w oddziale dziennym terapii uzależnienia od substancji psychoaktywnych* (kod: 5.00.04.0000066). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 51.
Dzienny koszt leczenia uzależnienia od opioidów (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Waga punktowa produktów rozliczeniowych	Koszt punktu (PLN) - pers. NFZ/wspólna	Koszt osobodnia w oddziale dziennym terapii uzależnienia od substancji psychoaktywnych (PLN)	Źródło
Osobodzień w oddziale dziennym terapii uzależnienia od substancji psychoaktywnych	5.00.04.0000066	12,00	16,80	201,63	Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, Informator o umowach NFZ

Na podstawie danych *Ośrodka Leczenia Uzależnień AURORA* określono, iż czas trwania leczenia uzależnienia wynosi od 6 do 8 tygodni. W niniejszej analizie przyjęto średnią z zakresu od 6 do 8 tygodni, tj. 7 tygodni (49 dni). Następnie koszt osobodnia w oddziale dziennym terapii uzależnienia od substancji psychoaktywnych przemnożony został przez liczbę dni trwania leczenia uzależnienia od opioidów. Tym samym, koszt leczenia uzależnienia od opioidów na cykl wynosi 9 879,78 PLN, koszt ten w perspektywie płatnika publicznego jest tożsamy z kosztem w perspektywie wspólnej.

6.7. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

W przypadku interwencji należy uwzględnić koszt kwalifikacji do leczenia rozliczanego według świadczenia: *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* (kod: 5.08.07.0000023) na podstawie [Zarządzenie programy lekowe]. Szczegóły wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Źródło
Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	5.08.07.0000023	338	598,26	Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ

6.8. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Zgodnie z aktualnym *Zarządzeniem programu lekowego* badania diagnostyczne związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia w *Programie lekowym B.128.FM* odbywają się w ramach świadczeń ryczałtowych *Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – 1 rok terapii* oraz *Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – 2 i kolejny rok terapii*. Na podstawie *Zarządzenia programu lekowego* oraz *Informatora o umowach NFZ* określono koszty tych świadczeń i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (PLN)

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Koszt (PLN)	Źródło
Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – 1 rok terapii	5.08.08.0000169	1 053,40	1 864,52	Zarządzenie programu lekowe, Informator o umowach NFZ
Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – 2 i kolejny rok terapii	5.08.08.0000170	443,00	784,11	

6.9. Koszty utraconej produktywności

W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów utraconej produktywności. W analizie scenariuszy testowano wariant alternatywny, w którym uwzględniono koszty utraconej produktywności chorych i ich opiekunów. Szczegółowy opis oszacowania kosztów utraconej produktywności przedstawiono poniżej.

Do oszacowania kosztów utraconej produktywności niezbędne było określenie wieku emerytalnego kobiet i mężczyzn w Polsce oraz średniego miesięcznego wynagrodzenia netto, tj. pomniejszonego o potrącone od ubezpieczonych składki na ubezpieczenia emerytalne, rentowe oraz chorobowe. Zgodnie z *Ustawą o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych* wiek emerytalny kobiet w Polsce wynosi 60 lat, a mężczyzn 65 lat. Uwzględniając odsetek płci żeńskiej w modelu, oszacowany średni ważony odsetkiem płci wiek emerytalny

wynosi 60,71 lat. Uwzględniono średnie miesięczne wynagrodzenie netto wynoszące 7 140,52 PLN w 2024 roku, określone na podstawie *Obwieszczenia Prezesa GUS w sprawie przeciętnego wynagrodzenia miesięcznego w gospodarce narodowej*. W wariantcie alternatywnym koszty utraconej produktywności w modelu naliczono do momentu osiągnięcia przez chorych średniego ważonego odsetkiem płci wieku emerytalnego, tj. 60,71 lat. W przypadku chorych w wieku 60,71 lat i więcej nie naliczono kosztów utraconej produktywności.

Koszty utraconej produktywności chorych

Założono, iż w czasie trwania napadu porfirii chorzy są niezdolni do pracy. Do oszacowania kosztów utraconej produktywności chorych z powodu napadów porfirii wykorzystano dane dotyczące średniej liczby napadów porfirii na miesiąc z badania *ENVISION* (Dane dostarczone przez Wnioskodawcę) w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu oraz liczę dni trwania napadu porfirii z badania *EXPLORE*. Im chory znajduje się w gorszym stanie zdrowia, tym więcej napadów porfirii doświadcza. W konsekwencji taki chory jest w mniejszym stopniu zdolny do pracy i jego koszty utraconej produktywności są wyższe niż w przypadku chorego z łagodniejszą postacią choroby. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę napadów porfirii na miesiąc, liczbę dni niezdolności do pracy z powodu napadów porfirii oraz część miesiąca wyrażoną w postaci odsetka, w czasie której chory jest niezdolny do pracy, w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu. Przyjęto, iż liczba dni w miesiącu wynosi 30,44.

Tabela 54.

Utracona produktywność chorych z powodu wystąpienia napadów porfirii w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu

[illegible]

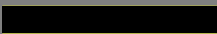
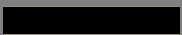
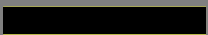
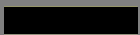
Ponadto przyjęto, iż występowanie chorób przewlekłych również stanowi przyczynę niezdolności do pracy chorych. Liczbę dni niezdolności do pracy chorych z powodu występowania chorób przewlekłych określono na podstawie danych z publikacji *Blyth 2003* oraz *Kessler 2001*. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Liczba dni niezdolności do pracy chorych z powodu występowania chorób przewlekłych

Rodzaj chorób przewlekłych	Liczba dni niezdolności do pracy z powodu występowania chorób przewlekłych	Źródło
Związane z bólem	2,7	<i>Blyth 2003</i>
Psychiczne	5,5	<i>Kessler 2001</i>
Neurologiczne	5,5	Przyjęto taką samą liczbę dni jak w przypadku psychicznych chorób przewlekłych

Celem oszacowania jaką część miesiąca stanowi liczba dni niezdolności do pracy z powodu występowania chorób przewlekłych, wartości z powyższej tabeli przemnożone zostały przez częstość występowania poszczególnych rodzajów chorób przewlekłych w podziale na uwzględnione w modelu stany zdrowia. Częstość występowania poszczególnych rodzajów chorób przewlekłych przedstawiono w rozdziale 6.4. Natomiast w poniższej tabeli przedstawiono część miesiąca, w czasie której chory jest niezdolny do pracy z powodu występowania chorób przewlekłych w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu.

Tabela 56.
Część miesiąca, w czasie której chory jest niezdolny do pracy z powodu występowania chorób przewlekłych w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu

Stan zdrowia	Część miesiąca, w czasie której chory jest niezdolny do pracy
	9%
	23%
	39%
	39%

Część miesiąca, w czasie której chory jest niezdolny do pracy z powodu napadów porfirii oraz występowania chorób przewlekłych zostały do siebie dodane (maksymalnie 100%) a następnie przemnożone przez średnie miesięczne wynagrodzenie netto w celu określenia kosztów utraconej produktywności na 1. chorego na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu.

W poniższej tabeli przedstawiono część miesiąca wyrażoną w postaci odsetka, w czasie której chory jest niezdolny do pracy z powodu napadów porfirii i występowania chorób przewlekłych oraz koszty utraconej produktywności na 1. chorego na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu.

Tabela 57.

Koszty utraconej produktywności na 1. chorego na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu (PLN)

Stan zdrowia	Część miesiąca, w czasie której chory jest niezdolny do pracy z powodu napadów porfirii i występowania chorób przewlekłych	Koszt utraconej produktywności na 1. chorego na cykl (PLN)

Koszty utraconej produktywności opiekunów chorych

Celem oszacowania części miesiąca, w czasie której opiekun jest niezdolny do pracy z powodu występowania u chorego napadów porfirii, wskazana liczba dni została przemnożona przez średnią liczbę napadów porfirii na miesiąc (badanie *ENVISION – Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*) w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58.

Utracona produktywność opiekunów z powodu wystąpienia u chorych napadów porfirii w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu

Stan zdrowia	Liczba napadów porfirii na miesiąc	Liczba dni niezdolności do pracy opiekunów z powodu napadów porfirii u chorych	Część miesiąca, w czasie której opiekun jest niezdolny do pracy
		0,00	0%
		0,62	2%
		2,96	10%
		8,99	30%

Część miesiąca, w czasie której opiekun jest niezdolny do pracy z powodu występowania u chorego chorób przewlekłych w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu oszacowana została w analogiczny sposób jak w przypadku kalkulacji części miesiąca, w czasie której chory jest niezdolny do pracy z powodu występowania chorób.

W poniższej tabeli przedstawiono część miesiąca wyrażoną w postaci odsetka, w czasie której opiekun jest niezdolny do pracy z powodu występowania u chorego napadów porfirii i chorób przewlekłych oraz koszty utraconej produktywności na 1. opiekuna chorego na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu.

Tabela 59.

Koszty utraconej produktywności na 1. opiekuna chorego na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu (PLN)

Stan zdrowia	Część miesiąca, w czasie której chory jest niezdolny do pracy z powodu napadów porfirii i występowania chorób przewlekłych	Koszt utraconej produktywności na 1. opiekuna chorego na cykl (PLN)
	5%	2 240,32
	14%	6 082,79
	33%	13 959,95
	52%	22 442,10

6.10. Koszty opieki paliatywnej

W analizie założono, iż chorzy w ramach leczenia paliatywnego otrzymywać będą opiekę terminalną związaną z zaawansowanym stanem choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej oraz hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*. Na podstawie publikacji *Ciałkowska-Rysz 2018* określono, że średni czas hospitalizacji chorego w opiece paliatywnej wynosi 13 dni. Przyjęto, że połowa chorych przebywa w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym (50% chorych) a pozostali w hospicjum domowym (50% chorych). Wycenę punktową świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym oraz hospicjum domowym oszacowano w oparciu o *Informator o umowach NFZ*, zgodnie z którym koszt *Świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym* wynosi 110,87 PLN za 1 punkt, natomiast koszt *Świadczeń w hospicjum domowym* wynosi 109,01 PLN za punkt. Szczegóły dotyczące wyceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego (PLN)

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Taryfa	Koszt produktu rozliczeniowego (osobodzień)	Średni koszt produktu rozliczeniowego (osobodzień)	Źródło
świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	1,08	117,73	457,44	Zarządzenie opieka paliatywna i hospicyjna, Informator o umowach NFZ
świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,19	797,15		

Uwzględniając liczbę dni hospitalizacji chorego oraz udział chorych przebywających w hospicjum domowym oraz oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym określono, iż łączny koszt opieki terminalnej wynosi 5 946,71 PLN.

6.11. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach.

Tabela 61.
Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztowa	GIW	BSC
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt porównywanych technologii medycznych	■	0,00
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)	■	0,00
Koszt podania leków (PLN)	1 148,66	0,00
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	8,24	2,86
■	5 022,04	5 022,04
■	17 803,95	17 803,95
■	25 438,52	25 438,52
■	25 438,52	25 438,52
■	■	■
■	■	■

Kategoria kosztowa	GIW	BSC
	8 101,42	8 101,42
	8 101,42	8 101,42
Jednorazowy koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)	598,26	0,00
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl – 1 rok terapii (PLN)	932,26	0,00
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl – 2 i kolejny rok terapii (PLN)	392,06	0,00
Jednorazowy koszt opieki paliatywnej (PLN)	5 946,71	5 946,71
Perspektywa wspólna		
Koszt porównywanych technologii medycznych		0,00
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)		0,00
Koszt podania leków (PLN)	1 148,66	0,00
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	8,24	2,86
	5 034,04	5 034,04
	17 826,90	17 826,90
	25 492,55	25 492,55
	25 492,55	25 492,55
	8 101,42	8 101,42
	8 101,42	8 101,42
Jednorazowy koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)	598,26	0,00
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl – 1 rok terapii (PLN)	932,26	0,00
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl – 2 i kolejny rok terapii (PLN)	392,06	0,00
Jednorazowy koszt opieki paliatywnej (PLN)	5 946,71	5 946,71

Tabela 62.

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

Kategoria kosztowa	GIW	BSC
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt porównywanych technologii medycznych		0,00
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)		0,00
Koszt podania leków (PLN)	1 148,66	0,00
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	8,24	2,86
	5 022,04	5 022,04
	17 803,95	17 803,95
	25 438,52	25 438,52
	25 438,52	25 438,52
	8 101,42	8 101,42
	8 101,42	8 101,42
Jednorazowy koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)	598,26	0,00
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl – 1 rok terapii (PLN)	932,26	0,00
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl – 2 i kolejny rok terapii (PLN)	392,06	0,00
Jednorazowy koszt opieki paliatywnej (PLN)	5 946,71	5 946,71
Perspektywa wspólna		
Koszt porównywanych technologii medycznych		0,00
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)		0,00
Koszt podania leków (PLN)	1 148,66	0,00
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	8,24	2,86
	5 034,04	5 034,04
	17 826,90	17 826,90
	25 492,55	25 492,55
	25 492,55	25 492,55

Kategoria kosztowa	GIW	BSC
	8 101,42	8 101,42
	8 101,42	8 101,42
Jednorazowy koszt kwalifikacji do programu lekowego (PLN)	598,26	0,00
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl – 1 rok terapii (PLN)	932,26	0,00
Koszt monitorowania w programie lekowym na cykl – 2 i kolejny rok terapii (PLN)	392,06	0,00
Jednorazowy koszt opieki paliatywnej (PLN)	5 946,71	5 946,71

7. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 63.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	min	0%	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości są regulowane przez Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
		max	5%		
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	min	0%	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości są regulowane przez Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
		max	5%		
Horyzont czasowy (lata)	58 (dożywni)	alter 1	40	Horyzont czasowy w analizie podstawowej został określony jako 58-letni - dożywni (do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat), arbitralnie testowano mniejsze wartości horyzontu czasowego	Założenie
		alter 2	30		
Próg opłacalności (PLN/QALY)	217 641	n/d		n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Liczba dni w roku	365,25	n/d		n/d	Założenie
Długość cyklu (liczba miesięcy)	6	n/d		n/d	Założenie
Wiek początkowy (lata)	41,64	min	37,90	W wariancie podstawowym uwzględniono średni wiek początkowy chorych z Europy biorących udział w badaniu ENVISION. W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy średniego początkowego wieku chorych.	Badanie ENVISION (NICE HST16)
		max	45,39		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek płci żeńskiej	85,71%	min	65,95%	W wariancie podstawowym uwzględniono odsetek płci żeńskiej wśród chorych z Europy biorących udział w badaniu <i>ENVISION</i> .	Badanie <i>ENVISION</i> (NICE HST16)
		max	97,55%	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy odsetka płci żeńskiej.	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Czas trwania napadu porfirii (liczba dni)	7,29	min	5,98	W analizie podstawowej liczbę dni trwania napadu porfirii określono na podstawie danych z badania <i>EXPLORE</i> .	Badanie <i>EXPLORE</i>
		max	8,60	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy liczby dni trwania napadu porfirii.	
Jakość życia populacji generalnej w wieku od 35 do 44 lat	0,967	n/d		n/d	<i>Golicki 2021</i>
Jakość życia populacji generalnej w wieku od 45 do 54 lat	0,935	n/d		n/d	<i>Golicki 2021</i>

[illegible]

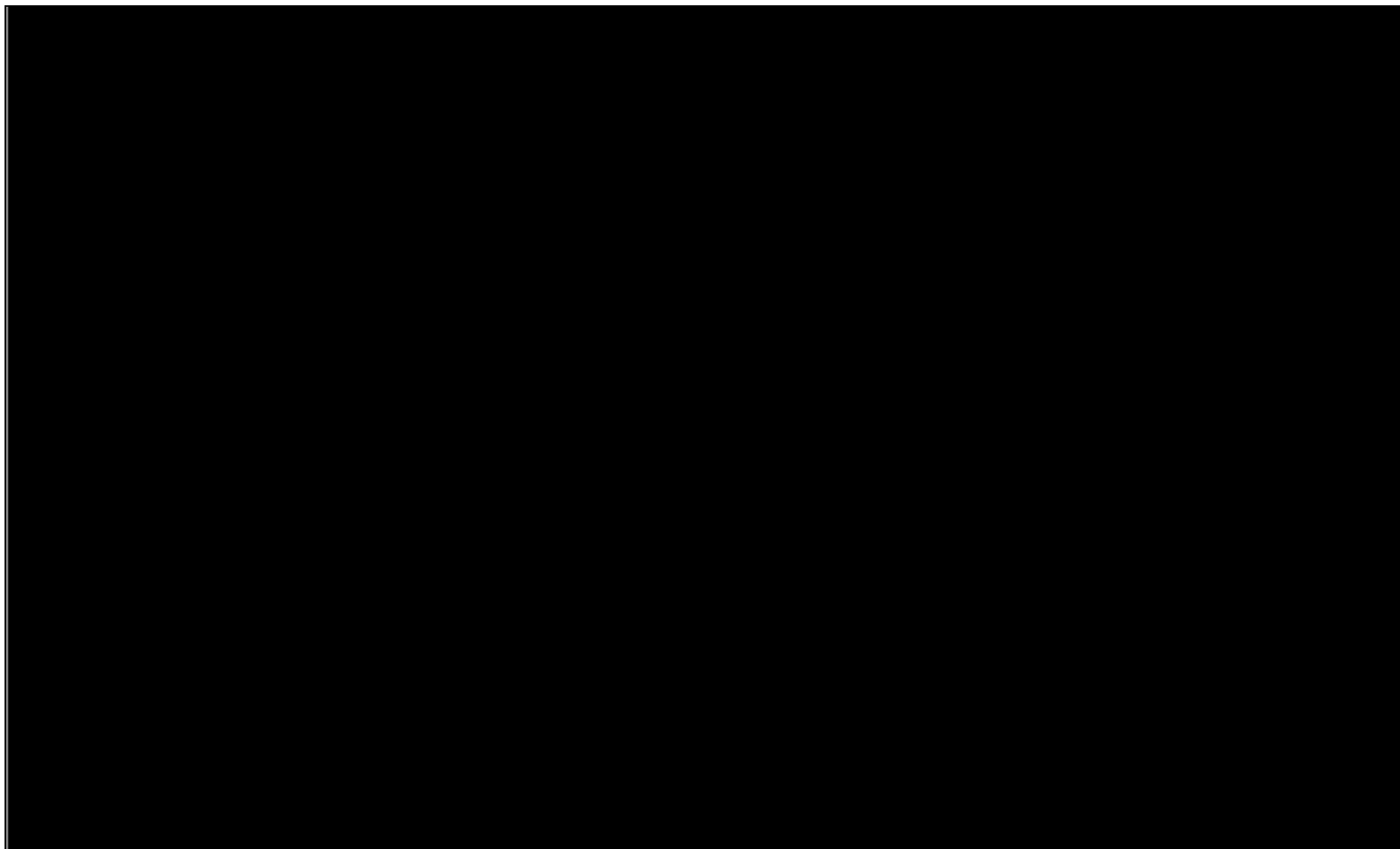
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
VAT	8%	n/d		n/d	Ustawa o refundacji
Koszt leczenia uzależnienia od opioidów na cykl – pers. NFZ/wspólna	9 879,78	min	7 943,34	W wariantie podstawowym koszt leczenia uzależnienia od opioidów na cykl oszacowano na podstawie Zarządzenia opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień i Informatora o umowach NFZ (koszt świadczeń) oraz danych Ośrodka Leczenia	Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień, Informator o umowach NFZ, Ośrodek Leczenia Uzależnień AURORA

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	11 816,21	<i>Uzależnień AURORA</i> (średnia liczba dni leczenia). W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy kosztu leczenia uzależnienia od opioidów na cykl.	
Koszt monitorowania na cykl – 1 rok terapii – pers. NFZ/wspólna (PLN)	932,26	min	749,54	W wariancie podstawowym koszt monitorowania na cykl 1 roku terapii oszacowano na podstawie <i>Zarządzenia programy lekowej i Informatora o umowach NFZ</i> (koszt świadczeń).	<i>Zarządzenie programy lekowej, Informator o umowach NFZ</i>
		max	1 114,98	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy kosztu monitorowania na cykl 1 roku terapii.	
Koszt monitorowania na cykl – 2 i kolejny rok terapii – pers. NFZ/wspólna (PLN)	392,06	min	315,21	W wariancie podstawowym koszt monitorowania na cykl od 2 roku terapii oszacowano na podstawie <i>Zarządzenia programy lekowej i Informatora o umowach NFZ</i> (koszt świadczeń).	<i>Zarządzenie programy lekowej, Informator o umowach NFZ</i>
		max	468,90	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy kosztu monitorowania na cykl od 2 roku terapii.	
Koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego – pers. NFZ/wspólna (PLN)	598,26	min	481,00	W wariancie podstawowym koszt kwalifikacji chorego do programu lekowego oszacowano na podstawie <i>Zarządzenia programy lekowej i Informatora o umowach NFZ</i> (koszt świadczeń).	<i>Zarządzenie programy lekowej, Informator o umowach NFZ</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	715,52	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy kosztu kwalifikacji chorego do programu lekowego.	
Jednorazowy koszt podania wnioskowanej technologii - pers. NFZ/wspólna (PLN)	191,44	min	153,92	W wariancie podstawowym jednorazowy koszt podania wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie <i>Zarządzenia programy lekowe i Informatora o umowach NFZ</i> (koszt świadczeń).	<i>Zarządzenie programy lekowe, Informator o umowach NFZ</i>
		max	228,91	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy jednorazowego kosztu podania wnioskowanej technologii.	
Jednorazowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego – pers. NFZ/wspólna (PLN)	131,77	min	105,94	W wariancie podstawowym jednorazowy koszt leczenia zdarzenia niepożądanego oszacowano na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> i <i>Informatora o umowach NFZ</i> (koszt świadczeń).	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Informator o umowach NFZ</i>
		max	157,60	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy jednorazowego kosztu leczenia zdarzenia niepożądanego.	
Jednorazowy koszt leczenia napadu porfirii – pers. NFZ/wspólna (PLN)	28 201,08	min	22 673,67	Szczegółowy opis wyceny uwzględnionego w wariancie podstawowym kosztu leczenia napadu porfirii przedstawiono w rozdziale 6.5.	Rozdział 6.5.
		max	33 728,50	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy jednorazowego kosztu leczenia napadu porfirii.	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Dzienny koszt hospitalizacji – pers. NFZ/wspólna (PLN)	585,44	alter	857,38	W wariancie podstawowym dzienny koszt hospitalizacji oszacowano na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> i <i>Informatora o umowach NFZ</i> (wycena grupy JGP K28F) oraz liczby dni trwania napadu porfirii. W wariancie alternatywnym testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie dziennego kosztu hospitalizacji oszacowanego w oparciu o wycenę grupy JGP G18 oraz liczbę dni trwania napadu porfirii.	<i>Zarządzenie leczenie szpitalne, Informator o umowach NFZ</i>
Jednorazowy koszt opieki paliatywnej – pers. NFZ/wspólna (PLN)	5 946,71	min	4 781,16	W wariancie podstawowym jednorazowy koszt opieki paliatywnej oszacowano na podstawie <i>Zarządzenia opieka paliatywna</i> i <i>Informatora o umowach NFZ</i> (koszt świadczeń) oraz publikacji <i>Ciałkowska-Rysz 2018</i> (średni liczba dni opieki paliatywnej).	<i>Zarządzenie opieka paliatywna, Informator o umowach NFZ, Ciałkowska-Rysz 2018</i>
		max	7 112,27	W wariancie minimalnym i maksymalnym analizy wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie odpowiednio dolnej i górnej granicy jednorazowego kosztu opieki paliatywnej.	
Parametry analizy scenariuszy nieopisane powyżej					
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter 1	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
		alter 2	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru



Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Obniżka użyteczności opiekunów chorych	Nieuwzględniona	alter	Uwzględniona	W analizie podstawowej nie uwzględniono obniżki użyteczności opiekunów chorych. W analizie scenariuszy testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie obniżki użyteczności opiekunów chorych.	Założenie
Koszty utraconej produktywności	Nieuwzględnione	alter	Uwzględnione	W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztów utraconej produktywności. W analizie scenariuszy testowano jak na wyniki analizy wpływa uwzględnienie kosztów utraconej produktywności.	Założenie

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Koszty w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	Technologia wnioskowana bez RSS	Technologia wnioskowana z RSS	BSC
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)			
Koszty leczenia chorób przewlekłych (PLN)			
Koszty leczenia napadów porfirii (PLN)			
Koszty leczenia uzależnienia od opioidów (PLN)			
Koszty związane z finansowaniem giwosyranu w ramach programu lekowego (PLN)			
Koszty opieki paliatywnej (PLN)			
QALY			

Tabela 65.

Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	Technologia wnioskowana bez RSS	Technologia wnioskowana z RSS	BSC
Całkowity koszt różniący (PLN)			
Koszt technologii wnioskowanej (PLN)			
Koszt podania leków (PLN)			
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)			
Koszty leczenia chorób przewlekłych (PLN)			
Koszty leczenia napadów porfirii (PLN)			
Koszty leczenia uzależnienia od opioidów (PLN)			
Koszty związane z finansowaniem giwosyranu w ramach programu lekowego (PLN)			

Kategoria	Technologia wnioskowana bez RSS	Technologia wnioskowana z RSS	BSC
Koszty opieki paliatywnej (PLN)			
QALY			

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

Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 66.

Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy płatnika publicznego

Kategoria	Technologia wnioskowana vs BSC	Technologia wnioskowana vs BSC
	bez RSS	z RSS
Koszt inkrementalny technologii wnioskowanej vs komparator (PLN)		
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		
ICUR (PLN/QALY)	832 043,19	
Progowa CZN netto za opak. leku Givlaari® (PLN)		

Tabela 67.

Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej

Kategoria	Technologia wnioskowana vs BSC	Technologia wnioskowana vs BSC
	bez RSS	z RSS
Koszt inkrementalny technologii wnioskowanej vs komparator (PLN)		
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		
ICUR (PLN/QALY)	831 910,91	
Progowa CZN netto za opak. leku Givlaari® (PLN)		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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

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

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

W tabelach (Tabela 68. - Tabela 71.) przedstawiono również podsumowanie kosztów i konsekwencji związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. Zakres zmienności został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów oraz zmiany długości horyzontu czasowego analizy³).

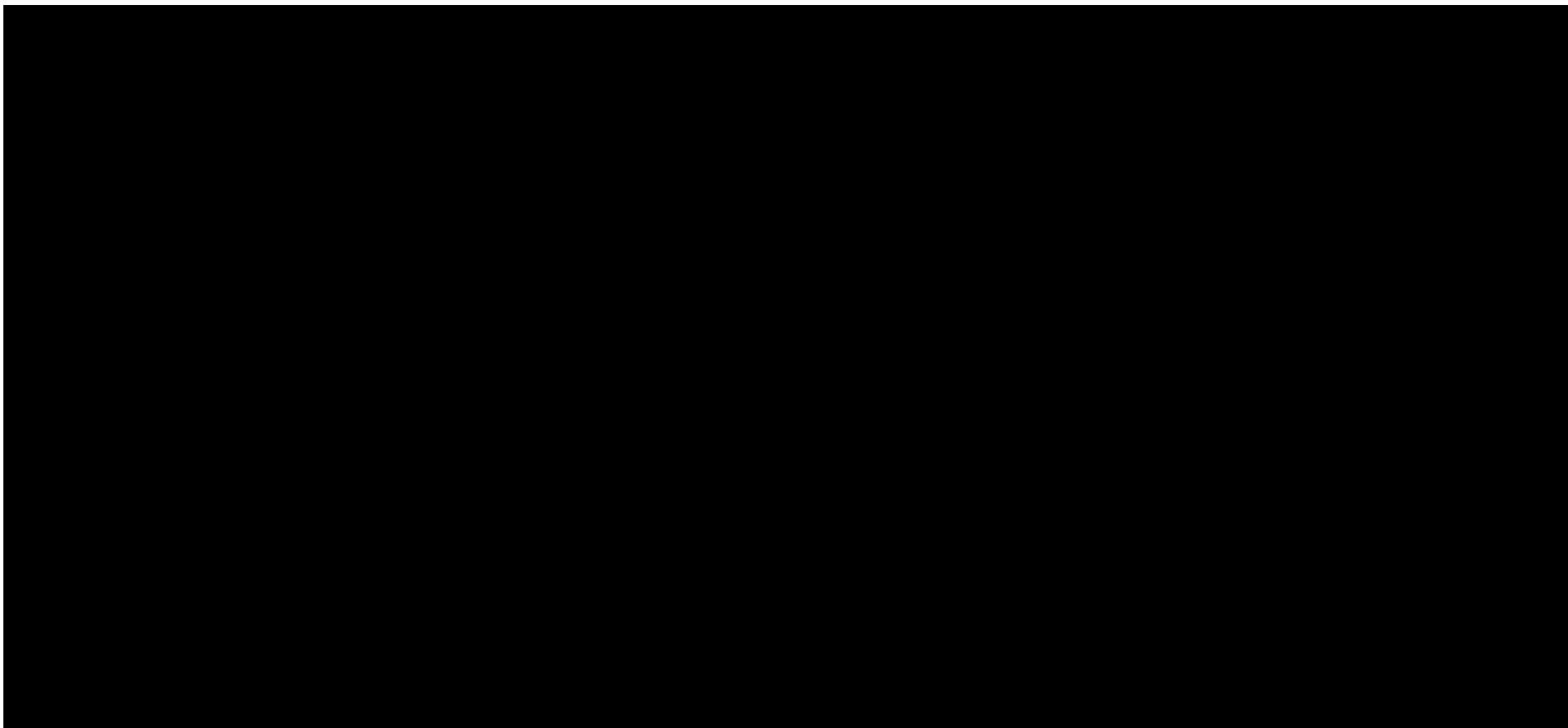
9.1. Analiza wartości skrajnych i scenariuszy

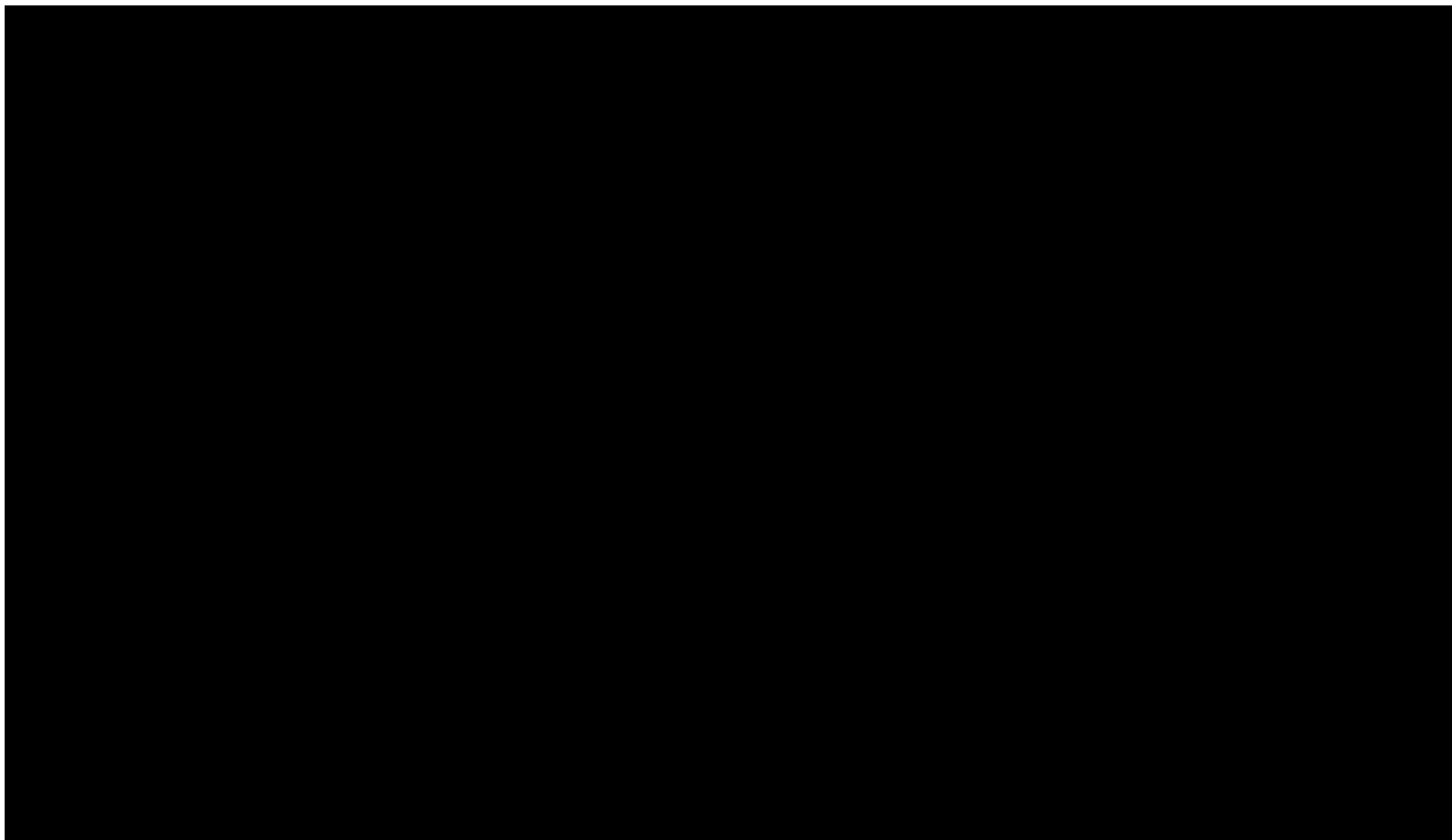
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości i analizy scenariuszy, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

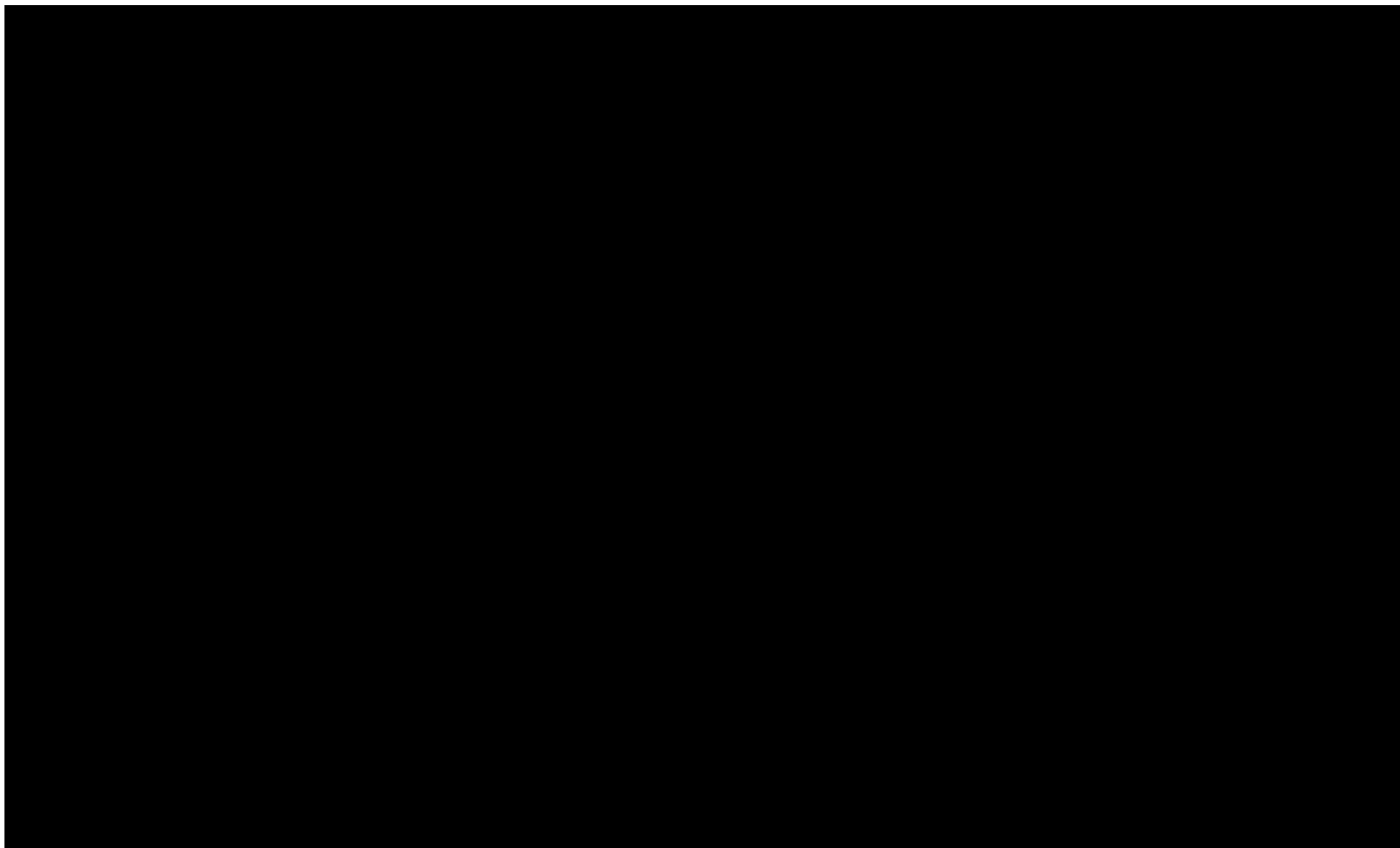
³ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie niepewności oszacowania wyników w praktyce

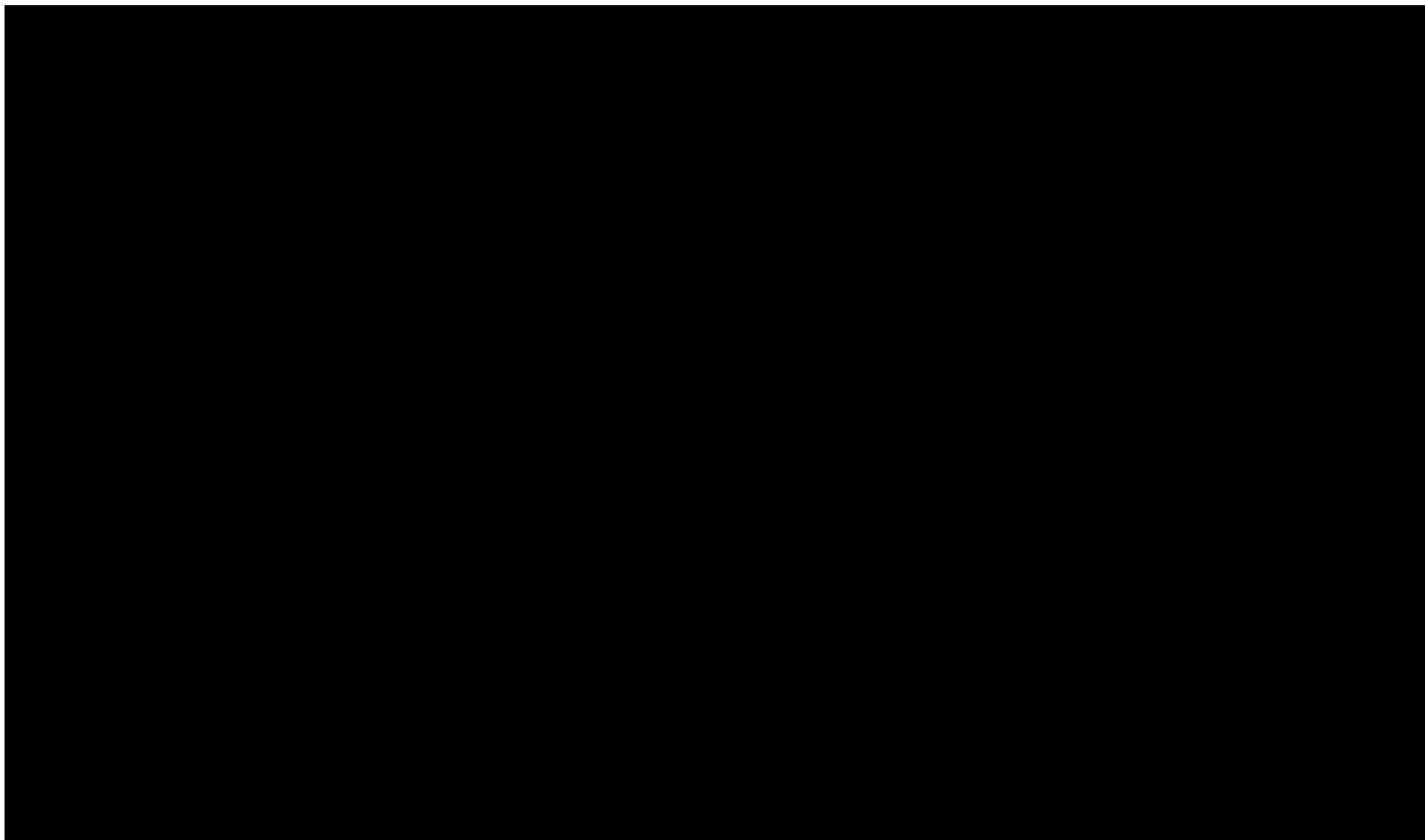
Tabela 68.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania GIW vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego







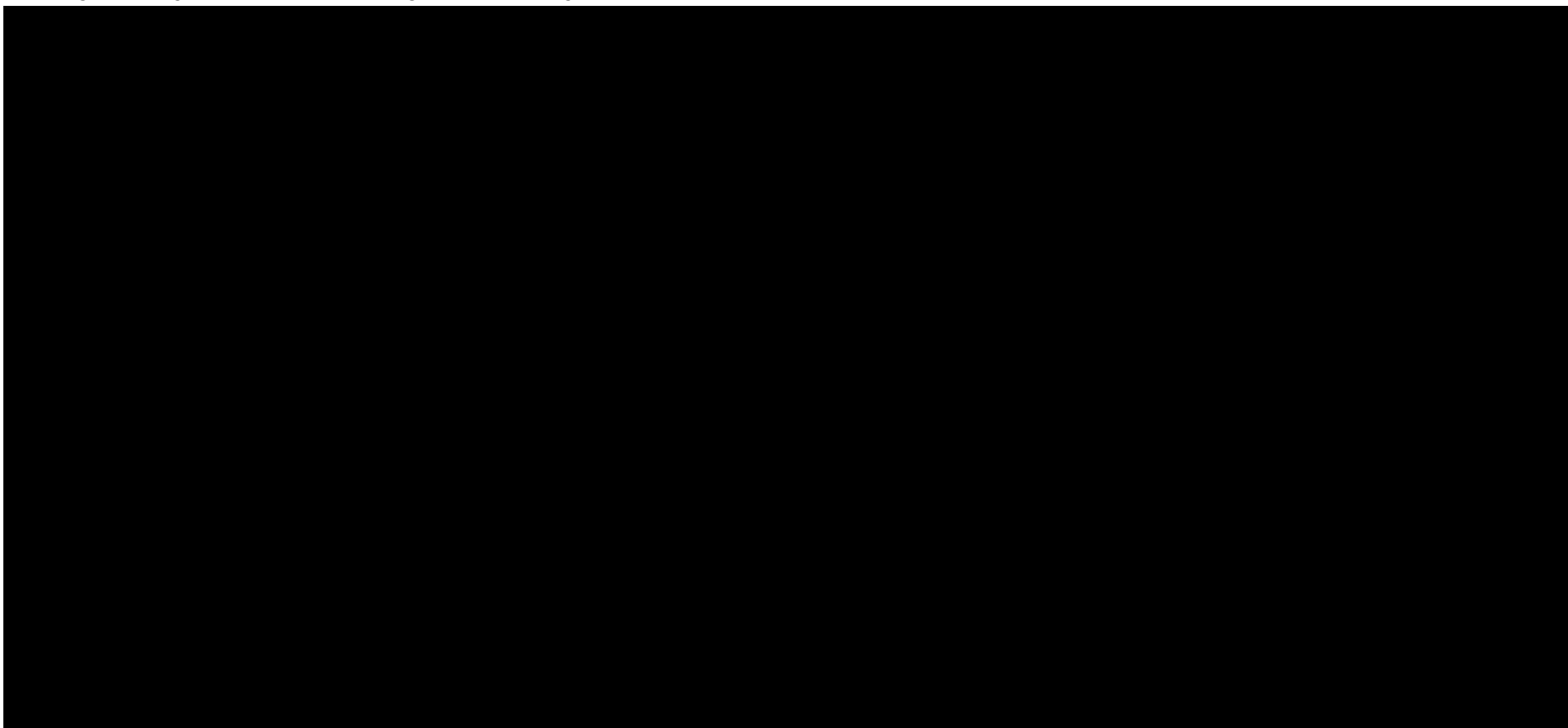


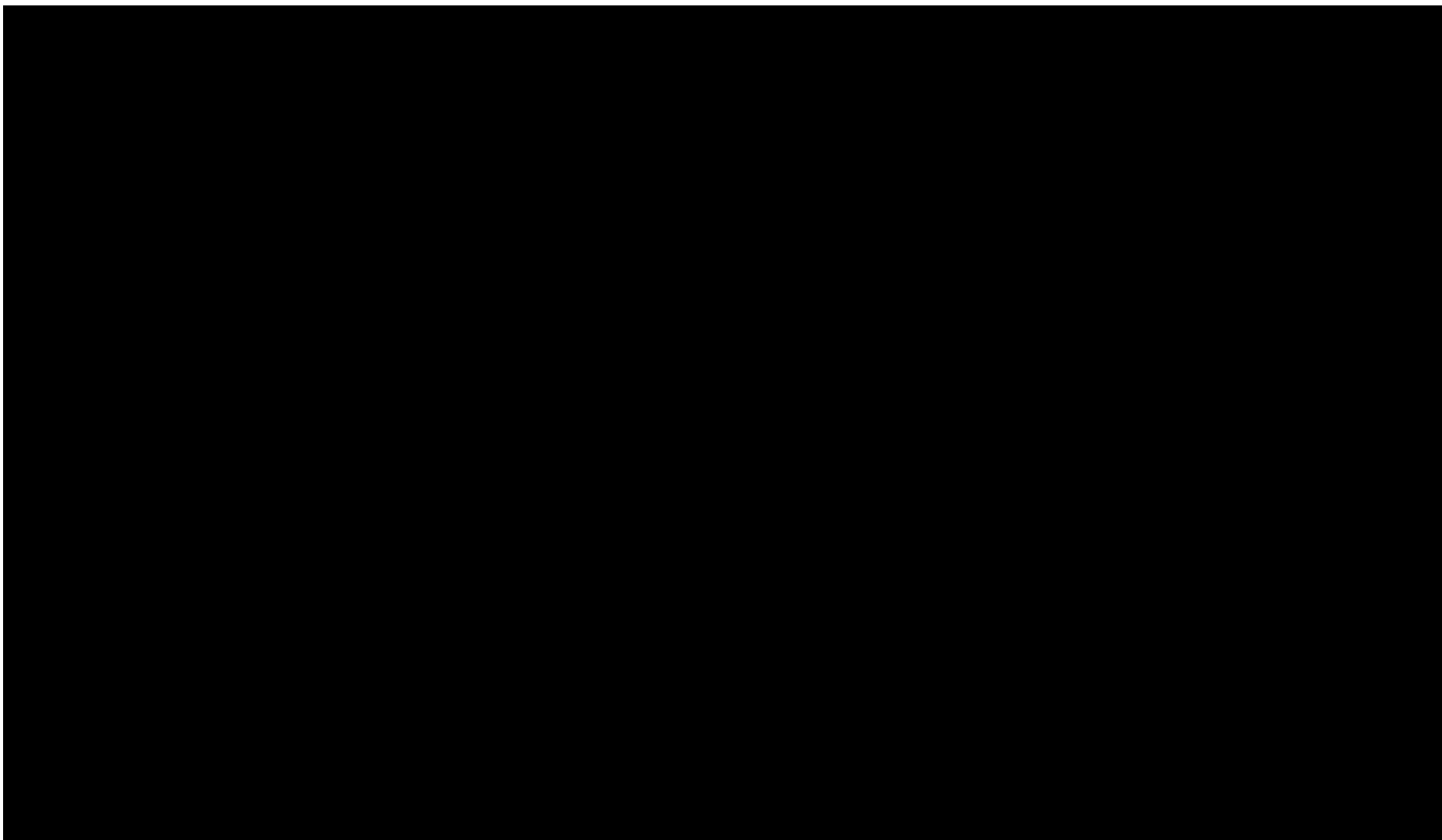
Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania GIW vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

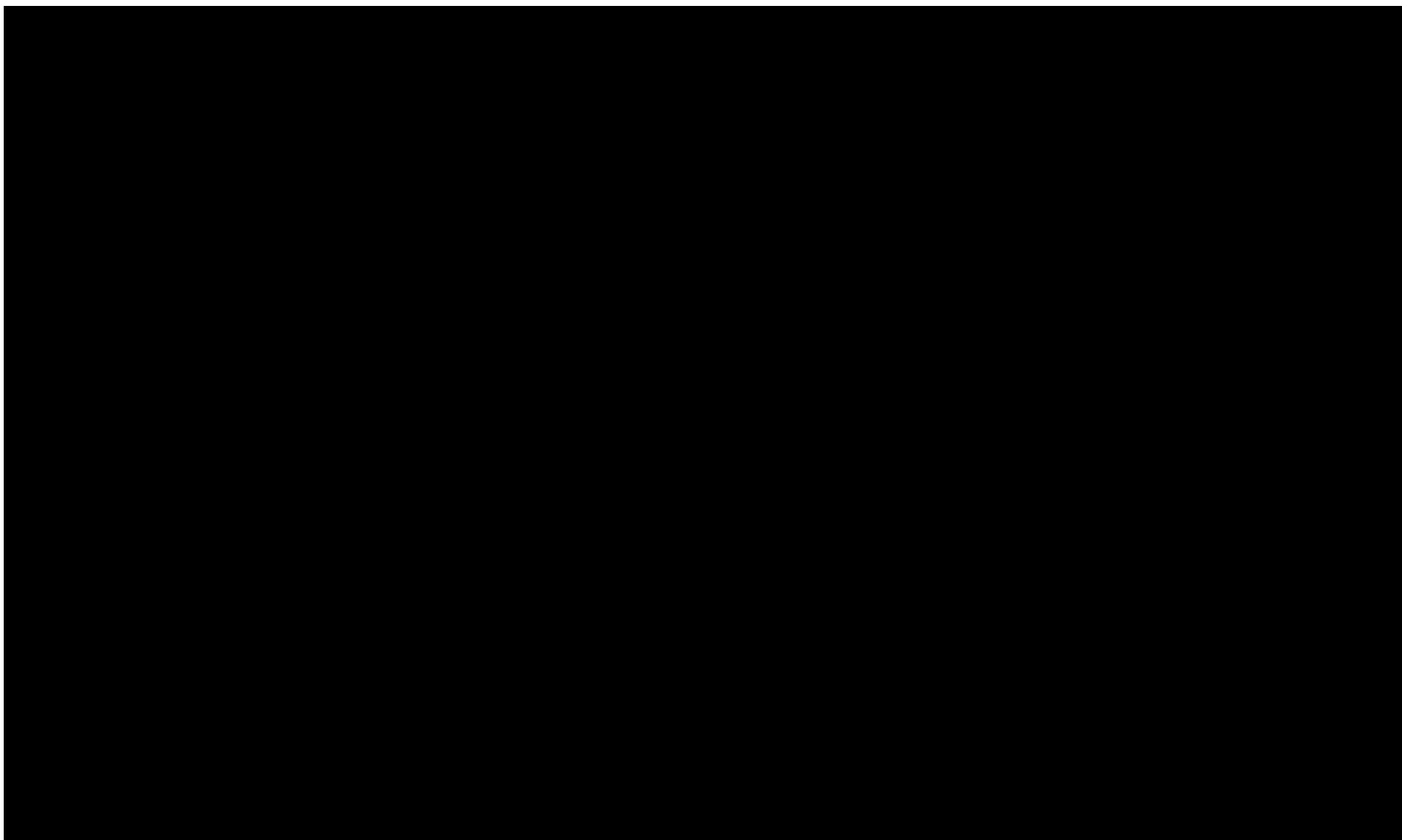
										ICUR (PLN/QALY)	
										832 043,19	
										90 224,44	
										1 019 439,07	
										883 778,84	
										1 048 739,76	
										1 027 529,01	

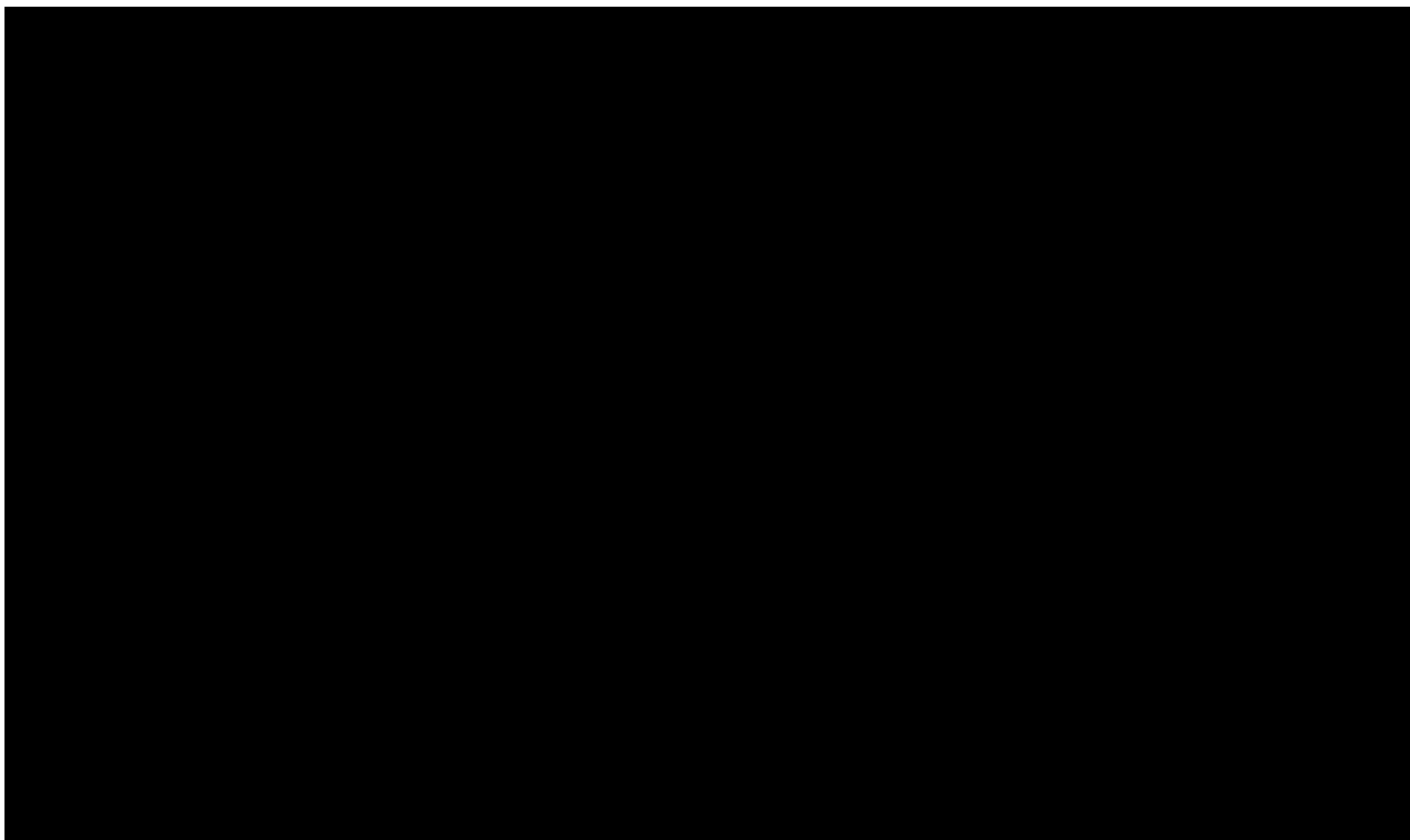
Tabela 70.

Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania GIW vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej









Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania GIW vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

ICUR (PLN/QALY)	
	831 910,91
	90 057,86
	1 019 277,00
	883 645,40
	1 048 603,84
	1 027 395,37

10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

Tabela 72.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu
Początkowy rozkład kohorty chorych		
[REDACTED]	Dirichleta	Alfa (wektor)
[REDACTED]	Dirichleta	
[REDACTED]	Dirichleta	
[REDACTED]	Gamma	Alfa i Beta
Roczna liczba napadów porfirii w stanie		
[REDACTED]	Gamma	Alfa i Beta
[REDACTED]	Gamma	
[REDACTED]	Gamma	
[REDACTED]	Gamma	Alfa i Beta
[REDACTED]	Gamma	
[REDACTED]	Gamma	
[REDACTED]	Gamma	
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na cykl		
Astenia (ramię interwencji)	Gamma	Alfa i Beta

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu
Podwyższone stężenie lipazy (ramię komparatora)	Gamma	
Przeciążenie żelazem (ramię interwencji)	Gamma	
Ból głowy (ramię interwencji)	Gamma	
Obniżka użyteczności wynikająca z wystąpienia napadu porfirii	Normalny	Średnia i Odchylenie standardowe
Czas trwania napadu porfirii (liczba dni)	Gamma	Alfa i Beta
Obniżka użyteczności wynikająca z występowania chorób przewlekłych w stanie zdrowia		
	Normalny	Średnia i Odchylenie standardowe
	Normalny	
	Normalny	
	Normalny	
Koszt podania wnioskowanej technologii	Gamma	Alfa i Beta
Czas trwania terapii giwosyranem		
	Normalny	Średnia i Odchylenie standardowe
Koszt leczenia chorób przewlekłych na cykl		
	Gamma	Alfa i Beta
	Gamma	
	Gamma	
	Gamma	
Koszt leczenia napadu porfirii	Gamma	Alfa i Beta
Koszt leczenia uzależnienia od opioidów na cykl	Gamma	
	Beta	Alfa i Beta
	Beta	
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych		
Koszt leczenia astenii	Gamma	Alfa i Beta
Koszt leczenia podwyższonego stężenia lipazy	Gamma	
Koszt leczenia przeciążenia żelazem	Gamma	

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu
Koszt leczenia bólu głowy	Gamma	
Koszt opieki paliatywnej	Gamma	Alfa i Beta
Koszty związane z finansowaniem givosyranu w ramach programu lekowego		
Koszt monitorowania na cykl – 1 rok terapii	Gamma	Alfa i Beta
Koszt monitorowania na cykl – 2 i kolejny rok terapii	Gamma	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Gamma	

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Gamma, Beta oraz Normalnego. Parametrami rozkładu Gamma i Beta są: alfa i beta. Rozkład beta pozwala określić niepewność dla zmiennych, które przyjmują wartości w ograniczonym przedziale. Z kolei rozkład Gamma pozwala określić niepewność dla zmiennych, które przyjmują wartości w przedziale dodatnich liczb rzeczywistych. W przypadku rozkładu Normalnego wykorzystano twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia oraz odchylenie standardowe. Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu Dirichleta. Parametrem tego rozkładu jest alfa (wektor). O wyborze danego rozkładu zdecydowała charakterystyka testowanych zmiennych.

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

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wersji z RSS i bez RSS przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 73.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie z RSS – pers. płatnika publicznego

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			

Tabela 74.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie z RSS – pers. wspólna

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			

Tabela 75.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie bez RSS – pers. płatnika publicznego

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej	832 043,19		
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			

Tabela 76.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie bez RSS – pers. wspólna

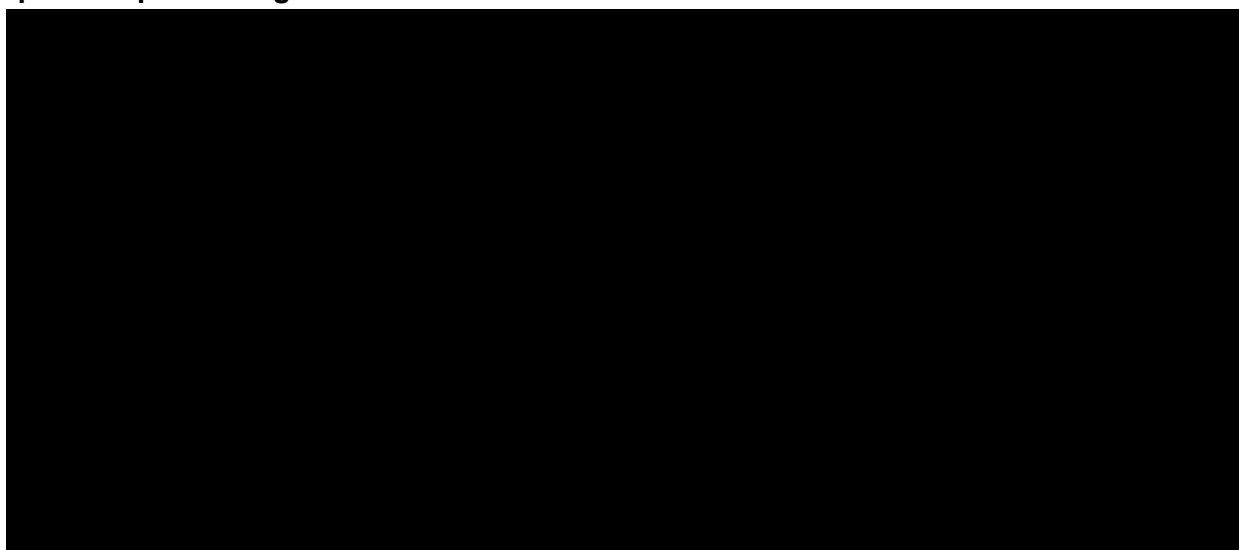
Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej	831 910,91		
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			

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

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

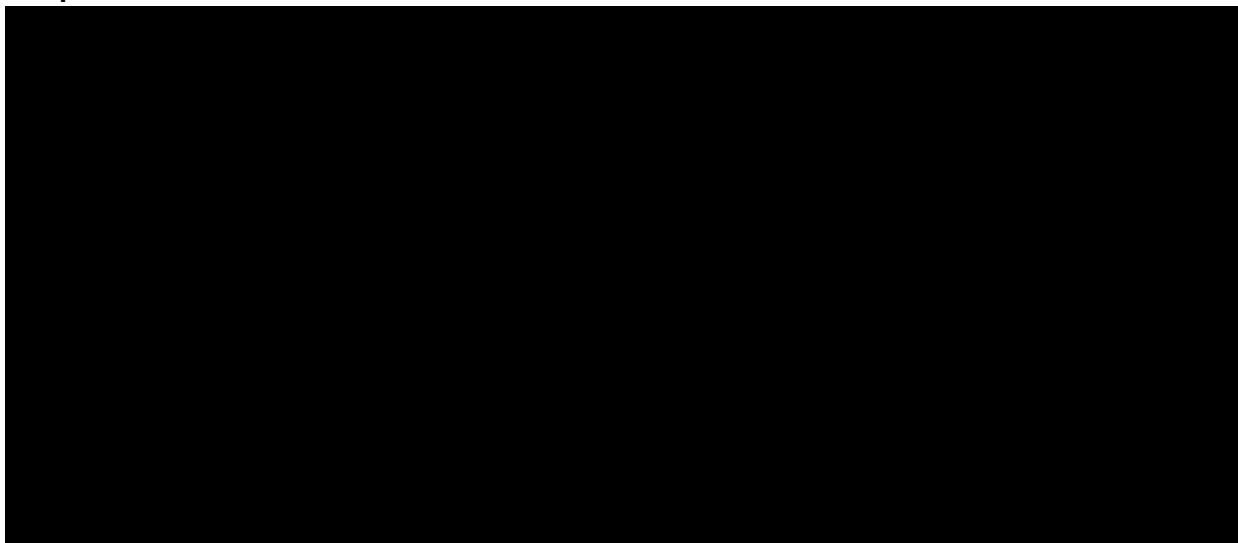


Rysunek 10.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS, pers. płatnika publicznego



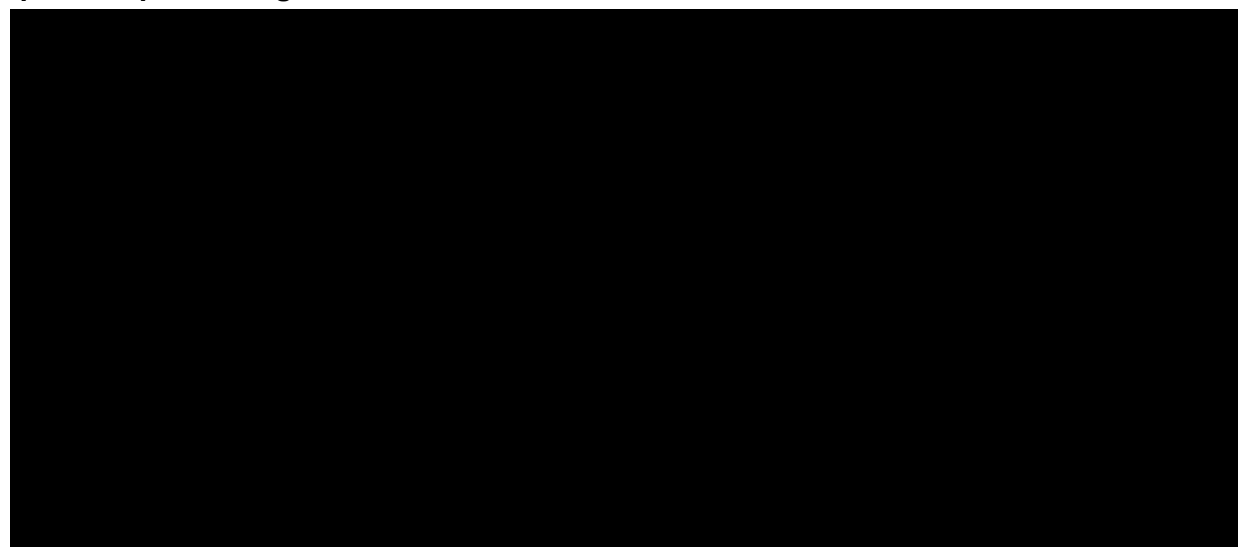
Rysunek 11.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS, pers. wspólna



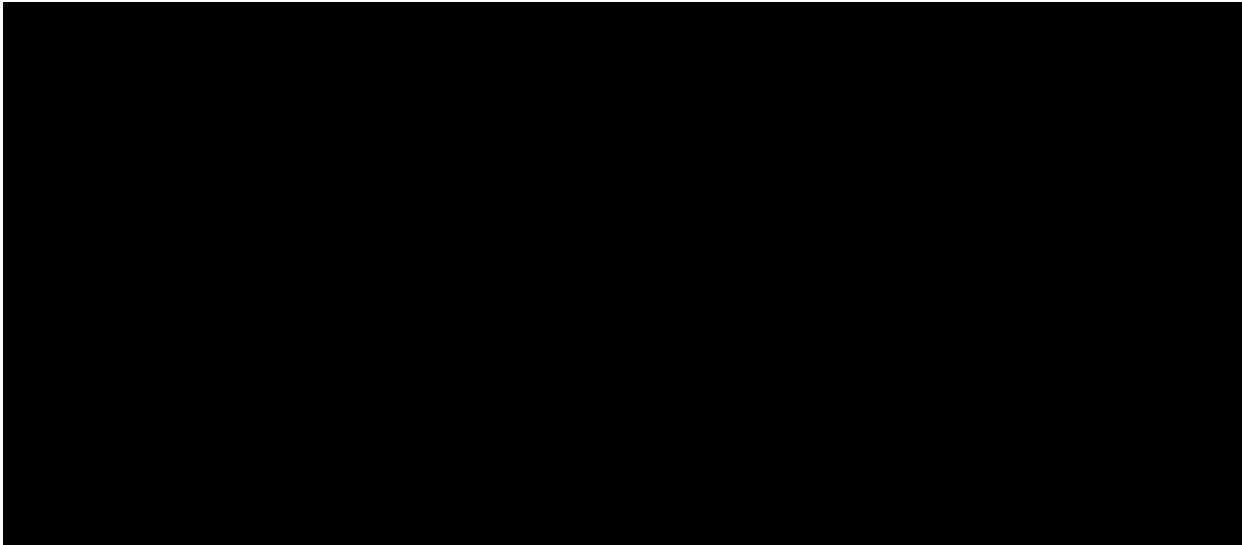
Rysunek 12.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS, pers. płatnika publicznego

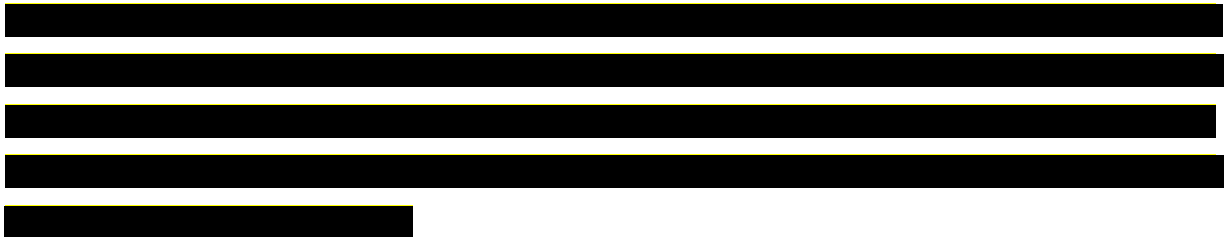


Rysunek 13.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS, pers. wspólna

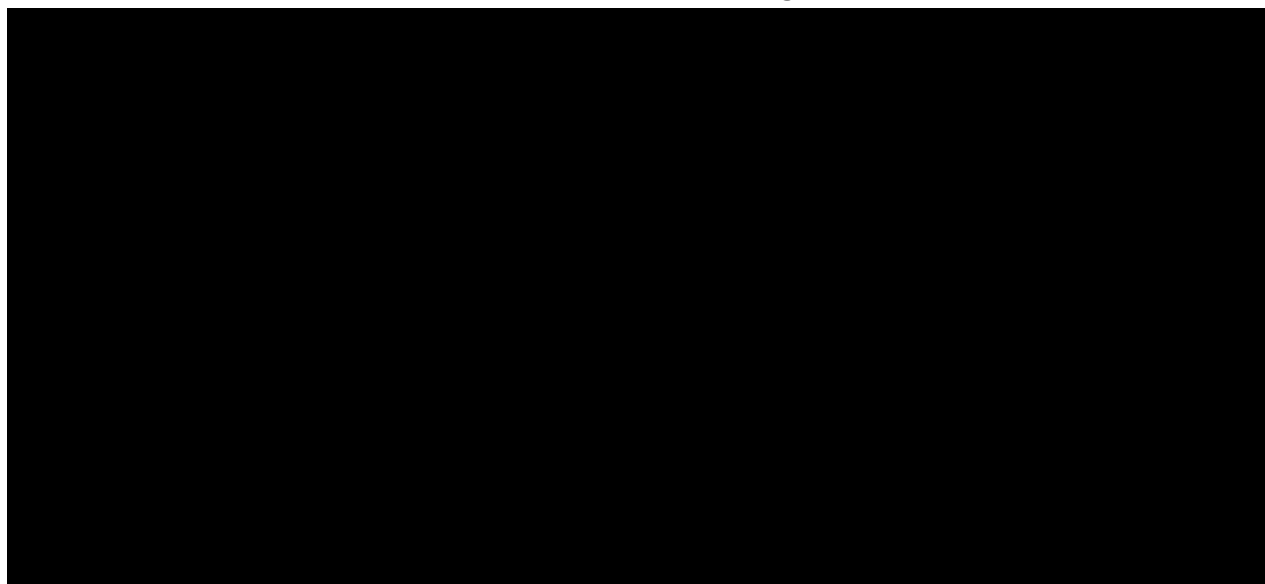


Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej w wariancie z RSS oraz w wariancie bez RSS.



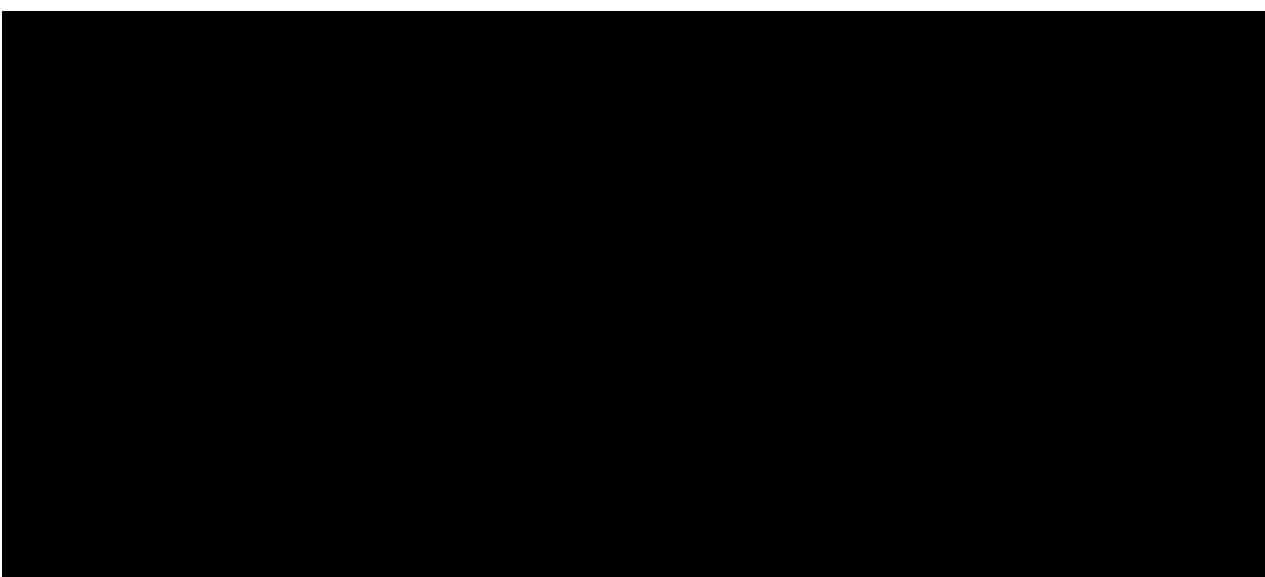
Rysunek 14.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS, pers. płatnika publicznego



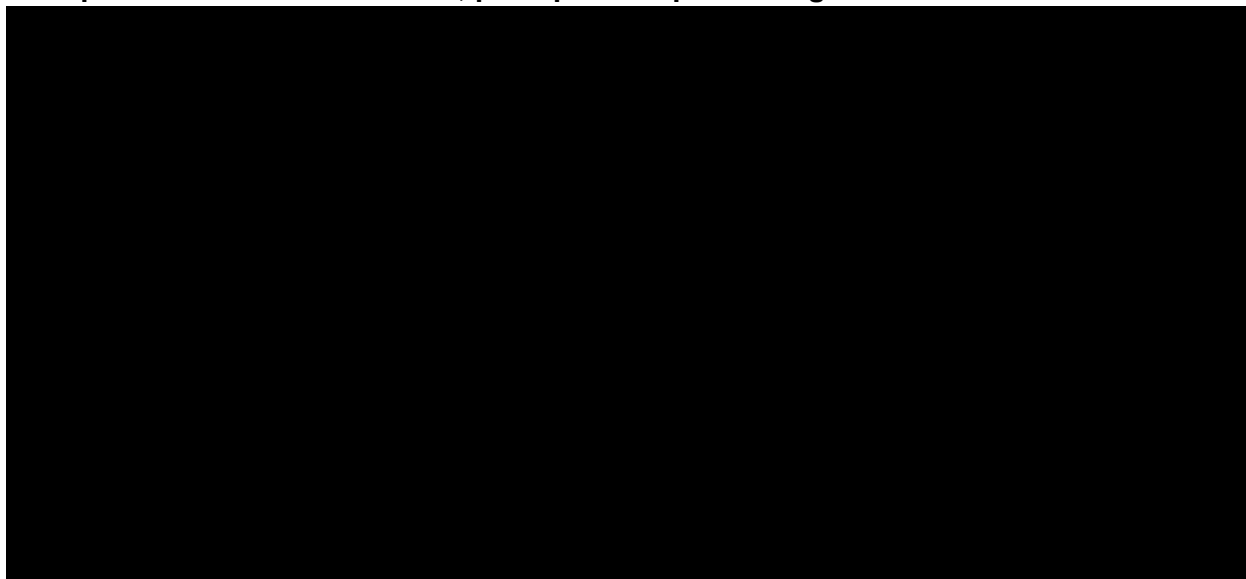
Rysunek 15.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS, pers. wspólna



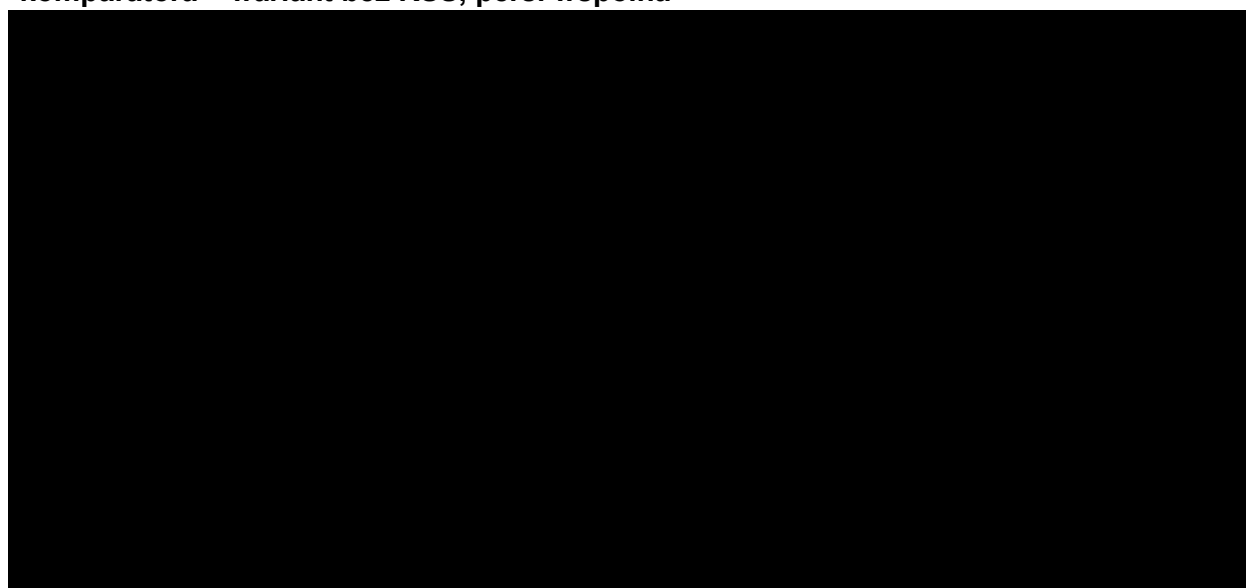
Rysunek 16.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS, pers. płatnika publicznego



Rysunek 17.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS, pers. wspólna



- czy wartości odsetków w stanie Zgon, dla interwencji oraz komparatora rosną w czasie.

W ramach walidacji wszystkie rozpatrywane równania i założenia zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 3 analizy ekonomiczne [Sehgal 2024, NICE HST16, Massachi 2020], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano liczne podobieństwa w stosunku do publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku. Dotyczyły one: dawkowania giwosyranu (Sehgal 2024, NICE HST16, Massachi 2020),

Pozostałe podobieństwa dotyczą odniesienia niniejszej analizy do raportu NICE HST16, obejmowały one: dożywotni horyzont czasowy analizy, stopę dyskonta wyników zdrowotnych, zastosowaną technikę analityczną, długość cyklu modelowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dla porównywanych ramion na podstawie danych z badania ENVISION, początkowy wiek chorych w modelu, odsetek płci żeńskiej, liczbę dni trwania napadu porfirii, brak naliczania kosztu leku i kosztu podania w ramieniu komparatora, odsetek chorych uzależnionych od opioidów, przyjęcie założenia, iż napady porfirii nie są śmiertelne, uwzględnienie śmiertelności w populacji generalnej skorygowanej o HR wynoszący 1,3,

uwzględnienie takich samych zdarzeń niepożądanych i częstości ich występowania, uwzględnienie kosztów leków, kosztów podania leków, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów leczenia chorób przewlekłych, kosztów napadów porfirii, kosztów uzależnienia od opioidów oraz kosztów opieki paliatywnej,

Rozbieżności w niniejszej analizie względem publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku obejmowały: brak dyskontowania kosztów (*Sehgal 2024, Massachi 2020*), co wynika z faktu, iż w publikacjach tych przedstawiono koszty roczne, które nie wymagają dyskontowania, stopę dyskonta kosztów (*NICE HST16*), co wynika z różnic w zapisach wytycznych Agencji Technologii Medycznych w różnych krajach, koszt za jedno opakowanie leku Givlaari® (*Sehgal 2024, NICE HST16, Massachi 2020*), co wynika z odmiennej polityki cenowej producenta leku w różnych krajach, brak uwzględnienia kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego (*Sehgal 2024, NICE HST16, Massachi 2020*), co wynika ze specyfiki i odmienności polskiego systemu refundacyjnego względem innych krajów, brak uwzględnienia kosztów utraconej produktywności (*Sehgal 2024, NICE HST16, Massachi 2020*), niemniej jednak w niniejszej analizie jest to kategoria kosztowa uwzględniona wyłącznie w analizie wrażliwości, [REDACTED]

Odnaleziona analiza ekonomiczna, w której techniką analityczną była analiza kosztów użyteczności (*NICE HST16*) potwierdza zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym, przyjęcie cyklu w modelu wynoszącego 6 miesięcy. Ponadto waliduje ona [REDACTED]

[REDACTED] wykorzystanie danych z badania klinicznego *ENVISION* (w tym punktów końcowych do modelowania) oraz potwierdza prawidłowość przyjętych założeń i poprawność generowanych wyników.

11.3. Walidacja zewnętrzna

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

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność porównywanych interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze

dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji. W związku z powyższym należy uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.

12. Ograniczenia

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

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, odsetek płci żeńskiej) dla chorych na podstawie badania *ENVISION* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a najlepszym leczeniem wspomagającym oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności.

Konserwatywnie w ramieniu komparatora dla odpowiednich stanów zdrowia przyjęto takie same wartości użyteczności jak w ramieniu interwencji.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu przepisania i podania leków, kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztu leczenia chorób przewlekłych, kosztu leczenia napadu porfirii, kosztu leczenia uzależnienia od opioidów, kosztu kwalifikacji chorych do programu lekowego, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, kosztu utraconej produktywności (analiza wrażliwości), kosztu opieki paliatywnej.

W ramieniu komparatora (najlepsze leczenie wspomagające, BSC) konserwatywnie nie naliczano kosztu leku ani kosztu podania.

Wycenę poszczególnych zdarzeń niepożądanych przyjęto na podstawie świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i uwzględnieniem wyceny punktowej wynosi 131,77 PLN.

W niniejszej analizie założono, iż koszt podania wnioskowanej technologii będzie rozliczany w ramach świadczenia: *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu.*

Przyjęto, iż koszt monitorowania leczenia chorych stosujących giwosyran rozliczany będzie w ramach świadczeń: *Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – 1 rok terapii oraz Diagnostyka w programie leczenia chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat – 2 i kolejny rok terapii.* Z kolei w przypadku kwalifikacji chorych do programu lekowego założono, iż koszt ten będzie rozliczany w ramach świadczenia: *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności.*

W ramach kosztu opieki paliatywnej przyjęto, że połowa chorych przebywa w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym (50% chorych) a pozostali w hospicjum domowym (50% chorych).

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach istniejącej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Givlaari®. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 6 miesięcy, tj. 182,625 dni.

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

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

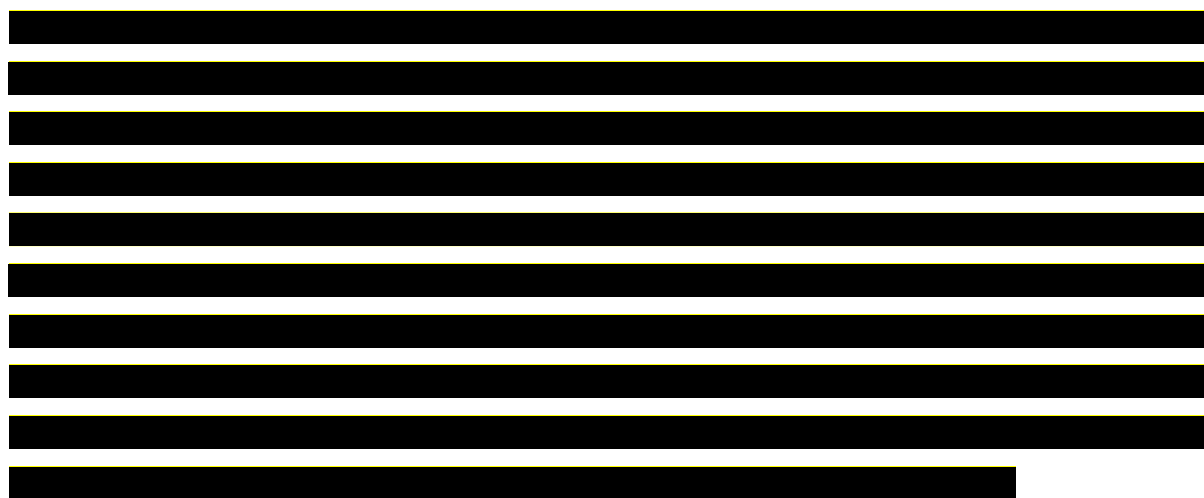
Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania Givlaari® względem najlepszego leczenia wspomagającego w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat chorych na ostrą porfirię wątrobową. Wykorzystano technikę analityczną użyteczności kosztów (CUA), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Wnioskodawcę umowy podziału ryzyka. Koszty pozostałych leków oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz *Baz leków*.

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



Ostra porfiria wątrobową charakteryzuje się potencjalnie ciężkimi i zagrażającymi życiu atakami nerwowo-trzewnymi, a niektórzy chorzy doświadczają przewlekłych objawów między atakami, które negatywnie wpływają na codzienne funkcjonowanie i jakość życia związaną ze zdrowiem [EXPLORE (Gouya 2020), Besur 2014, Szlendak 2016, Balwani 2017].

Brak odpowiednich opcji leczenia w celu zmniejszenia częstości ataków prowadzi do dużego wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej i naraża chorych na ryzyko zdarzeń potencjalnie zagrażających życiu [Szlendak 2016, Rudnick 2018]. Ponadto, ostra porfiria wątrobowa ma negatywny wpływ na chorych w okresie ich najlepszej wydajności w pracy, ograniczając przy tym ich samowystarczalność i perspektywy zatrudnienia [Bronish 2019].

Warto zaznaczyć, że ze względu na przewlekły przebieg choroby, chorzy muszą być przygotowani na możliwość nagłych epizodów jej zaostrzenia, które nie tylko znacząco utrudniają codzienne funkcjonowanie, lecz także mogą prowadzić do trwałych uszkodzeń narządów. Do najczęstszych powikłań w przebiegu AHP należą bóle oraz niedowłady kończyn, często wymagające szybkiego rozpoczęcia rehabilitacji. Niekiedy chorzy zmuszeni są do zmiany miejsca zamieszkania, by znajdować się bliżej ośrodka specjalistycznego, w którym są leczeni [Wasilewski 2024].

Giwosyran jest odpowiedzią na potrzebę dostępu chorych do skutecznej terapii w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej, zmniejszającej częstość ostrych ataków i korzystnie wpływającej na poprawę w zakresie innych uciążliwych objawów choroby. Jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną w Polsce, stosowaną w profilaktyce leczenia ataków AHP. Przed wprowadzeniem giwosyranu do praktyki klinicznej opcje postępowania w przypadku leczenia ostrej porfirii wątrobowej koncentrowały się na eliminowaniu czynników wyzwalających ataki, leczeniu przewlekłego bólu przy zastosowaniu najlepszego leczenia wspomagającego oraz stosowaniu terapii ratunkowej w przypadku wystąpienia ataku (tj. m.in. stosowania heminy). Miało to na celu przyspieszenie ustępowania objawów i skrócenie czasu hospitalizacji spowodowanej leczeniem ataku [Anderson 2019, Balwani 2017].

W 2017 roku giwosyran otrzymał od FDA status terapii przełomowej w profilaktyce ostrych ataków u chorych na AHP [FDA Grant 2017]. Status ten nadawany jest substancjom, które leczą poważną lub zagrażającą życiu chorobę lub zaburzenie oraz są poparte wstępnymi dowodami klinicznymi na temat uzyskiwania przez chorych znacznej poprawy w stosunku do obecnego leczenia [FDA Grant 2017]. Giwosyran został zatwierdzony przez FDA w dniu 20 listopada 2019 r. do leczenia osób dorosłych na AHP. Od tego czasu uzyskał pozytywną opinię CHMP, a następnie został zarejestrowany w leczeniu AHP u chorych w wieku ≥ 12 lat przez EMA, uzyskując dodatkowo status leku sierocego w marcu 2020 r. [EMA EPAR 2020].

Należy podkreślić, iż giwosyran został pozytywnie oceniony przez AOTMiT przy tworzeniu pierwszej listy leków o wysokim poziomie innowacyjności i został umieszczony na pierwszej liście leków o wysokim poziomie innowacyjności [TLI 2021]. Giwosyran był pierwszą terapią

refundowaną przez Ministerstwo Zdrowia w ramach Funduszu Medycznego. Został objęty refundacją od 1 stycznia 2022 roku u chorych z ostrą porfirią wątrobową [*Wykaz leków refundowanych 2022*].

Giwosyran podawany raz w miesiącu w dawce 2,5 mg/kg mc. istotnie i konsekwentnie zmniejsza stężenie ALA i PBG, będące czynnikami związanymi z objawami AHP. Powoduje to klinicznie istotne zmniejszenie średniego rocznego wskaźnika ataków wymagających hospitalizacji, pilnych wizyt lekarskich i dożylnego podawania heminy w porównaniu z brakiem leczenia. Zbiórce dane dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że ogólny profil bezpieczeństwa i tolerancji giwosyranu u chorych na AHP jest akceptowalny [*Sardh 2019, Balwani 2020, Bonkovsky 2019, Vassiliou 2019*].

Konkludując należy oczekiwać, że odnowienie decyzji refundacyjnej dla leku Givlaari® przyczyni się do utrzymania poprawy diagnostyki i leczenia chorób rzadkich w Polsce, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych*).

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatora w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.2. W przeglądzie odnaleziono 3 publikacje: *Sehgal 2024*, *NICE HST16*, *Massachi 2020*.

W publikacji *Sehgal 2024* przedstawiono porównanie kosztu stosowania giwosyranu z kosztem profilaktyki heminą u chorych na ostrą przerywaną porfirię wątrobową. W analizie przyjęto masę ciała chorego wynoszącą 70 kg, dawkowanie giwosyranu podawanego podskórnie wynoszące 2,5 mg/kc mc. na miesiąc oraz dawkowanie heminy podawanej dożylnie wynoszące 4 mg/kc mc. dwa razy w tygodniu. Uwzględniona cena za jedno opakowanie leku Givlaari® zawierające 189 mg giwosyranu to 43 577,00 USD (162 463,77 PLN⁴). W publikacji wskazano, iż miesięczny koszt stosowania giwosyranu wynosi 40 349,00 USD (150 429,14 PLN), a roczny koszt wynosi 484 188,00 USD (1 805 149,70 PLN). Z kolei roczny koszt stosowania heminy wynosi 889 075,00 USD (3 314 649,42 PLN). W publikacji *Sehgal 2024* wskazano, iż koszt leczenia giwosyranem jest niższy od kosztu profilaktyki heminą.

W raporcie *NICE HST16* dokonano oceny użyteczności kosztowej stosowania giwosyranu względem najlepszego leczenia wspomagającego w populacji chorych na ostrą porfirię wątrobową. Wykonano model ekonomiczny w dożywotnim horyzoncie czasowym, w którym uwzględniono następujące stany zdrowia: Bezobjawowa AHP, Objawowa AHP, Nawracająca AHP, Ciężka AHP oraz Zgon. W analizie uwzględniono stopę dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych wynoszącą 3,5%. W modelu przyjęto długość cyklu wynoszącą 6 miesięcy. Do modelowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia dla porównywanych ramion użyto danych z badania *ENVISION*. Koszt opakowania leku Givlaari® wyniósł 41 884,43 GBP (211 474,49 PLN⁵). W analizie na jedno podanie leku Givlaari® naliczano koszt całego opakowania zakładając, iż niewykorzystane pozostałości produktu leczniczego nie mogą zostać ponownie użyte. W ramieniu komparatora nie naliczano kosztu leku ani kosztu podania.

⁴ biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 02.06.2025 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,7282 PLN

⁵ biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 02.06.2025 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,0490 PLN

W analizie opisanej w raporcie *NICE HST16* uwzględniono początkowy rozkład chorych wynoszący 27% w stanie: Objawowa AHP, 63% w stanie: Nawracająca AHP oraz 10% w stanie: Ciężka AHP, początkowy wiek chorych wynoszący 41,64 lat, odsetek płci żeńskiej wynoszący 85,7%, liczbę dni trwania napadu porfirii wynoszącą 7,29 dni, odsetek chorych uzależnionych od opioidów w stanie: Nawracająca AHP i Ciężka AHP wynoszący 82%. W modelu przyjęto, iż napady porfirii nie są śmiertelne i uwzględniono śmiertelność chorych na podstawie śmiertelności w brytyjskiej populacji generalnej, skorygowanej o HR wynoszący 1,3. Ponadto w modelu przyjęto konserwatywne założenie, iż częstość występowania chorób przewlekłych w stanie: Ciężka AHP jest taka sama jak w stanie: Nawracająca AHP. Uwzględniono następujące zdarzenia niepożądane: astenia, podwyższone stężenie lipazy, przeciążenie żelazem oraz ból głowy. Do oszacowania użyteczności kosztowej w analizie opisanej w raporcie *NICE HST16* uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia chorób przewlekłych, koszty napadów porfirii, koszty uzależnienia od opioidów oraz koszty opieki paliatywnej. Przyjęto czas ekstrapolacji skuteczności leczenia w ramieniu interwencji wynoszący 5 lat, natomiast w ramieniu komparatora 6 miesięcy (1 cykl). Zdyskontowana liczba lat życia w ramieniu giwosyranu oraz najlepszego leczenia wspomagającego wyniosła 21,33. Zdyskontowana liczba lat życia skorygowanych jakością w ramieniu interwencji wyniosła 13,37 a w ramieniu komparatora 4,05. Inkrementalna liczba lat życia skorygowanych jakością wyniosła 9,32 na korzyść giwosyranu. W raporcie *NICE HST16* wyniki dotyczące całkowitego kosztu różniącego w ramieniu interwencji i komparatora oraz wynik ICUR zostały zaczerpnięte.

W publikacji *Massachi 2020* przedstawiono porównanie rocznego kosztu stosowania giwosyranu z rocznym kosztem terapii heminą u chorych na ostrą porfirię przerywaną. Wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych oraz dla 3 subpopulacji: chorzy z jednym napadem porfirii w ciągu roku, chorzy z więcej niż jednym napadem porfirii w ciągu roku oraz chorzy stosujący profilaktykę heminą. W analizie przyjęto dawkowanie giwosyranu podawanego podskórnie wynoszące 2,5 mg/kg mc. na miesiąc oraz liczbę wstrzyknięć giwosyranu wynoszącą 12 na rok. Uwzględniona cena za jedną fiolkę giwosyranu to 39 000,00 USD (145 399,80 PLN), natomiast za jedną fiolkę heminy 7 902,12 USD (29 460,68 PLN). Szczegółowe wyniki analizy z publikacji *Massachi 2020* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Wyniki analizy z publikacji *Massachi* 2020

Populacja	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	Roczny koszt stosowania giwosyranu	Roczny koszt stosowania heminy	Wynik inkrementalny
Wszyscy chorzy na ostrą porfirię przerywaną (N=490)	616 911,00 USD (2 299 967,59 PLN)	134 798,00 USD (502 553,90 PLN)	482 113,00 USD (1 797 413,69 PLN)
Chorzy z jednym napadem porfirii w ciągu roku (N=238)	592 908,00 USD (2 210 479,61 PLN)	47 689,00 USD (177 794,13 PLN)	545 219,00 USD (2 032 685,48 PLN)
Chorzy z więcej niż jednym napadem porfirii w ciągu roku (N=189)	627 756,00 USD (2 340 399,92 PLN)	168 390,00 USD (627 791,60 PLN)	459 366,00 USD (1 712 608,32 PLN)
Chorzy stosujący profilaktykę heminą (N=63)	675 051,00 USD (2 516 725,14 PLN)	363 101,00 USD (1 353 713,15 PLN)	311 950,00 USD (1 163 011,99 PLN)

W publikacji *Massachi 2020* wskazano, iż roczny koszt terapii heminą jest niższy od kosztu leczenia givosyranem.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości wraz z analizą scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników.

[illegible]

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli i młodzież w wieku od 12 lat chorzy na ostrą porfirię wątrobową;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 78.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	80 772
#2	("acute hepatic porphyria" OR "hepatic porphyria" OR "porphyrias" OR "porphyria" OR "AHP")	15 771
#3	#1 AND #2	32

Data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2025

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

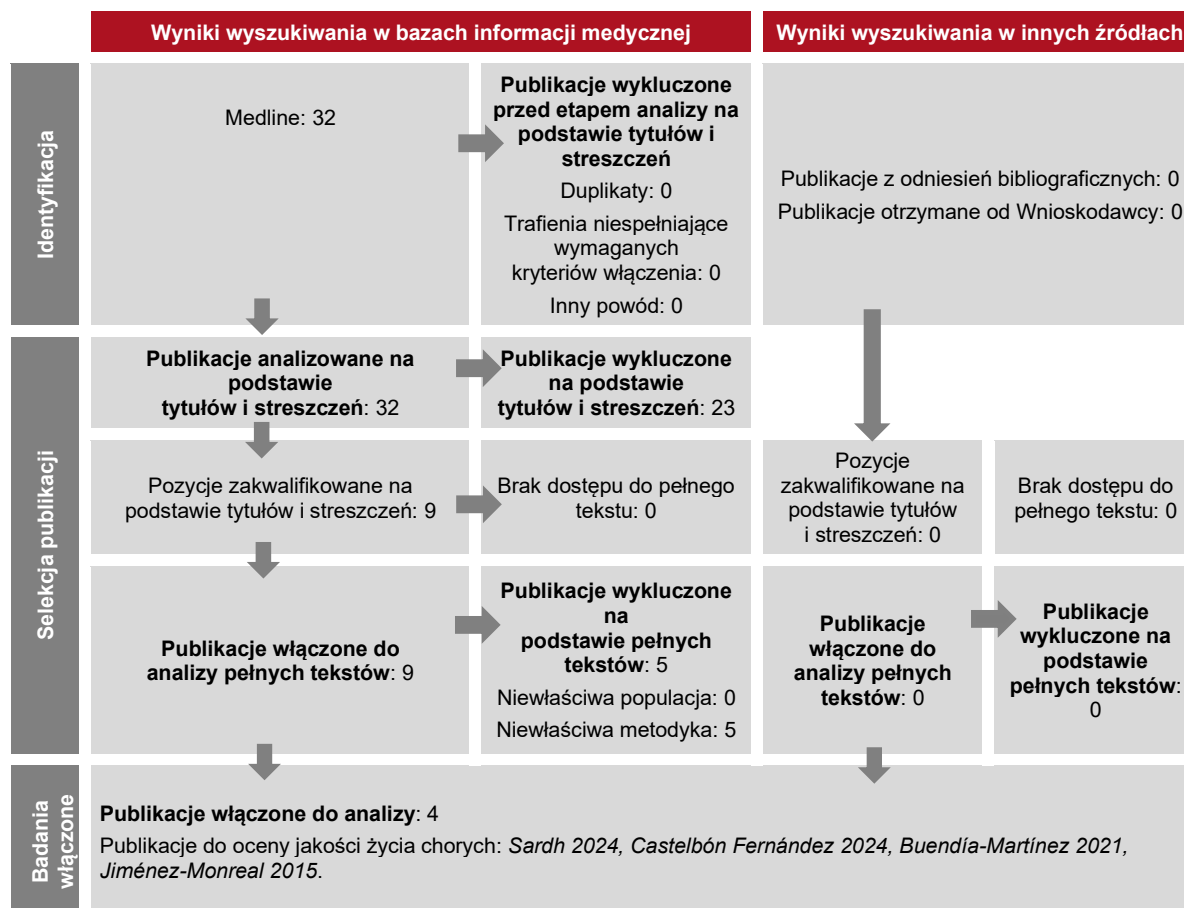
15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 18.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 32 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 9 publikacji. Po przeprowadzeniu analizy pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 4 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Sardh 2024*, *Castelbón Fernández 2024*, *Buendía-Martínez 2021*, *Jiménez-Monreal 2015*.

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

Tabela 79.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
<i>Sardh 2024</i>	EQ-5D-5L	Chorzy na ostrą porfirię przerywaną w pierwszej fazie badania stosujący givosyran i placebo	0,81	± 0,11	16
		Chorzy na ostrą porfirię przerywaną w 48. miesiącu badania stosujący givosyran	0,88	± 0,11	14
<i>Castelbón Fernández 2024</i>	EQ-5D-5L	Chorzy na ostrą porfirię wątrobową	0,751	± 0,24	28
<i>Buendía-Martínez 2021</i>	EQ-5D-5L	Chorzy na sporadyczną ostrą porfirię przerywaną (mniej niż 4 napady porfirii na rok)	0,809	± 0,16	27
		Chorzy na utajoną ostrą porfirię przerywaną	0,926	± 0,14	28
		Populacja generalna w wieku od 18 do 24 lat (Hiszpania)	0,983	± 0,07	b.d.

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
		Populacja generalna w wieku od 25 do 34 lat (Hiszpania)	0,977	± 0,07	b.d.
		Populacja generalna w wieku od 35 do 44 lat (Hiszpania)	0,957	± 0,11	b.d.
		Populacja generalna w wieku od 45 do 54 lat (Hiszpania)	0,934	± 0,14	b.d.
		Populacja generalna w wieku od 55 do 64 lat (Hiszpania)	0,904	± 0,17	b.d.
		Populacja generalna w wieku od 65 do 74 lat (Hiszpania)	0,870	± 0,20	b.d.
		Populacja generalna w wieku od 75 do 84 lat (Hiszpania)	0,785	± 0,24	b.d.
		Chorzy na sporadyczną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 25 do 34 lat	0,880	± 0,10	4
		Chorzy na sporadyczną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 35 do 44 lat	0,808	± 0,13	11
		Chorzy na sporadyczną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 45 do 54 lat	0,940	± 0,05	3
		Chorzy na sporadyczną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 55 do 64 lat	0,743	± 0,15	6

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
		Chorzy na sporadyczną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 65 do 74 lat	0,846	± 0,09	2
		Chorzy na sporadyczną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 75 do 84 lat	0,342	n/d	1
		Chorzy na utajoną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 18 do 24 lat	1,00	± 0,00	5
		Chorzy na utajoną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 25 do 34 lat	0,970	± 0,05	6
		Chorzy na utajoną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 35 do 44 lat	0,943	± 0,08	5
		Chorzy na utajoną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 45 do 54 lat	0,971	± 0,06	5
		Chorzy na utajoną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 55 do 64 lat	0,796	± 0,25	4
		Chorzy na utajoną ostrą porfirię przerywaną w wieku od 65 do 74 lat	0,811	± 0,22	3
Jiménez-Monreal 2015	EQ-5D	Chorzy na ostrą porfirię przerywaną (grupa badana)	0,77	± 0,05	16

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
		Uczestnicy badania z populacji generalnej (grupa kontrolna)	0,79	± 0,04	16

Ze względu na konstrukcję dostosowanego do warunków polskiej praktyki klinicznej modelu Markowa otrzymanego od Wnioskodawcy wystąpił brak możliwości przyporządkowania wartości jakości życia z publikacji *Sardh 2024*, *Castelbón Fernández 2024* oraz *Jiménez-Monreal 2015*, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia chorych do stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. W publikacji *Buendía-Martínez 2021* przedstawiono wartości użyteczności z hiszpańskiej populacji generalnej. Z racji dostępności wartości użyteczności w polskiej populacji generalnej (*Golicki 2021*) odstąpiono od wykorzystania danych z Hiszpanii. Ponadto w publikacji *Buendía-Martínez 2021* zaprezentowano jakość życia chorych na sporadyczną ostrą porfirię przerywaną oraz utajoną ostrą porfirię przerywaną w podziale na grupy wiekowe. Niemniej jednak nie było możliwości przyporządkowania tych danych do stanów zdrowia uwzględnionych w modelu. Tym samym, odstąpiono od wykorzystania wartości użyteczności przedstawionych w powyższej tabeli.

Wartości użyteczności uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono i szczegółowo opisano w rozdziale 5.3.

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** dorośli i młodzież w wieku od 12 lat chorzy na ostrą porfirię wątrobową;
- **interwencja:** givosyran (GIW);
- **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 80.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 953 388	133 362
#2	(givosiran OR givlaari OR "ALN-AS1" OR "ALN AS1" OR ALNAS1 OR "WHO 10280" OR WHO10280 OR ROV204583W)	133	45
#3	#1 AND #2	9	3

Data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2025

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 81.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Givlaari	1
2	givosiran	1

Data ostatniego wyszukiwania: 27.05.2025

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

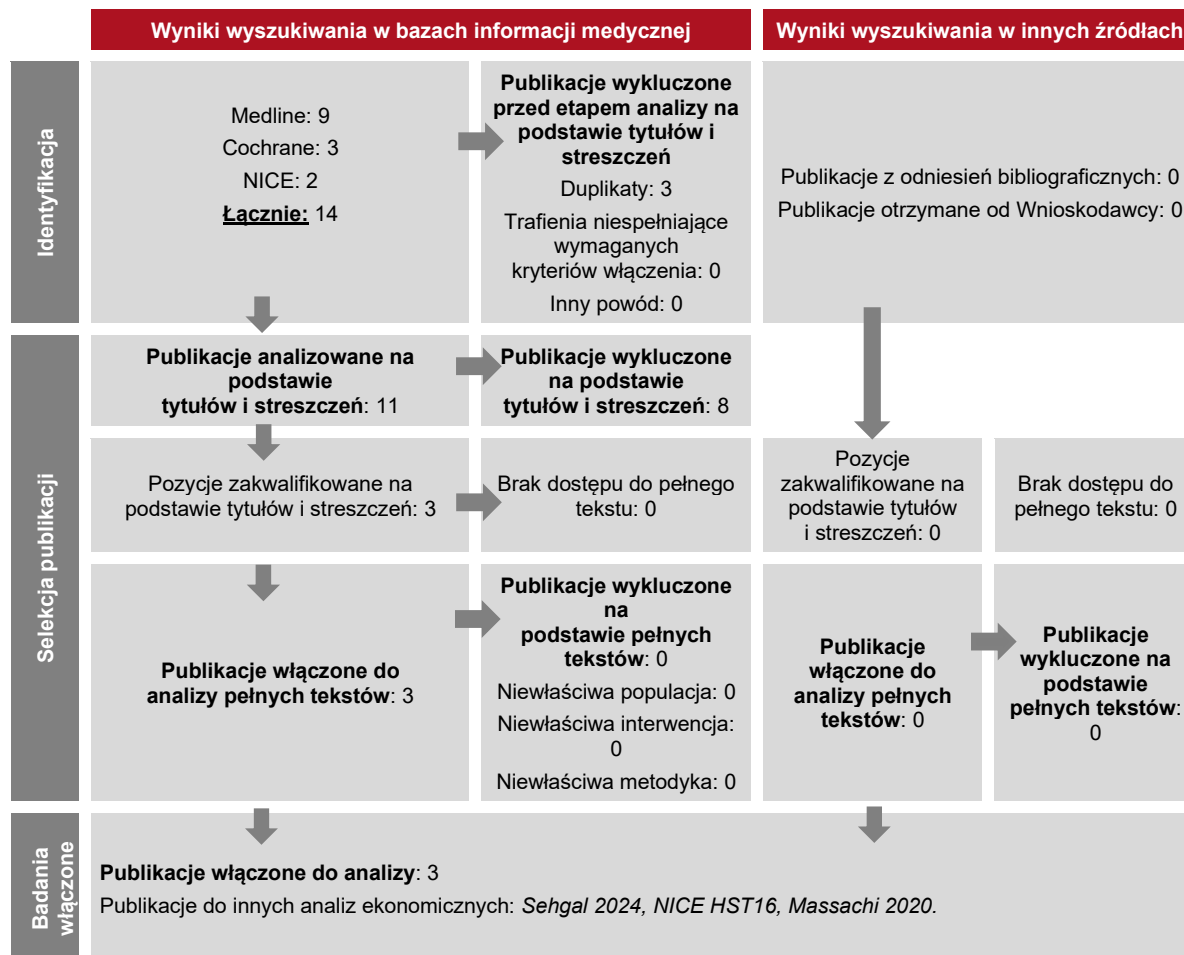
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 19.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 14 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 9 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikacje;
- w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje: *Sehgal 2024*, *NICE HST16*, *Massachi 2020*, prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 3 analizy ekonomiczne. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

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

Tabela 82.

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

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9. – rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnych:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: ⊗ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊗ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 8.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d

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

Nr	Zadanie	Tak / Nie / nie dotyczy
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu20

[Redacted content]

Tabela 3. Średnia roczna liczba napadów porfirii w podziale na stany zdrowia
uwzględnione w modelu21

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

Tabela 19. Jakość życia populacji generalnej w Polsce w podziale na grupy wiekowe	34
---	----

Tabela 20. Obniżki użyteczności wynikające z występowania chorób przewlekłych dla możliwych kombinacji schorzeń	38
--	----

Tabela 21. Obniżka użyteczności wynikająca z występowania chorób przewlekłych w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu	39
--	----

Tabela 22. Obniżka użyteczności opiekunów chorych (analiza scenariuszy)	39
---	----

Tabela 24. Dawkowanie leku uwzględnione w analizie	48
--	----

Tabela 25. Ceny leku uwzględnione w analizie (PLN)	50
--	----

Tabela 26. Koszt leku w analizowanym wskazaniu, uwzględniony w analizie (PLN)	50
---	----

Tabela 27. Koszt podania wnioskowanej technologii (PLN)	51
---	----

Tabela 28. Prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych na cykl w ramieniu interwencji i komparatora	51
--	----

Tabela 29. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (PLN)	51
--	----

Tabela 30. Częstość występowania chorób przewlekłych w poszczególnych stanach zdrowia	52
--	----

Tabela 31. Koszt leczenia bólu głowy (PLN).....	53
Tabela 32. Koszt leczenia bólu w klatce piersiowej (PLN)	54
Tabela 33. Koszt leczenia bólu pleców (PLN).....	54
Tabela 34. Koszt leczenia bólu brzucha (PLN)	55
Tabela 35. Koszt leczenia bólu kończyn górnych i dolnych (PLN)	56
Tabela 36. Koszt leczenia bólu narządów płciowych (PLN)	57
Tabela 37. Koszt leczenia osłabienia motorycznego (PLN)	57
Tabela 38. Koszt leczenia nietrzymania moczu (PLN)	58
Tabela 39. Koszt leczenia zaawansowanej neuropatii (PLN).....	59
Tabela 40. Koszt leczenia poszczególnych chorób przewlekłych na cykl (PLN)	61
Tabela 41. Koszt leczenia poszczególnych chorób przewlekłych na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu (PLN).....	62
Tabela 42. Substancje stosowane przez chorych oraz świadczenia udzielane chorym w przypadku wystąpienia napadu porfirii	63
Tabela 43. Koszt za opakowanie morfiny w postaci tabletek i roztworu do wstrzykiwań (PLN).....	64
Tabela 44. Koszt za opakowanie fentanylu (PLN)	65
Tabela 45. Koszt za opakowanie kodeiny (PLN).....	66
Tabela 46. Koszt za opakowanie ondansetronu (PLN)	67
Tabela 47. Koszt za opakowanie heminy (PLN)	67
Tabela 48. Koszt za opakowanie albuminy (PLN).....	68
Tabela 49. Koszt hospitalizacji chorego (PLN)	70
Tabela 50. Podsumowanie kosztów leczenia napadu porfirii (PLN).....	71

Tabela 51. Dzienny koszt leczenia uzależnienia od opioidów (PLN).....	73
Tabela 52. Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności (PLN).....	73
Tabela 53. Koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia (PLN)	74
Tabela 54. Utracona produktywność chorych z powodu wystąpienia napadów porfirii w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu	75
Tabela 55. Liczba dni niezdolności do pracy chorych z powodu występowania chorób przewlekłych	76
Tabela 56. Część miesiąca, w czasie której chory jest niezdolny do pracy z powodu występowania chorób przewlekłych w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu	76
Tabela 57. Koszty utraconej produktywności na 1. chorego na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu (PLN)	77
Tabela 58. Utracona produktywność opiekunów z powodu wystąpienia u chorych napadów porfirii w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu.....	77
Tabela 59. Koszty utraconej produktywności na 1. opiekuna chorego na cykl w podziale na stany zdrowia uwzględnione w modelu (PLN).....	78
Tabela 60. Szczegóły dotyczące wyceny kosztu leczenia paliatywnego (PLN).....	79
Tabela 61. Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	79
Tabela 62. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	81
Tabela 63. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	84
Tabela 64. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy płatnika publicznego	98

Tabela 65. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne – wariant z perspektywy wspólnej.....	98
Tabela 66. Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy płatnika publicznego	99
Tabela 67. Wyniki analizy CUA – wariant z perspektywy wspólnej	99
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania GIW vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	101
Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania GIW vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	105
Tabela 70. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania GIW vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej	110
Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy dla porównania GIW vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	114
Tabela 72. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	119
Tabela 73. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie z RSS – pers. płatnika publicznego	122
Tabela 74. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie z RSS – pers. wspólna..	122
Tabela 75. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie bez RSS – pers. płatnika publicznego	122

Tabela 76. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie bez RSS – pers. wspólna	122
Tabela 77. Wyniki analizy z publikacji <i>Massachi 2020</i>	139
Tabela 78. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	141
Tabela 79. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	143
Tabela 80. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	147
Tabela 81. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	148
Tabela 82. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	151

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....22



Rysunek 3. Średnia liczba napadów porfirii na 1. chorego w miesięcznych interwałach w badaniu fazy 1 i okresie OLE w badaniu fazy 1/2.....28



Rysunek 5. Zależność między czasem od diagnozy a AAR po 6 miesiącach w ramieniu placebo.....33



Rysunek 8. Rozkład wieku kobiet w momencie wystąpienia menopauzy.....43

Rysunek 9. Rozkład prawdopodobieństwa na cykl wystąpienia menopauzy w zależności od wieku44

Rysunek 10. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS, pers. płatnika publicznego123

Rysunek 11. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS, pers. wspólna124

Rysunek 12. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS, pers. płatnika publicznego124

Rysunek 13. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS, pers. wspólna	125
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS, pers. płatnika publicznego	126
Rysunek 15. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS, pers. wspólna	126
Rysunek 16. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS, pers. płatnika publicznego.....	127
Rysunek 17. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS, pers. wspólna.....	127
Rysunek 18. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	142
Rysunek 19. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	149

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Acaster 2013	Acaster S., Perard R., Chauhan D. i in., <i>A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis</i> . BMC Health Serv Res. 2013;13:346.
Analiza kliniczna	Givlaari® (givosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Analiza kliniczna, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Givlaari® (givosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Givlaari® (givosyran) w leczeniu ostrej porfirii wątrobowej u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA 2025
Anderson 2001	Anderson K.E., Sassa S., Bishop D.F. i in., <i>Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias</i> . Chapter 124 in Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. i in., <i>The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease</i> . 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001.
Anderson 2005	Anderson K.E., Bloomer J.R., Bonkovsky H.L. i in., <i>Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias</i> . Ann Intern Med. 2005;142(6):439-450
Anderson 2019	Anderson K., <i>Acute Hepatic Porphyrias: Current Diagnosis & Management</i> , Mol Genet Metab. 2019 November ; 128(3): 219–227
Ara 2011	Ara R., Brazier J.E., <i>Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available</i> . Value Health. 2011;14(4):539-545.
Ara 2017	Ara R., Brazier J., <i>Estimating health state utility values for comorbidities</i> . Pharmacoeconomics. 2017;35(Suppl 1):89-94
Badanie ENVISION	Balwani M., Sardh E., Ventura P. i in., <i>Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria</i> , New England journal of medicine 2020, 382(24), 2289-2301 Ventura P., Bonkovsky H. L., Gouya L. i in., <i>Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study</i> , Liver International 2022 , 42(1), 161-172. European Medicines Agency (EMA). Givlaari European Public Assessment Report (EPAR) medicine overview. 2020; https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/givlaari-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 11.08.2025 r.) Kuter D., Bonkovsky H., Monroy S. i in., <i>Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial</i> , Journal of Hepatology 2023. vol. 79, 1150–1158
Badanie EXPLORE	Gouya L., Ventura P., Balwani M. i in., <i>EXPLORE: a prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks</i> . Hepatology. 2020;71(5):1546-1558 Gouya L., Balwani M., Bissell D.M. i in., <i>Impact of acute hepatic porphyrias on quality of life and work loss: an analysis of EXPLORE natural history study [presented at the European Association for the Study of the Liver (EASL) 53rd Annual International Liver Congress, Paris, France, 11–15 April 2018]</i> . J Hepatol. 2018;68(Suppl 1):S622.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Balwani 2017	Balwani M., Wang B., Anderson K.E. i in., <i>Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management</i> . <i>Hepatology</i> . 2017;66(4):1314-1322
Balwani 2019	Balwani M., Gouya L., Rees D. i in., <i>ENVISION, a phase 3 study to evaluate efficacy and safety of givosiran, an investigational RNAi therapeutic targeting aminolevulinic acid synthase 1, in acute hepatic porphyria patients [presented at the European Association for the Study of the Liver (EASL) 54th International Liver Congress, Vienna, Austria, 10–14 April 2019]</i> . <i>J Hepatol</i> . 2019;70(1):e81-e2.
Balwani 2020	Balwani M., Sardh E., Ventura P. i in., <i>Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria</i> , <i>New England journal of medicine</i> 2020, 382(24), 2289-2301
Baravelli 2020	Baravelli C.M., Aarsand A.K., Sandberg S. i in., <i>Sick leave, disability, and mortality in acute hepatic porphyria: a nationwide cohort study</i> . <i>Orphanet J Rare Dis</i> . 2020;15(1):56.
Baza leków - LekInfo24	Baza leków, LekInfo2024, https://www.lekinfo24.pl (data dostępu: 11.08.2025 r.)
Baza leków - Medycyna Praktyczna	Baza leków, Medycyna Praktyczna, https://www.mp.pl/pacjent/leki/ (data dostępu: 11.08.2025 r.)
Bazy leków – drWidget	Baza leków, drWidget, https://drwidget.pl/produkty-dla-substancji-czynnej-Hematin-16489159.html (data dostępu: 11.08.2025 r.)
Besur 2014	Besur S., Hou W., Schmeltzer P. i in., <i>Clinically Important Features of Porphyrin and Heme Metabolism and the Porphyrins</i> , <i>Metabolites</i> 2014, 4, 977-1006
Bissell 2015	Bissell D.M., Wang B., <i>Acute hepatic porphyria</i> . <i>J Clin Transl Hepatol</i> . 2015;3(1):17-26
Bloomer 2007	Bloomer J.R., McGuire B.M., <i>Intermittent unexplained abdominal pain: is it porphyria?</i> <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2007;5(11):1255-1258; quiz 1244.
Blyth 2003	Blyth F.M., March L.M., Nicholas M.K. i in., <i>Chronic pain, work performance and litigation</i> . <i>Pain</i> . 2003;103(1-2):41-7.
Bonkovsky 2019	Bonkovsky H.L., Dixon N., Rudnick S., <i>Pathogenesis and clinical features of the acute hepatic porphyrias (AHPs)</i> , <i>Mol Genet Metab</i> 2019;128(3):213-218.
Brazier 2019	Brazier J., Ara R., Azzabi I. i in., <i>Identification, review, and use of health state utilities in cost-effectiveness models: an ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force report</i> . <i>Value Health</i> . 2019;22(3):267-275
Bronish 2019	Bronisch O., Stauch T., Haverkamp T. i in., <i>Acute porphyrias: a German monocentric study of the biochemical, molecular genetic, and clinical data of 62 families</i> . <i>Ann Hematol</i> . 2019;98(12):2683-2691
Buendía-Martínez 2021	Buendía-Martínez J., Barreda-Sánchez M., Rodríguez-Peña L. i in., <i>Health impact of acute intermittent porphyria in latent and non-recurrent attacks patients</i> , „Orphanet Journal of Rare Diseases” t. 16 nr 1 (2021), DOI: 10.1186/s13023-021-01742-3
Bylesjo 2009	Bylesjo I., Wikberg A., Andersson C., <i>Clinical aspects of acute intermittent porphyria in northern Sweden: a population-based study</i> . <i>Scand J Clin Lab Invest</i> . 2009;69(5):612-618.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Castelbón Fernández 2024	Castelbón Fernández F.J., Barreda Sánchez M., Arranz Canales E. i in., <i>The burden of disease and quality of life in patients with acute hepatic porphyria: CPHASE study</i> , „Medicina Clínica” t. 162 nr 3 (2024), DOI: 10.1016/j.medcli.2023.08.009
ChPL Atossa®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atossa®
ChPL Efferalgan Codeine®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Efferalgan Codeine®
ChPL Givlaari®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Givlaari®
ChPL Morphini sulfas WZF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Morphini sulfas WZF®
ChPL MST Continus®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MST Continus®
ChPL Vellofent®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vellofent®
Ciałkowska-Rysz 2018	Ciałkowska-Rysz A., <i>Kto i kiedy powinien być objęty opieką paliatywną?</i> , Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, 2018
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego za 2023 r.
Diagram PRISMA	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram , (data dostępu: 11.06.2025 r.)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EMA EPAR 2020	European Medicines Agency (EMA). <i>Givlaari European Public Assessment Report (EPAR) medicine overview</i> . 2020; https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/givlaari (data dostępu: 11.06.2025 r.)
FDA Grant 2017	Alnylam Pharmaceuticals. <i>FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for Alnylam's Givosiran for the Prophylaxis of Attacks in Patients with Acute Hepatic Porphyria</i> . May 31 2017; https://investors.alnylam.com/press-release?id=21396 (data dostępu: 11.06.2025 r.)
Gałązka-Sobotka 2015	Gałązka-Sobotka M., Gryglewicz J., Gierczyński J. i in., <i>Schizofrenia — analiza kosztów społecznych i ekonomicznych</i> , „Psychiatria” t. 12 nr 1 (2015)
Golicki 2019	Golicki D., Jakubczyk M., Graczyk K. i in., <i>Ocena stanów zdrowia EQ-5D-5L w Polsce: pierwsze badanie oparte na EQ-VT w Europie Środkowo-Wschodniej</i> . Pharmacoeconomics 37, 1165–1176 (2019). https://doi.org/10.1007/s40273-019-00811-7
Golicki 2021	Golicki D., <i>General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set</i> , polish archives of internal medicine 2021; 131 (5)
Greer 2003	Greer W., Smith R., Shipman A.J., <i>A multi-exponential model of postmenopausal decline in vertebral bone mineral density: a new approach to the BMD reference range</i> . J Clin Densitom. 2003;6(2):113-124.
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 11.06.2025 r.)
Jiménez-Monreal 2015	Jiménez-Monreal A.M., Murcia M.A., Gomez-Murcia V. i in., <i>Anthropometric and Quality-of-Life Parameters in Acute Intermittent Porphyria Patients</i> . Medicine (Baltimore). 2015;94(30):e1023.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Kaczmarek 2007	Kaczmarek M., <i>The timing of natural menopause in Poland and associated factors</i> . Maturitas, 2007;57(2), s. 139-153.
Kessler 2001	Kessler R.C., Greenberg P.E., Mickelson K.D. i in., <i>The effects of chronic medical conditions on work loss and work cutback</i> . J Occup Environ Med. 2001;43(3):218-25.
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Massachi 2020	Massachi S., Epstein J., Hurd J. i in., <i>Cost savings with hemin versus givosiran for the treatment of patients with acute intermittent porphyria (AIP)</i> . J Med Econ. 2020 Dec;23(12):1441-1449. doi: 10.1080/13696998.2020.1835306.
McDermott 2006	McDermott A.M., Toelle T.R., Rowbotham D.J. i in., <i>The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey</i> , „European Journal of Pain” t. 10 nr 2 (2006), DOI: 10.1016/j.ejpain.2005.01.014
Neeleman 2018	Neeleman R.A., Wagenmakers M., Koole-Lesuis R.H. i in., <i>Medical and financial burden of acute intermittent porphyria</i> , J Inherit Metab Dis, 2018;41(5):809-817
NICE HST16	Givosiran for treating acute hepatic porphyria, https://www.nice.org.uk/guidance/hst16/documents/committee-papers (data dostępu: 11.06.2025 r.)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2024 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020–2022
Obwieszczenie Prezesa GUS w sprawie przeciętnego wynagrodzenia miesięcznego w gospodarce narodowej	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 19 lutego 2025 r. w sprawie przeciętnego wynagrodzenia miesięcznego w gospodarce narodowej w 2024 r. i w drugim półroczu 2024 r. https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-przecietnego-wynagrodzenia-miesiecznego-w-gospodarce-narodowej-w-2024-r-i-w-drugim-polroczu-2024-r,-276,12.html (data dostępu: 11.06.2025 r.)
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoeconomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Ośrodek Leczenia Uzależnień AURORA	Ośrodek Leczenia Uzależnień AURORA, https://osrodek-aurora.pl/leczenie-narkomanii/ (data dostępu: 11.06.2025 r.)
Pischik 2015	Pischik E., Kauppinen R., <i>An update of clinical management of acute intermittent porphyria</i> , Appl Clin Genet 2015;8:201-214
Poradnik Pacjenta: Transport sanitarny w ramach NFZ	<i>Poradnik Pacjenta: Transport sanitarny w ramach NFZ, kiedy i komu przysługuje?</i> , https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/poradnik-pacjenta-transport-sanitarny-w-ramach-nfz-kiedy-i-komu-przysluguje,8763.html (data dostępu: 11.06.2025 r.)
Program lekowy B.128.FM	Program lekowy „Leczenie chorych na ostrą porfirię wątrobową (AHP) u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat” (ICD-10: E80.2) regulowany załącznikiem B.128.FM do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Puy 2010	Puy H., Gouya L., Deybach J.C., <i>Porphyrias</i> . Lancet. 2010;375(9718):924-937.
Raport NFZ o zdrowiu - depresja, 2024	Raport NFZ o zdrowiu – depresja, 2024, https://ezdrowie.gov.pl/porta/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja (data dostępu: 11.06.2025 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych
Rudnick 2018	Rudnick S.R., Pedro H., Merkel M. i in., <i>The patient odyssey to confirmed acute hepatic porphyria diagnosis: Clinical characteristics and healthcare utilization of patients preceding diagnosis of acute hepatic porphyria</i> . Presented at the American College of Gastroenterology (ACG) Annual Scientific Meeting Philadelphia, PA, October 5-10, 2018
Sardh 2019	Sardh E., Harper P., Balwani M. i in., <i>Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria</i> . N Engl J Med. 2019; 380(6): 549-558
Sardh 2024	Sardh E., Balwani M., Rees D.C. i in., <i>Long-term follow-up of givosiran treatment in patients with acute intermittent porphyria from a phase 1/2, 48-month open-label extension study</i> , „Orphanet Journal of Rare Diseases” t. 19 nr 1 (2024), DOI: 10.1186/s13023-024-03284-w
Sehgal 2024	Sehgal I., Eells K., Hudson I., <i>A Comparison of Currently Approved Small Interfering RNA (siRNA) Medications to Alternative Treatments by Costs, Indications, and Medicaid Coverage</i> , „Pharmacy” t. 12 nr 2 (2024), DOI: 10.3390/pharmacy12020058
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl (data dostępu: 11.06.2025 r.)
Stein 2017	Stein P.E., Badminton M.N., Rees D.C., <i>Update review of the acute porphyrias</i> . Br J Haematol. 2017;176(4):527-538.
Sullivan 2011	Sullivan P.W., Slejko J.F., Sculpher M.J. i in., <i>Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom</i> , „Medical Decision Making” t. 31 nr 6 (2011), DOI: 10.1177/0272989X11401031
Szlendak 2016	Szlendak U., Bykowska K., Lipniacka A., <i>Clinical, biochemical and molecular characteristics of the main types of porphyria</i> , Adv Clin Exp Med 2016;25(2):361-368
TLI 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 r.
Ustawa o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych	Ustawa z dnia 17 grudnia 1998 r. o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych. (Dz.U. z 2024 r. poz. 1631, z późn. zm.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Vassiliou 2019	Vassiliou D., Sardh E., Harper P. <i>A drug-drug interaction study to investigate the effect of givosiran on the activity of 5 major drug metabolizing CYP450 enzymes in subjects with acute intermittent porphyria (AIP) who are chronic high excretors (CHE)</i> . Presented at the International Congress on Porphyrins and Prophyrias (ICPP) 2019 Milan, Italy, 8-11 September, 2019
Wasilewski 2024	Wasilewski R., <i>Ostra porfiria wątrobowa: rzadka choroba wymagająca uwagi</i> , 2024
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych Głównego Urzędu Statystycznego, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/ (data dostępu: 11.06.2025 r.)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 r.
Wykaz leków refundowanych 2022	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 32/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień	Zarządzenie nr 18/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 marca 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 29/2025/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 kwietnia 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe