



IGNORANTIA NOCET

Crysvita[®] (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X

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:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 11.09.2025 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

11 września 2025 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie DPL.423.1.2.2025.7.KP z dnia 21 sierpnia 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 8 kwietnia 2025 r.

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

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 Swixx Biopharma 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.....	14
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Technika analityczna.....	18
5. Modelowanie.....	20
5.1. Struktura modelu.....	20
5.2. Charakterystyka chorych.....	23
5.3. Normalizacja fosforanów	25
5.4. Powikłania związane z XLH.....	26
5.5. Śmiertelność	28
5.6. Jakość życia w modelu.....	29
5.7. Horyzont czasowy w modelu	33
5.8. Dyskontowanie.....	34
6. Analiza kosztów.....	35
6.1. Koszt leków.....	36
6.1.1. Dawkowanie leków.....	37
6.1.2. Ceny leków	40
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	43

6.2. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.....	44
6.3. Koszty monitorowania leczenia	44
6.4. Koszty leczenia powikłań	45
6.5. Podsumowanie kosztów różniących	47
7. Założenia i dane wejściowe	49
8. Wyniki analizy	70
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	72
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	83
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	86
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	87
11. Walidacja modelu	90
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	90
11.2. Walidacja konwergencji.....	97
11.3. Walidacja zewnętrzna	98
12. Ograniczenia.....	99
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	100
14. Dyskusja	101
15. Załączniki	102
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	102
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	102
15.1.2. Strategia wyszukiwania	102
15.1.3. Selekcja badań.....	103

15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	105
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	105
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	109
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	109
15.2.2. Strategia wyszukiwania	109
15.2.3. Selekcja badań	110
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	112
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	112
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	114
16. Spis tabel	117
17. Spis rysunków	120
18. Bibliografia	121

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>the 6-minute walk test</i> – sześciominutowy test chodzenia
ALP	ang. <i>alkaline phosphatase</i> - fosfataza alkaliczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BPI	ang. <i>Brief Pain Inventory</i> - Krótki Inwentarz Bólu
BUR	burosumab
CAD	ang. <i>Canadian dollar</i> – dolar kanadyjski
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywa opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobową dawkę leku
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-5D-3L	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions 3 levels</i> – EQ-5D o aspektach ocenianych w 3-stopniowej skali
EQ-5D-5L	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions 5 levels</i> – EQ-5D o aspektach ocenianych w 5-stopniowej skali
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> - kwestionariusz oceny zdrowia
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
kg	kilogram
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
mcg	mikrogram
mg	miligram
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych

Skrót	Rozwinięcie
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTH	parathormon
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
r.ż.	rok życia
RAPID3	ang. <i>routine assessment of patient index data 3</i> - rutynowa ocena danych wskaźnikowych pacjentów 3
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RSSc	ang. <i>Rickets Severity Score</i> – wskaźnik nasilenia krzywicy
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-10	ang. <i>10-item short form</i> – 10-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia
SF-36	ang. <i>36-item short form</i> – 36-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia
SF-36 BPb	ang. <i>36-item short form bodily pain</i> – dolegliwości bólowe oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 GHb	ang. <i>36-item short form general health perceptions</i> – ogólne poczucie zdrowia oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 MHb	ang. <i>36-item short form mental health</i> - poczucie zdrowia psychicznego oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 PF	ang. <i>36-item short form physical functioning</i> – funkcjonowanie fizyczne oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 Reb	ang. <i>36-item short form role limitations due to emotional problems</i> – ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 Rpa	ang. <i>36-item short form role of limitations due to physical health</i> – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 SFb	ang. <i>36-item short form social functioning</i> – funkcjonowanie społeczne oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 VTb	ang. <i>36-item short form vitality</i> – witalność oceniana w kwestionariuszu SF-36
SoC	ang. <i>standard of care</i> – leczenie standardowe
USG	ang. <i>ultrasonography</i> - ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> - skala wzrokowo-analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WOMAC	ang. <i>Western Ontario and McMaster osteoarthritis index</i> – kwestionariusz do oceny dolegliwości stawowych
XLH	ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i> – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce burosumabu (Crysvita®) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphataemia*, XLH). Populacja docelowa jest dodatkowo ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczasowe leczenie przy pomocy suplementacji doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Ponadto część chorych nie stosuje żadnego leczenia ze względu na przeciwwskazania do stosowania fosforanów i aktywnej witaminy D.

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 na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego*, w analizie burosumab porównano z leczeniem standardowym (SoC), tj. suplementacją doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D lub brakiem leczenia.

Do oceny opłacalności stosowania burosumabu 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

[REDACTED]

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe 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 kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia powikłań. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny 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 (pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS

Kategoria wynikowa	Burosumab	Leczenie standardowe	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY			
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący			
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych			
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 10 mg			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 20 mg			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 30 mg			

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	Burosumab	Leczenie standardowe	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY			
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący			
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych	3 514 090,43		
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 10 mg			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 20 mg			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 30 mg			

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS

Kategoria wynikowa	Burosumab	Leczenie standardowe	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY			
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący			
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych			
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvisa® 10 mg			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvisa® 20 mg			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvisa® 30 mg			

Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS

Kategoria wynikowa	Burosumab	Leczenie standardowe	Wartość inkrementalna
Wynik zdrowotny			
Całkowita wartość QALY			
Koszty różniące (PLN)			
Całkowity koszt różniący			
ICUR			
Inkrementalny współczynnik kosztów do wyników zdrowotnych	3 509 475,88		
Cena progowa (PLN)			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 10 mg			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 20 mg			
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 30 mg			

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania burosumabu z komparatorem mają następujące parametry / scenariusze:

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Burosumab jest pierwszą terapią dedykowaną chorym z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X.

Zastosowanie burosumabu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość. ■

Należy podkreślić, że celem leczenia standardowego nie jest trwała normalizacja poziomu fosforanów – efekt ten jest przejściowy, a próba normalizacji fosforanów w surowicy może prowadzić do nadmiernego leczenia fosforanami, co z kolei może zwiększać ryzyko powikłań związanych z leczeniem. Co więcej, terapia standardowa nie ma wpływu na patofizjologię choroby oraz ma umiarkowany stosunek korzyści do ryzyka – korzyści kliniczne wynikające ze standardowego leczenia są nieoptymalne, a przy niekontrolowanej przewlekłej hipofosfatemii następstwa choroby postępują w dłuższej perspektywie. W przebiegu choroby dochodzi do rozwinęcia szeregu powikłań, a chorzy mają znacznie obniżoną jakość życia i większość z nich codziennie doświadcza dolegliwości. W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności chorych. Koszty te są tym wyższe im mniej skutecznie prowadzona jest terapia tych chorych. Obecnie chorzy nie mają zagwarantowanego dostępu do skutecznej metody leczenia, przez co koszty społeczne są eskalowane.

W przeciwieństwie do terapii standardowej burosumab prowadzi do prawidłowego wchłaniania fosforanów. Oznacza to, że dzięki unikalnemu mechanizmowi działania leczona jest przyczyna choroby, a nie wyłącznie jej objawy. Lek podawany jest w formie zastrzyków co 4 tygodnie. Wyklucza to konieczność codziennego podawania mieszanek fosforowych i witaminy D, które istotnie obciążają nerki, a zatem podanie burosumabu eliminuje ryzyko niewydolności nerek. Terapia produktem leczniczym Crysvita® odznacza się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością, tym samym stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych oraz potencjalną zmianę standardu postępowania w obecnym leczeniu chorych z XLH.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Crysvita®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie burosumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie burosumabu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu hipofosfatemii

sprzężonej z chromosomem X oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce burosumabu (Crysvita®) w leczeniu chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X.

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

POPULACJA	dorośli chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (ang. X-linked hypophosphataemia, XLH).
INTERWENCJA	burosumab (BUR).
KOMPATORY	terapia standardowa: doustny fosfor i aktywna witamina D lub brak leczenia.
WYNIKI	- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN); - efekty zdrowotne mierzono za pomocą: - odpowiedź na leczenie (normalizacja stężenia fosforanów i ocena sztywności w skali WOMAC), - lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach badań z przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X [*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 skuteczności BUR względem terapii standardowej stosowanej w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz *Danych dostarczonych przez Wnioskodawcę*.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o modele Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości / 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).

Wyniki zostały zaprezentowane zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane w *Analizie klinicznej* 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).

Biorąc pod uwagę fakt, że przeżycie chorych (stosujących wnioskowaną interwencję oraz leczenie z wykorzystaniem komparatora) nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*, w niniejszym raporcie odstępiono od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA), w ramach której szacuje się koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Należy podkreślić, że w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z placebo. Natomiast w analizie przyjęto, że skuteczność leczenia standardowego stosowanego w praktyce klinicznej jest tożsama ze skutecznością w ramieniu placebo z badania (uzasadnienie przedstawiono w rozdziale 5.3.). W związku z tym zgodnie z art. 13. ust. 3. i ust. 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* odstępiono od oszacowania wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

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 burosumabu względem leczenia standardowego (brak farmakoterapii lub przyjmowanie doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D) w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo progresji choroby zależy od obecnego stanu chorego, natomiast prawdopodobieństwo śmierci chorego nie jest stałe w czasie.

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. XLH wywołuje zaburzenia polegające na utracie fosforanów, powodując szkodliwe skutki postępujące przez całe życie, zatem wśród dorosłych oczekuje się, że leczenie burosumabem będzie oddziaływać na patologiczny mechanizm hipofosfatemii w XLH, co przyczyni się do zahamowania rozwoju choroby. Zakłada się, że leczenie BUR spowoduje ograniczenie rozwoju powikłań związanych z XLH oraz przyjmowaniem doustnym fosforanów i aktywnej witaminy D. Stąd dożywotni horyzont czasowy jest odpowiedni, aby uchwycić wszystkie różnice w wynikach zdrowotnych i kosztach między wnioskowaną interwencją a leczeniem standardowym (SoC).

Zgodnie z ustawieniami modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę horyzont czasowy kończący się na wieku 100 lat (przy czym 1 rok to 365,25 dni) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 5.7.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Poniżej zaprezentowano wizualizację schematu modelu.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.

5.2. Charakterystyka chorych

W modelu chorzy zdefiniowani są na podstawie charakterystyk wejściowych w chwili rozpoczęcia leczenia w zakresie: odsetka kobiet i rozkładu wieku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponieważ przeżywalność mężczyzn i kobiet różni się w czasie, w modelu oszacowano rozkład płci dla każdego roku życia, symulując przeżywalność kobiet i mężczyzn w czasie. W tym celu wykorzystano ogólne wskaźniki śmiertelności populacji dla

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3. Normalizacja fosforanów

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Powikłania związane z XLH

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.5. Śmiertelność

Na podstawie danych z publikacji *Hawley 2020* uwzględniono korektę śmiertelności (HR = 2,93) dla chorych z XLH leczonych standardowo względem populacji generalnej. [REDACTED]

[REDACTED]

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.

5.6. Jakość życia w modelu

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

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

ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Mnożniki użyteczności obliczone dla pierwszych 12 miesięcy oraz kolejnych lat po złamaniu biodra z publikacji *Svedbom 2018* przyjęto w modelu dla złamań: stopy, kości piszczelowej/strzałkowej, kości udowej/miednicy.

Mnożniki użyteczności obliczone dla pierwszych 12 miesięcy oraz kolejnych lat po złamaniu kręgow z publikacji *Svedbom 2018* przyjęto w modelu dla złamania kręgow/rdzenia kręgowego. Mnożniki użyteczności dla operacji kręgosłupa przyjęto w modelu na poziomie mnożników uwzględnionych dla złamania kręgow/rdzenia kręgowego.

Mnożniki użyteczności obliczone dla pierwszych 12 miesięcy oraz kolejnych lat po złamaniu kości przedramienia z publikacji *Svedbom 2018* przyjęto w modelu dla złamań w kończynie górnej lub innych złamań.

Wartość mnożnika dla próchnicy zęba z publikacji *Claxton 2014* przyjęto w modelu dla problemów stomatologicznych.

Wartość użyteczności dla chorych przed założeniem aparatu słuchowego (*Barton 2005*) podzielona przez użyteczność w populacji generalnej (*NICE 2019*) przyjęto w modelu w przypadku utraty słuchu/szumów usznych.

Wartość mnożnika dla kamieni nerkowych przyjęto jako wartość użyteczności dla chorych z kamicą nerkową podzieloną przez użyteczność w populacji generalnej (*NICE 2019*).

W związku z tym, że w publikacji *Zanocco 2016* wartość mnożnika wyniosła w przybliżeniu 1 (0,987) przyjęto brak dodatkowej obniżki użyteczności dla bezobjawowej nadczynności przytarczyc (założenie konserwatywne).

Mnożnik użyteczności obliczono dla objawowej nadczynności przytarczyc z publikacji *Zanocco 2016*.

Szczegółowe wartości mnożników użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Mnożniki użyteczności dla poszczególnych powikłań

Jednostka chorobowa	Mnożnik użyteczności	
	w roku wystąpienia	w kolejnych latach
Złamanie w kończynie dolnej / biodrze	0,550	0,860
Złamanie kręgow/rdzenia kręgowego	0,680	0,850
Złamanie w kończynie górnej lub inne złamanie	0,830	0,990
Operacja kręgosłupa	0,680	0,850
Utrata słuchu/szumy uszne	0,915	0,915
Problemy stomatologiczne	0,990	n/d

Jednostka chorobowa	Mnożnik użyteczności	
	w roku wystąpienia	w kolejnych latach
Kamienie nerkowe	0,783	n/d
Bezobjawowa nadczynność przytarczyc	1,000	n/d
Paratyroidektomia	0,897	n/d
Stenoza kanału kręgowego	1,000	n/d
Wapnica nerek	1,000	n/d

Uwzględniono również obniżkę użyteczności w przypadku pojawienia się działań niepożądanych z przewodu pokarmowego (*Groeneveld 2001*) o wartości -0,110 w skali EQ-5D związaną z przyjmowaniem doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D.

5.7. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Biorąc pod uwagę strukturę modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę, w analizie podstawowej przyjęto, że horyzont czasowy kończący się na wieku 100 lat odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

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 (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). 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 sytuacja, 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].

Konkludując, 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 powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie 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.

5.8. 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 pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego 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 wnioskowanego programu ██████████) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia powikłań.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich:

- koszty podania leków;
- koszty przepisania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 5.) wyszczególniono koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do tej kategorii.

Tabela 5.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty podania leków	Możliwość samodzielnej aplikacji leków – brak dodatkowych kosztów podania (zgodnie z <i>ChPL Crysvita®</i> lekarz może zalecić pacjentowi, by samodzielnie wykonywał wstrzyknięcia, jednak pierwsze samodzielne wstrzyknięcie po rozpoczęciu leczenia lub zmianie dawki powinno zostać wykonane w obecności pracownika ochrony zdrowia – przyjęto, że podania te mają miejsce w ramach wizyt monitorujących)
Koszty przepisania leków	Założono, że przepisanie leków odbywać się będzie w ramach wizyt monitorujących
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W badaniach ocenionych w <i>Analizie klinicznej</i> nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia związanych z leczeniem zarówno w ramieniu wnioskowanej interwencji, jak i komparatora. W przypadku innych zdarzeń niepożądanych występujących najczęściej u chorych leczonych burosumabem (m.in. reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość) przyjęto, że albo nie generują one dodatkowego kosztu albo ich koszt jest pomijalnie mały.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na chorego stosującego wnioskowaną technologię oszacowano na podstawie dawkowania z *ChPL Crysvita®* zgodnego z masą ciała chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych [REDACTED]

[REDACTED]. W przypadku stosowania doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D [REDACTED]

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Danych przetargowych* i danych z serwisu *gdziepolek.pl* [*Statystyki GdziePoLek*] ([REDACTED]).

Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (*Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie stomatologiczne*) oraz *Wykaz wyrobów medycznych*.

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

BUROSUMAB

Na podstawie *ChPL Crysvita*® i wnioskowanego programu lekowego określono, że w populacji dorosłych burosumab podawany jest w dawce 1 mg/kg masy ciała co cztery tygodnie. Dawki należy zaokrąglać do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.

Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy w ciągu 2 tygodni. Przed ponownym włączeniem burosumabu stężenie fosforanów w surowicy pacjenta musi być poniżej dolnej granicy normy. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy pierwotnie stosowanej dawki początkowej (0,5 mg/kg m.c.) do maksymalnej dawki 40 mg, z dawkowaniem co 4 tygodnie. Odsetek chorych wymagających podania zredukowanej dawki przyjęto na poziomie 5,97% [*Portale 2019*].

W celu wyznaczenia średniej liczby zużytych fiolek przez chorych w ramach pojedynczego podania uwzględniono rozkład masy ciała dla poszczególnych przedziałów chorych. W analizie podstawowej średnia masa ciała [REDACTED]. W ramach analizy scenariuszy, testowano [REDACTED].

Dokładny rozkład w zależności od uwzględnionej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Rozkład masy ciała chorych w populacji [REDACTED]

[REDACTED]	
------------	--

W powyższej tabeli przedstawiono odsetki otrzymujących dawkę standardową oraz zredukowaną, które wraz z liczbą zużytych fiolek uwzględniono w oszacowaniu (jako iloczyn

rozkładu populacji według wagi przez poszczególne kombinacje fiolek) średniego zużycia fiolek leku Crysvita® w ramach pojedynczej dawki burosumabu podawanej co 4 tygodnie w populacji docelowej. Poniżej przedstawiono sumaryczną liczbę fiolek która została uwzględniona w analizie podstawowej.

Tabela 8.
Średnie zużycie fiolek leku Crysvita® w populacji docelowej w ramach pojedynczej dawki

--

DOUSTNE FOSFORANY I AKTYWNA WITAMINA D

Do określenia dawkowania substancji stosowanych w ramach suplementacji doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D wykorzystano dane zawarte w raporcie *Reducto Spezial 2022* oraz *ChPL Detriol*, *ChPL Alfadiol*

W analizie podstawowej uwzględniono wartości uśrednione dawkowania alfakalcydolu, kalcytriolu oraz elementarnego fosforu u dorosłych, wskazane w raporcie *Reducto Spezial 2022*.

Zalecana dawka fosforu elementarnego u dorosłych wynosi 750-1 600 mg na dobę. Aktywna witamina D u dorosłych jest przyjmowana w dawce 0,75-1,50 mcg alfakalcydolu na dobę lub 0,5-0,75 mcg kalcytriolu.

W poniższej tabeli przedstawiono dobowe dawkowanie poszczególnych substancji wyznaczone jako średnia wartość z podanych wyżej przedziałów.

Tabela 9.
Dawkowanie leków w ramach leczenia standardowego uwzględnione w analizie podstawowej

Substancja	Dobowa dawka leku u dorosłych
Fosfor elementarny	1 175 mg
Alfakalcydol	1,125 mcg
Kalcytriol	0,625 mcg

Dane dotyczące proporcji poszczególnych składników mieszanki fosforanowej odnaleziono na stronach internetowych portali medycznych/aptekarskich¹, a przedstawiają się one następująco:

- Natr. phosphorici monobasici (diwodorofosforan sodu) 1,8;
- Natr. phosphorici bibasici (wodorofosforan sodu) 14,5;
- Aq. destil. ad (woda destylowana) 100,0.

6.1.2. Ceny leków

BUROSUMAB

Obecnie lek Crysvita® nie 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*. Przyjęto, że opakowanie leku *Crysvita® 10 mg roztwór do wstrzykiwań* będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

¹ <https://aptekarski.com/artykul/mieszanka-fosforanowa-lek-recepturowy-szczegolnej-wagi>;
<https://www.mp.pl/pytania/pediatrica/chapter/B25.QA.25.5.8>.

Tabela 10.
Ceny leku Crysvita® uwzględnione w analizie (PLN)

² https://mgr.farm/wp-content/uploads/2021/08/PLD05532021_zanonimizowana-2.pdf

przyjęto, że mieszanka fosforanowa będzie sporządzona w opakowaniach zawierających 250 g produktu, co jest równe maksymalnej masie leku rozliczanej pojedynczą odpłatnością ryczałtową w przypadku roztworów, mikstur, zawiesin oraz emulsji do użytku wewnętrznego. Na podstawie *danych przetargowych* oszacowano koszt 250 g mieszanki fosforanowej, do którego następnie doliczono ustawową 25% marżę detaliczną [*Ustawa o refundacji*] oraz koszt wykonania leku recepturowego zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie leków recepturowych* (31,81 PLN). W efekcie otrzymano koszt opakowania zawierającego 250 g mieszanki fosforanowej w perspektywie wspólnej, od którego należy odjąć odpłatność za lek recepturowy dla pacjenta (23,30 PLN za opakowanie zgodnie z *Ustawą o refundacji* i *Rozporządzeniem Rady Ministrów*), by uzyskać koszt z perspektywy płatnika publicznego. Przy wykorzystaniu *kalkulatora masy cząsteczkowej* obliczono ilość fosforu elementarnego w 250 g mieszanki fosforanowej i wyznaczono koszt za 1 g fosforu elementarnego z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Dokładne obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w tabeli (Tabela 11.).

W analizie scenariuszy sprawdzono także wpływ wyboru alternatywnego wariantu leczenia z wykorzystaniem produktów fosforowych, a mianowicie produktu Reducto Spezial sprowadzanego w ramach importu docelowego. Podobnie jak w przypadku mieszanki fosforanowej wyznaczono koszt za opakowanie leku z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej [źródłem danych raport AOTMiT *Reducto Spezial 2022*] przy założeniu marż oraz poziomu odpłatności pacjenta zgodnych z *Ustawą o refundacji*, a następnie wyznaczono koszt za 1 g fosforu elementarnego. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym, natomiast podsumowanie w tabeli (Tabela 11.).

W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy stosują alfakalcydol lub kalcytriol w ramach suplementacji witaminy D. Koszt kalcytriolu oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*, ze względu na refundację leku Detriol w ramach listy aptecznej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Koszt

alfakalcydolu wyznaczono jako średni ważony udziałami koszt produktów zawierających alfakalcydol sprzedanych w okresie 30.01-06.02.2025 według serwisu gdziepolek.pl [*Statystyki GdziePoLek*].

W analizie wrażliwości sprawdzono także wpływ wyboru alternatywnego wariantu leczenia z wykorzystaniem alfakalcydolu, a mianowicie produktu One-Alfa sprowadzanego w ramach importu docelowego [REDACTED]

[REDACTED]. Wyznaczono koszt za opakowanie leku z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej [źródłem danych raport AOTMiT *One-Alfa 2022*] przy założeniu marż oraz poziomu odpłatności pacjenta zgodnych z *Ustawą o refundacji*, a następnie wyznaczono koszt za 1 g alfakalcydolu. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym, natomiast podsumowanie w tabeli (Tabela 11.).

Koszty leków i produktów stosowanych w ramach leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Ceny leków stosowanych w leczenia standardowego uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego	Koszt w perspektywie wspólnej
Koszt 1 g fosforu elementarnego w ramach mieszanki fosforowej recepturowej (analiza podstawowa)	5,06	7,62
Koszt 1 g fosforu elementarnego w ramach produktu Reducto Spezial (analiza scenariuszy)	4,85	5,00
Koszt 1 mcg alfakalcydolu w ramach produktów nabywanych w aptece (analiza podstawowa)	0,00	2,09
Koszt 1 mcg alfakalcydolu w ramach produktu One-Alfa (analiza wrażliwości)	4,50	4,54
Koszt 1 mcg kalcytriolu (analiza podstawowa)	1,99	2,90

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w rocznym cyklu leczenia. Koszty te wyznaczono jako iloczyn dobowej dawki uwzględnionej w analizie (Tabela 9.), kosztu jednostkowego danej substancji (Tabela 11.) oraz liczby dni w roku (365,25) i przedstawiono je w poniższej tabeli (Tabela 12.). W przypadku terapii burosumabem koszt roczny wyznaczono jako sumę iloczynów liczby poszczególnych fiolek leku Crysvita® przypadających na cykl leczenia (Tabela 7.) oraz kosztów za poszczególne fiołki (Tabela 10.) pomnożoną przez liczbę podań w roku (ok. 13,04 przy założeniu 365,25 dni w roku).

Tabela 12.

Koszty roczne leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego	Koszt w perspektywie wspólnej
BUR z RSS		
BUR bez RSS		
Doustne fosforany	2 169,75	3 272,10
Aktywna witamina D	227,21	759,44

6.2. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym

Ze względu na pakiet badań, który został wskazany do realizacji we wnioskowanym programie lekowym dla populacji dorosłych i który jest identyczny z pakietem badań wymagany w ramach istniejącego programu lekowego dla dzieci, przyjęto, że koszt kwalifikacji do programu lekowego zostanie rozliczony zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe w ramach chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) jako rozliczanie świadczenia Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Koszt tego świadczenia wraz z uwzględnieniem średniej wartości punktu (w ramach rozliczenia produktu kontraktowanego „PROGRAM LEKOWY - LECZENIE CHORYCH NA HIPOFOSFATEMIĘ SPRZĘŻONĄ Z CHROMOSOMEM X (XLH)” o średniej cenie punktu 1,77 PLN) wynosi 598,26 PLN i jest on naliczany w pierwszym cyklu modelu u chorych rozpoczynających leczenie BUR.

6.3. Koszty monitorowania leczenia

Ze względu na pakiet badań, który został wskazany do realizacji we wnioskowanym programie lekowym dla populacji dorosłych i który jest identyczny z pakietem badań wymagany w ramach istniejącego programu lekowego dla dzieci, przyjęto, że koszt monitorowania leczenia burosumabem zostanie rozliczony zgodnie z aktualnym *Zarządzeniem programy lekowe badania diagnostyczne związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia w Programie lekowym B.151 odbywają się w ramach świadczeń ryczałtowych Diagnostyka w programie leczenia chorych na hipofosfatemię sprzężoną z chromosomem X (XLH) dla 1. roku terapii oraz 2. roku i kolejnych*. Koszt ryczałtu dla 1. roku terapii przy uwzględnieniu średniej

wyceny punktu (1,77 PLN) wynosi 1 460,25 PLN, natomiast dla kolejnych lat terapii, roczny ryczałt wraz z uwzględnieniem średniej wartości punktu wynosi 663,75 PLN.

6.4. Koszty leczenia powikłań

W ramieniu SoC oraz BUR (w ramach podgrupy osób wypadających z leczenia, którzy powracają na leczenie standardowe) lista możliwych powikłań w przypadku nieleczenia chorego burosumabem jest oparta na danych [REDACTED].

Realizację poszczególnych procedur dobrano na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] Koszt realizacji świadczeń oszacowano na podstawie danych z *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*, *Zarządzenia leczenie szpitalne*, *Zarządzenia leczenie stomatologiczne* oraz *Wykazu wyrobów medycznych*. Na końcowy koszt punktu wpłynęła średnia cena punktu z *Informatora o umowach NFZ* w wysokości 1,76 PLN/punkt dla leczenia szpitalnego (przyjęto wycenę dla produktów ortopedia i traumatologia narządu ruchu - hospitalizacja i chirurgia ogólna – hospitalizacja), oraz 1,68 PLN/punkt dla opieki ambulatoryjnej. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Dokładne obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do modelu, natomiast średnie koszty podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Koszty leczenia powikłań w analizie podstawowej (PLN)

Powikłania	Zasoby wykorzystane do oszacowania kosztu leczenia	Koszt (PLN)
Złamanie stopy	89.007 Konsultacja ortopedyczna, 79.06 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kość piszczelowa/kość strzałkowa / 79.07 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kości stępu/kości śródstopia (noga) / 79.08 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – paliczki stopy /	[REDACTED]
Złamanie kości piszczelowej/strzałkowej	79.091 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – inne wyszczególnione kości (obojczyk) / 79.092 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – inne wyszczególnione kości (żebro) / 79.094 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – inne wyszczególnione kości (rzepka),	

Powikłania	Zasoby wykorzystane do oszacowania kosztu leczenia	Koszt (PLN)
Inne złamania	93.53 Założenie innego unieruchomienia gipsowego / 93.541 Założenie szyny z gipsem / 93.542 Założenie szyny Kramera / 93.549 Założenie innej szyny unieruchamiającej, 97.881 Usunięcie klamry / 97.882 Usunięcie gipsu, Badania biochemiczne ³	
Złamanie kości udowej/miednicy	89.007 Konsultacja ortopedyczna, H67 Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa,	
Złamania kręgów/kręgosłupa	93.53 Założenie innego unieruchomienia gipsowego / 93.541 Założenie szyny z gipsem / 93.542 Założenie szyny Kramera / 93.549 Założenie innej szyny unieruchamiającej, 97.881 Usunięcie klamry / 97.882 Usunięcie gipsu, Badania biochemiczne ³	
Złamania kończyny górnej	89.007 Konsultacja ortopedyczna, H67 Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa, 79.01 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kość ramienna / 79.02 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kość promieniowa/ łokciowa (ramię - inne) / 79.03 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – kości nadgarstka i kości śródręcza (ręka) / 79.04 Zamknięte nastawienie złamania bez wewnętrznej stabilizacji – paliczki ręki, 93.53 Założenie innego unieruchomienia gipsowego / 93.541 Założenie szyny z gipsem / 93.542 Założenie szyny Kramera / 93.549 Założenie innej szyny unieruchamiającej, 97.881 Usunięcie klamry / 97.882 Usunięcie gipsu, Badania biochemiczne ³	
Kamica nerkowa	89.009 Konsultacja urologiczna 88.752 USG nerek, moczowodów, pęcherza moczowego L05 Duże endoskopowe zabiegi nerek	
Nadczynność przytarczyc	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	
Paratyroidektomia	K03 Zabiegi dotyczące tarczycy i przytarczyc	

Powikłania	Zasoby wykorzystane do oszacowania kosztu leczenia	Koszt (PLN)
Wapnica nerek	89.009 Konsultacja urologiczna	
Problemy stomatologiczne	5.13.00.7000029 Konsultacja specjalistyczna, 5.13.00.7000019 Nacięcie powierzchniowo, podśluzówkowo lub podskórnio leżącego ropnia włącznie z drenażem i opatrunkiem	
Utrata słuchu/szumy uszne	89.004 Konsultacja laryngologiczna, 95.412 Audiometria impedancyjna / 95.414 Subiektywna audiometria, P.01.01 Aparat słuchowy na przewodnictwo powietrzne przy jednostronnym ubytku słuchu albo dwa aparaty słuchowe na przewodnictwo powietrzne przy obustronnym ubytku słuchu / P.02.01 Aparat słuchowy na przewodnictwo kostne przy jednostronnym ubytku słuchu albo dwa aparaty słuchowe na przewodnictwo kostne przy obustronnym ubytku słuchu; z wyłączeniem aparatów słuchowych mocowanych na stałe	
Zwężenie kanału kręgowego	89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	
Operacja kręgosłupa	A22 Duże zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym / A23 Średnie zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym / A26 Zabiegi zwalczające ból i na układzie współczulnym / A27 Inne zabiegi na rdzeniu kręgowym i w kanale kręgowym / H51 Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa / H52 Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów / H53 Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów / H55 Zabiegi artroskopowe i przezskórne w zakresie kręgosłupa	

W analizie podstawowej uwzględniono koszty leczenia złamań, kamicy nerkowej, nadczynności przytarczyc i paratyroidektomii, natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono także konieczność leczenia powikłań takich jak: wapnica nerek, problemy stomatologiczne, utrata słuchu/szumy uszne, zwężenie kanału kręgowego, operacja kręgosłupa. Koszty procedur pokazano w tabeli poniżej. Koszty te uwzględniono wykorzystując skumulowaną częstość występowania zdarzeń u chorych w ramieniu SoC, przedstawionych w rozdziale 5.4. (Tabela 2).

6.5. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Koszty różniące – podsumowanie kosztów rocznych uwzględnionych w analizie podstawowej (PLN)

Kategoria kosztowa	Koszt roczny z perspektywy płatnika publicznego	Koszt roczny z perspektywy wspólnej
Koszt BUR bez RSS		
Koszt BUR z RSS		
Koszt doustnych fosforanów i witaminy D	2 396,95	4 031,55
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym	598,26	
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym - 1 rok terapii	1 460,25	
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym - 2 rok terapii i kolejne	663,75	
Koszt monitorowania leczenia poza programem lekowym		
Koszt roczny leczenia złamania stopy		
Koszt roczny leczenia złamania kości piszczelowej/strzałkowej		
Koszt roczny leczenia złamania kości udowej/miednicy		
Koszt roczny leczenia złamania kręków/kręgosłupa		
Koszt roczny leczenia złamania w kończynie górnej		
Koszt roczny leczenia innych złamań		
Koszt roczny operacji kręgosłupa		
Koszt roczny leczenia wapnicy nerek		
Koszt roczny leczenia kamicy nerkowej		
Koszt roczny leczenia nadciśności przytarczyc		
Koszt roczny leczenia paratyroidektomii		
Koszt roczny leczenia problemów stomatologicznych		
Koszt roczny leczenia utraty słuchu / szumów usznych		
Koszt roczny leczenia zwężenia kanału kręgowego		

7. Założenia i dane wejściowe

W zakresie modelowania przebiegu choroby w czasie dokonano w analizie podstawowej następujących założeń:

- przyjęcie parametrów klinicznych (odsetek kobiet, odsetek leczonych zredukowaną dawką BUR, jakość życia, prawdopodobieństwo normalizacji stężenia fosforanów w surowicy w terapii BUR i leczeniu standardowym, prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań) dla chorych na podstawie [redacted]

- Założono, że chorzy z XLH mają większe ryzyko zgonu niż populacja generalna. Przyjęto, że ryzyko zgonu zmniejsza się wśród chorych leczonych BUR osiągających normalizację stężenia fosforanów w surowicy;

- W przypadku chorych doświadczających złamań i operacji kręgosłupa uwzględniono długoterminowy wpływ na jakość życia;
- W ramach analizy przyjęto, że powikłania takie jak: złamania, operacje kręgosłupa, szumy uszne/utrata słuchu, stenoza kanału kręgowego i problemy stomatologiczne (ropień zęba) są bezpośrednio spowodowane działaniem choroby, jaką jest XLH. Przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań w populacji z normalizacją stężenia fosforanów (zarówno w przypadku chorych leczonych BUR, jak i terapią standardową) jest zredukowane do poziomu występującego w populacji generalnej;
- W ramach analizy przyjęto, że powikłania takie jak: nadczynność przytarczyc, paratyroidektomia, kamica nerkowa czy wapnica nerek są bezpośrednio spowodowane stosowaniem leczenia standardowego. Przyjęto zatem, że prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań w populacji leczonej BUR jest zredukowane do 0%;
- W związku z tym, że w publikacji *Zanocco 2016* wartość mnożnika wyniosła w przybliżeniu 1 (0,987) przyjęto konserwatywnie brak dodatkowej obniżki użyteczności dla bezobjawowej nadczynności przytarczyc;
- Ze względu na brak odpowiednich danych pozwalających oszacować wartość mnożnika założono konserwatywnie brak wpływu stenozy kanału kręgowego oraz wapnicy nerek na obniżenie jakości życia.

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu, przyjęte założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych, a także scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 15.
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%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%		
Długość cyklu w modelu (lata)	1	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Horyzont czasowy analizy (lata)	dożywotni	alter	10	Analiza podstawowa: dożywotni horyzont czasowy kończący się na wieku 100 lat	Założenie
		alter	20	Wartości alter: 10-letni i 20-letni horyzont czasowy	
Próg opłacalności (PLN/QALY)	217 641	n/d	n/d	n/d	Obwieszczenie Prezesa GUS
Odsetek kobiet	76,56%	alter	64,93%	Analiza podstawowa: odsetek wyznaczony na podstawie danych z rejestru CL001 Wartość alter: odsetek wyznaczony na podstawie badania CL303	Javaid 2021, Insogna 2018
Dawka standardowa BUR (mg/kg m.c.)	1,00	n/d	n/d	Zalecana dawka początkowa u osób dorosłych to 1,0 mg/kg masy ciała, zaokrąglane do najbliższej wielokrotności 10 mg do maksymalnej dawki 90 mg, podawane co 4 tygodnie.	ChPL Crysvita

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
Dawka zredukowana BUR (mg/kg m.c.)	0,50	n/d	n/d	Jeśli stężenie fosforanów w surowicy jest powyżej górnej granicy normy, należy wstrzymać podanie kolejnej dawki i ponownie zbadać stężenie fosforanów w surowicy w ciągu 2 tygodni. Przed ponownym włączeniem burosumabu stężenie fosforanów w surowicy pacjenta musi być poniżej dolnej granicy normy. Gdy stężenie fosforanów w surowicy będzie poniżej dolnej granicy normy, leczenie można ponownie włączyć z zastosowaniem połowy pierwotnie stosowanej dawki początkowej do maksymalnej dawki 40 mg, z dawkowaniem co 4 tygodnie (czyli połowa z 1 mg/kg m.c.)	ChPL Crysvita
Dawka dobową alfakalcydolu u dorosłych (mcg)	1,125	min	0,75	Analiza podstawowa: Uwzględniono wartości średnie wskazane w raporcie Reducto Spezial 2022 Wartości alter 1: Wartości minimalne, uwzględniające dawkowanie wskazane w ChPL dla leków Detriol oraz Alfadiol Wartości alter 2: Wartości maksymalne, uwzględniające dawkowanie wskazane w ChPL dla leków Detriol oraz Alfadiol Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Szacowanie dawek fosforanów i aktywnej witaminy D".	Reducto Spezial 2022, ChPL Detriol, ChPL Alfadiol
Dawka dobową kalcytriolu u dorosłych (mcg)	0,625	max	1,50		
Dawka dobową elementarnego fosforu u dorosłych (mg)	1 175,00	min	0,250		
		max	0,750		
		min	750		
		max	1 600		
DDD dla burosumabu (mg)	2,50	n/d	n/d	n/d	WHO
Masa atomowa fosforu (u)	30,974	n/d	n/d	masa atomu P	Kalkulator masy cząsteczkowej
Masa cząsteczki diwodorofosforanu sodu (u)	119,977	n/d	n/d	masa cząsteczki NaH ₂ PO ₄ (Natr. phosphorici monobasici)	Kalkulator masy cząsteczkowej
Masa cząsteczki wodorofosforanu sodu (u)	141,959	n/d	n/d	masa cząsteczki Na ₂ HPO ₄ (Natr. phosphorici bibasici)	Kalkulator masy cząsteczkowej
Masa cząsteczki diwodorofosforanu potasu (u)	136,086	n/d	n/d	masa cząsteczki KH ₂ PO ₄	Kalkulator masy cząsteczkowej

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 chorych leczonych zredukowaną dawką BUR	5,97%	alter	0,00%	Analiza podstawowa: Odsetek chorych leczonych zredukowaną dawką BUR w badaniu CL303 [Portale 2019] Wartość alter: Wszyscy chorzy poddani terapii BUR stosują leczenie dawką standardową	Portale 2019
Odsetek chorych przyjmujących doustne fosforany i witaminę D w ramach leczenia standardowego		alter 1	46,89%	Analiza podstawowa Wariant alter 1: Odsetek chorych stosujących doustne fosforany i witaminę D w postaci aktywnej bądź innej podczas tworzenia rejestru CL001	Javaid 2021
		alter 2	40,67%	Wariant alter 2: Odsetek chorych stosujących doustne fosforany i aktywną witaminę D podczas tworzenia rejestru CL001	
Parametry związane z szacowaniem jakości życia					
Użyteczność chorych z XLH - wartość bazowa (EQ-5D)		alter			
Spadek użyteczności chorych z XLH w skali roku (EQ-5D)		alter			
Średnia poprawa użyteczności w 1. roku leczenia BUR (EQ-5D)		alter 1			
		alter 2			
		alter 3			
		alter 1			

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
Średnia poprawa użyteczności w 2. roku leczenia BUR (EQ-5D)		alter 2			
		alter 3			
Średnia poprawa użyteczności od 3. roku leczenia BUR (EQ-5D)		alter 1			
		alter 2			
		alter 3			
Mnożnik użyteczności w 1. roku od złamania w kończynie dolnej / biodrze	0,550	min	0,495	Mnożniki użyteczności obliczone dla pierwszych 12 miesięcy oraz kolejnych lat po złamaniu biodra z publikacji <i>Svedbom 2018</i> przyjęto w modelu dla złamań: stopy, kości piszczelowej/strzałkowej, kości udowej/miednicy Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	Svedbom 2018
		max	0,605		
Mnożnik użyteczności w kolejnych latach od złamania w kończynie dolnej / biodrze	0,860	min	0,774		
		max	0,946		
Mnożnik użyteczności w 1. roku od złamania kręgów/rdzenia kręgowego	0,680	min	0,612	Mnożniki użyteczności obliczone dla pierwszych 12 miesięcy oraz kolejnych lat po złamaniu kręgów z publikacji <i>Svedbom 2018</i> Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako „Wartość mnożników użyteczności"	Svedbom 2018
		max	0,748		
Mnożnik użyteczności w kolejnych latach od złamania kręgów/rdzenia kręgowego	0,850	min	0,765		
		max	0,935		
Mnożnik użyteczności w 1. roku od złamania w kończynie górnej lub innego złamania	0,830	min	0,747	Mnożniki użyteczności obliczone dla pierwszych 12 miesięcy oraz kolejnych lat po złamaniu kości przedramienia z publikacji <i>Svedbom 2018</i> przyjęto w modelu dla złamań w kończynie górnej lub innych złamań Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w	Svedbom 2018
		max	0,913		
	0,990	min	0,891		

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
Mnożnik użyteczności w kolejnych latach od złamania w kończynie górnej lub innego złamania		max	1,000	ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	
Mnożnik użyteczności w przypadku problemów stomatologicznych	0,990	min	0,891	Wartość mnożnika dla próchnicy zęba z publikacji <i>Claxton 2014</i> Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	<i>Claxton 2014</i>
		max	1,000		
Mnożnik użyteczności w przypadku utraty słuchu/szumów usznych	0,915	min	0,824	Wartość użyteczności dla chorych przed założeniem aparatu słuchowego [<i>Barton 2005</i>] podzielona przez użyteczność w populacji generalnej [<i>NICE 2019</i>] Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	<i>Barton 2005, NICE 2019</i>
		max	1,000		
Mnożnik użyteczności w przypadku kamieni nerkowych	0,783	min	0,704	Wartość użyteczności dla chorych z kamicą nerkową podzielona przez użyteczność w populacji generalnej Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	<i>NICE 2019</i>
		max	0,861		
Mnożnik użyteczności w przypadku bezobjawowej nadczynności przytarczyc	1,000	min	0,900	W związku z tym, że w publikacji <i>Zanocco 2016</i> wartość mnożnika wyniosła w przybliżeniu 1 (0,987) przyjęto brak dodatkowej obniżki użyteczności dla bezobjawowej nadczynności przytarczyc (założenie konserwatywne). Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	<i>Zanocco 2016</i>
		max	1,000		
Mnożnik użyteczności w przypadku paratyroidektomii	0,897	min	0,807	Mnożnik użyteczności obliczony dla objawowej nadczynności przytarczyc z publikacji <i>Zanocco 2016</i> Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	<i>Zanocco 2016</i>
		max	0,987		

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
Mnożnik użyteczności w 1. roku od operacji kręgosłupa	0,680	min	0,612	Przyjęto wartości na poziomie mnożników uwzględnionych dla złamania kręgow/rdzenia kręgowego Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	Svedbom 2018
		max	0,748		
Mnożnik użyteczności w kolejnych latach od operacji kręgosłupa	0,850	min	0,765		
		max	0,935		
Mnożnik użyteczności w przypadku stenozы kanału kręgowego/wapnicy nerek	1,000	min	0,900	Ze względu na brak odpowiednich danych pozwalających oszacować wartość mnożnika założono konserwatywnie brak wpływu stenozы kanału kręgowego oraz wapnicy nerek na obniżenie jakości życia Wartości alternatywne dla wszystkich mnożników testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Wartość mnożników użyteczności"	Założenie
		max	1,000		
Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi z przewodu pokarmowego (EQ-5D)	-0,110	alter	-0,090	Analiza podstawowa: Spadek jakości życia przy wystąpieniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Wartość alter: Spadek jakości życia spowodowany objawami dyspeptycznymi	Groeneveld 2001
Parametry kliniczne					
Prawdopodobieństwo normalizacji stężenia fosforanów w surowicy w terapii BUR	83,82%	alter 1	94,12%	Analiza podstawowa: Odsetek chorych osiągających stężenie fosforanów w surowicy > LLN w 48. tygodniu leczenia BUR w badaniu CL303 [Portale 2019] Wartość alter 1: Odsetek chorych osiągających stężenie fosforanów w surowicy > LLN w 24. tygodniu leczenia BUR w badaniu CL303. Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 22. tyg. tj. 2 tygodnie po podaniu każdej dawki leku [Insogna 2018] Wartość alter 2: Odsetek chorych osiągających stężenie fosforanów w surowicy > LLN w 24. tygodniu leczenia BUR w badaniu CL303. Średnią obliczono na podstawie wyników uzyskanych pomiędzy początkiem badania a 24. tyg. tj. na koniec każdego cyklu [Insogna 2018]	Portale 2019, Insogna 2018
		alter 2	67,65%		

[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
Skala korzystnego wpływu na śmiertelność związanego z zastosowaniem BUR w 1. roku leczenia	75%	alter	100%	Analiza podstawowa: Na podstawie danych z raportu NICE 2024, uwzględniono, że ok. 75% korzyści z zastosowania BUR obserwowanych jest po roku leczenia oraz 100% korzyści po 2 latach od rozpoczęcia leczenia BUR. Założono także, że korzyści na poziomie 75% utrzymują się w 1. roku od zaprzestania terapii BUR, natomiast utrzymują się na poziomie 50% od 2. roku po zakończeniu leczenia BUR. Wartości alter: Wartości zakładające uzyskanie natychmiastowej pełnej korzyści związanej z zastosowaniem BUR od momentu rozpoczęcia leczenia oraz natychmiastową utratę tychże korzyści od chwili przerwania terapii Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Efekt korzystnego wpływu na śmiertelność związanego z zastosowaniem BUR"	NICE 2024, Założenie
Skala korzystnego wpływu na śmiertelność związanego z zastosowaniem BUR w 2. roku leczenia	100%	alter	100%		
Skala korzystnego wpływu na śmiertelność związanego z zastosowaniem BUR od 3. roku leczenia	100%	alter	100%		
Skala utrzymania korzystnego wpływu na śmiertelność związanego z zastosowaniem BUR w 1. roku od przerwania leczenia	75%	alter	0%		
Skala utrzymania korzystnego wpływu na śmiertelność związanego z zastosowaniem BUR w 2. roku od przerwania leczenia	50%	alter	0%		
Skala korzystnego wpływu BUR na redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą (XLH) w 1. roku leczenia	50%	alter	100%	Analiza podstawowa: Wpływ normalizacji stężenia fosforanów w surowicy na występowanie chorób może nie być natychmiastowy. Zatem na podstawie danych z raportu NICE 2024 przyjęto, że ok. 50% korzyści z zastosowania BUR obserwowanych jest po roku leczenia oraz 100% korzyści po 2 latach od rozpoczęcia leczenia BUR. Założono także, że korzyści na poziomie 50% utrzymują się w 1. roku	NICE 2024, Założenie

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
Skala korzystnego wpływu BUR na redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą (XLH) w 2. roku leczenia	100%	alter	100%	od zaprzestania terapii BUR, natomiast zanikają od 2. roku po zakończeniu leczenia BUR Wartości alter: Wartości zakładające uzyskanie natychmiastowej pełnej korzyści związanej z zastosowaniem BUR od momentu rozpoczęcia leczenia oraz natychmiastową utratę tychże korzyści od chwili przerwania terapii Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Efekt korzystnego wpływu BUR na redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą (XLH)"	
Skala korzystnego wpływu BUR na redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą (XLH) od 3. roku leczenia	100%	alter	100%		
Skala utrzymania korzystnego wpływu BUR na redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą (XLH) w 1. roku od przerwania leczenia	50%	alter	0%		
Skala utrzymania korzystnego wpływu BUR na redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą (XLH) w 2. roku od przerwania leczenia	0%	alter	0%		
Skala utrzymania poprawy jakości życia w 1. roku od przerwania leczenia BUR	50%	alter	0%	Analiza podstawowa: Podobnie jak w przypadku korzystnego wpływu na redukcję wystąpienia powikłań związanego z zastosowaniem BUR zakłada się, że w 1. roku od zaprzestania terapii utrzymuje się 50% z	NICE 2024, Założenie

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
Skala utrzymania poprawy jakości życia od 2. roku po przerwaniu leczenia BUR	0%	alter	0%	poprawy jakości życia wynikającej z zastosowania BUR. Od 2. roku po zaprzestaniu terapii BUR efekt ten całkowicie zanika. Wartości alter: Wartości zakładające natychmiastową utratę poprawy jakości życia wynikającej z zastosowania BUR od chwili przerwania terapii Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Utrzymanie poprawy jakości życia po przerwaniu leczenia BUR"	
HR dla śmiertelności w populacji XLH w porównaniu do populacji generalnej	2,93	min	1,00	Analiza podstawowa: HR dla śmiertelności w populacji z możliwym XLH w porównaniu do populacji generalnej Wariant min: Brak wpływu XLH na śmiertelność w porównaniu do populacji generalnej Wariant max: HR dla śmiertelności w populacji z wysoce prawdopodobnym XLH w porównaniu do populacji generalnej	Hawley 2020
		max	6,65		
Skala zmniejszenia HR dla śmiertelności w populacji leczonej BUR względem leczenia standardowego	50%	min	0%	Analiza podstawowa: wartość środkowa pomiędzy wartościami skrajnymi Wartość min: 0% odpowiada śmiertelności w populacji leczonej standardowo Wartość max: 100% odpowiada śmiertelności w populacji generalnej	NICE 2024, Założenie
		max	100%		
Skala redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą (XLH) w populacji z normalizacją stężenia fosforanów	100%	n/d	n/d	W ramach analizy przyjęto, że powikłania takie jak: złamania, operacje kręgosłupa, szumy uszne/utrata słuchu, stenoza kanału kręgowego i problemy stomatologiczne (ubytki zębowe, ropień) są bezpośrednio spowodowane działaniem choroby, jaką jest XLH. Przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań w populacji z normalizacją stężenia fosforanów (zarówno w przypadku chorych leczonych BUR, jak i terapią standardową) jest zredukowane do poziomu występującego w populacji generalnej.	Założenie

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
Skala redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych terapią standardową w populacji leczonej BUR	100%	n/d	n/d	W ramach analizy przyjęto, że powikłania takie jak: bezobjawowa nadczynność przytarczyc, paratyroidektomia, kamica nerkowa czy wapnica nerek są bezpośrednio spowodowane stosowaniem leczenia standardowego. Przyjęto zatem, że prawdopodobieństwo wystąpienia tych powikłań w populacji leczonej BUR jest zredukowane do 0%.	Założenie
Odsetek chorych doświadczających działań niepożądanych z przewodu pokarmowego wśród leczonych standardowo		n/d	n/d		
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	6%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Lek będący podstawą limitu w grupie	Crysvita 10 mg	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Cena zbytu netto za opakowanie leku Crysvita® 10 mg bez RSS (PLN)		n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Cena zbytu netto za opakowanie leku Crysvita® 20 mg bez RSS (PLN)		n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Cena zbytu netto za opakowanie leku Crysvita® 30 mg bez RSS (PLN)		n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Cena hurtowa brutto za opakowanie leku Crysvita® 10 mg z RSS (PLN)		n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę

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
Cena hurtowa brutto za opakowanie leku Crysvita® 20 mg z RSS (PLN)	██████	n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Cena hurtowa brutto za opakowanie leku Crysvita® 30 mg z RSS (PLN)	██████	n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Minimalne wynagrodzenie za pracę (PLN)	4 666,00	n/d	n/d	https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240001362/O/D/20241362.pdf	Rozporządzenie Rady Ministrów
Odpłatność za lek recepturowy dla pacjenta (PLN)	23,30	n/d	n/d	Na podstawie art.6 ust. 7 "Odpłatność ryczałtowa, o której mowa w ust. 5, wynosi 0,50% wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę [...] z zaokrągleniem do pierwszego miejsca po przecinku"	Ustawa o refundacji
Marża detaliczna dla leków recepturowych	25%	n/d	n/d	Art. 1 pkt 6d) ust. 8 otrzymuje brzmienie: „8. Dla leków, o których mowa w art. 6 ust. 5, ustala się marżę detaliczną w wysokości 25% liczoną od kosztu jego sporządzenia, wynoszącą nie więcej niż koszt wykonania leku recepturowego przygotowywanego w warunkach aseptycznych, określony w przepisach wydanych na podstawie art. 6 ust. 10.”;	Ustawa o refundacji DNUR
Ilość leku recepturowego w postaci roztworu, którego dotyczy odpłatność ryczałtowa (g)	250	n/d	n/d	https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250000388/O/D/20250388.pdf	Rozporządzenie MZ w sprawie leków recepturowych
Koszt wykonania leku recepturowego (PLN)	31,81	n/d	n/d	Przyjęto wycenę dla leku niesporządzonego w warunkach aseptycznych https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250000388/O/D/20250388.pdf „31,81 zł, w tym należny podatek od towarów i usług”;	Rozporządzenie MZ w sprawie leków recepturowych
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)	598,26	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie Programy Lekowe

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
Koszt monitorowania w programie lekowym w 1. roku terapii - ryczałt roczny (PLN)	1 460,25	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie Programy Lekowe
Koszt monitorowania w programie lekowym w 2. i kolejnym roku terapii - ryczałt roczny (PLN)	663,75	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie Programy Lekowe
Koszt roczny monitorowania leczenia standardowego (PLN)	■	n/d	n/d	■	■
Koszt roczny leczenia złamania stopy (PLN)	■	n/d	n/d	■ ■ ■ ■	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia złamania kości piszczelowej/strzałkowej (PLN)	■	n/d	n/d		Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia złamania kości udowej/miednicy (PLN)	■	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia złamania kręków/kręgosłupa (PLN)	■	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie szpitalne

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
Koszt roczny leczenia złamania w kończynie górnej (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia innych złamań (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny operacji kręgosłupa (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia wapińcy nerek (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia kamicy nerkowej (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia nadczynności przytarczyc (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia paratyroidektomii (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia problemów stomatologicznych (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie stomatologiczne
Koszt roczny leczenia zwężenia kanału kręgowego (PLN)	██████	n/d	n/d		Zarządzenie leczenie szpitalne

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 kosztowe - perspektywa płatnika publicznego					
Koszt fosforu w ramach mieszanki fosforowej recepturowej (PLN/g)	5,06	n/d	n/d	Kwota z oszacowań wykonanych na podstawie Danych przetargowych z uwzględnieniem marż ustawowych pomniejszona o odpłatność za lek recepturowy dla pacjenta wynikającą z Ustawy o refundacji	Dane przetargowe, Ustawa o refundacji
Koszt fosforu w ramach produktu Reducto Spezial (PLN/g)	4,85	n/d	n/d	Średni koszt elementarnego fosforu w leku Reducto Spezial sprowadzanego w ramach importu docelowego [Reducto Spezial 2022]. Parametr wykorzystywany tylko w analizie scenariuszy w przypadku wyboru alternatywnego wariantu obszaru modelowanego jako 'Substancja stosowana w ramach suplementacji fosforanów'	Reducto Spezial 2022
Koszt alfakalcydolu (PLN/mcg)	0,00	alter	4,50	Analiza podstawowa: Brak kosztu płatnika publicznego (koszt leku w całości pokrywany przez chorego) Wartość alter: Średni ważony udziałami poszczególnych opakowań koszt leku One-Alfa sprowadzanego w ramach importu docelowego [One-Alfa 2022]	One-Alfa 2022
Koszt kalcytriolu (PLN/mcg)	1,99	n/d	n/d	Parametr wykorzystywany tylko w analizie scenariuszy w przypadku wyboru alternatywnego wariantu obszaru modelowanego jako 'Substancja stosowana w ramach suplementacji witaminą D'. Koszt rozliczony w ramach listy aptecznej wykazu leków refundowanych.	Wykaz leków refundowanych
Koszt roczny leczenia utraty słuchu / szumów usznych (PLN)		n/d	n/d		Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Wykaz wyrobów medycznych

Tabela 16.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Efekt korzystnego wpływu na śmiertelność związanego z zastosowaniem BUR	rozłożony w czasie	alter	natychmiastowy	Analiza podstawowa: Pełną korzyść z leczenia BUR uzyskuje się stopniowo: 75% w 1. roku leczenia i 100% od 2. roku leczenia. Korzyści ze stosowania BUR utrzymują się na poziomie 75% w 1. roku po przerwaniu terapii i zanikają od 2. roku po zaprzestaniu leczenia. Scenariusz alter: Scenariusz zakładający uzyskanie pełnego 100% korzystnego wpływu na śmiertelność związanego z zastosowaniem BUR od momentu rozpoczęcia leczenia oraz natychmiastową utratę korzyści z terapii BUR po przerwaniu terapii	<i>NICE 2024, Założenie</i>
Efekt korzystnego wpływu BUR na redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą (XLH)	rozłożony w czasie	alter	natychmiastowy	Analiza podstawowa: Pełną korzyść z leczenia BUR uzyskuje się stopniowo: 50% w 1. roku leczenia i 100% od 2. roku leczenia. Korzyści ze stosowania BUR utrzymują się na poziomie 50% w 1. roku po przerwaniu terapii i zanikają od 2. roku po zaprzestaniu leczenia. Scenariusz alter: Scenariusz zakładający uzyskanie pełnego 100% korzystnego wpływu BUR na redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia powikłań spowodowanych chorobą oraz natychmiastową utratę korzyści z terapii BUR po przerwaniu terapii	<i>NICE 2024, Założenie</i>
Uwzględnienie wszystkich powikłań w modelu	nie	alter	tak	Analiza podstawowa: Istnieje niepewność co do wpływu burosumabu na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia operacji kręgosłupa, szumów usznych/utraty słuchu, stenozy kanału kręgowego i problemów stomatologicznych (głównie z powodu niepewności wokół mechanizmów działania u chorych z XLH). W związku z tym w analizie podstawowej wyłączono działanie submodeli dla wymienionych wyżej powikłań spowodowanych XLH (założenie konserwatywne). W raporcie NICE 2024 przyjęto analogiczne założenie. Analiza scenariuszy: Wariant, w którym założono wpływ burosumabu na zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia wszystkich powikłań uwzględnionych w modelu.	<i>NICE 2024, Założenie</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Źródło danych dla oszacowania prawdopodobieństwa powikłań		alter			
Źródło danych dla oszacowania jakości życia zależnej od wieku		alter			
Poprawa użyteczności chorych leczonych BUR	analiza podstawowa	alter	scenariusz alternatywny 1		NICE 2024
		alter	scenariusz alternatywny 2	Scenariusz alternatywny 1: Poprawa użyteczności liczona na podstawie różnicy pomiędzy krzywymi przedstawiającymi kształtowanie się w czasie jakości życia wszystkich chorych leczonych BUR oraz terapią standardową [NICE 2024] Scenariusz alternatywny 2: Poprawa użyteczności liczona na podstawie kształtowania się w czasie jakości życia chorych leczonych BUR z poprawą w skali WOMAC w 48 tygodniu terapii (brak porównania z krzywą dla terapii standardowej) [NICE 2024]	
		alter	scenariusz alternatywny 3	Scenariusz alternatywny 3: Poprawa użyteczności liczona na podstawie kształtowania się w czasie jakości życia wszystkich chorych leczonych BUR (brak porównania z krzywą dla terapii standardowej) [NICE 2024]	

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Utrzymanie poprawy jakości życia po przerwaniu leczenia BUR	tak	alter	nie	Analiza podstawowa: Poprawa jakości życia wynikająca z zastosowania BUR utrzymuje się na poziomie 50% w 1. roku po przerwaniu terapii i zanika od 2. roku po zaprzestaniu leczenia Scenariusz alter: Natychmiastowa utrata poprawy jakości życia po przerwaniu terapii BUR	Założenie
Wpływ XLH na obniżenie jakości życia członków rodziny i opiekunów chorych	nie	alter	tak	Analiza podstawowa: Brak wpływu XLH na jakość życia członków rodziny/opiekunów chorych (założenie konserwatywne) Scenariusz alter: Chorzy z XLH, którzy nie osiągają normalizacji stężenia fosforanów w surowicy, są narażeni na większe prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań, przez co wymagają większej opieki. W ramach analizy scenariuszy testowano wariant, [REDACTED] (użyteczność członków rodziny/opiekunów obniżona o wartość bezwzględną poprawy użyteczności założonej dla chorych leczonych BUR)	Założenie
Szacowanie dawek fosforanów i aktywnej witaminy D	wartości średnie	alter 1	minimalne dawkowanie	Przyjęcie wartości testowanych w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy opisano w ramach parametrów dobowego dawkowania alfakalcydolu oraz elementarnego fosforu.	<i>Reducto Spezial 2022, ChPL Detriol, ChPL Alfadiol</i>
		alter 2	maksymalne dawkowanie		
Substancja stosowana w ramach suplementacji witaminą D	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Substancja stosowana w ramach suplementacji fosforanów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wartość mnożników użyteczności	analiza podstawowa	min	wariant minimalny	Analiza podstawowa: wartości mnożników oszacowane lub przyjęte bezpośrednio na podstawie danych z literatury.	<i>Svedbom 2018, Claxton 2014,</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
		max	wariant maksymalny	Wariant minimalny: wartości o 10% mniejsze niż w analizie podstawowej Wariant maksymalny: wartości o 10% większe niż w analizie podstawowej. Uwaga: Wartości maksymalne, większe o 10% niż w analizie podstawowej, nie mogły przekraczać 1	Barton 2005, NICE 2019, Zanocco 2016
Źródło danych dla rozkładu wieku w populacji chorych z XLH		alter			Dane GUS
		alter	Populacja ogólna w Polsce	Scenariusz alter 2: rozkład wieku wyznaczony na podstawie <i>Danych GUS</i> odzwierciedlający rozkład populacji w Polsce	
Źródło danych dla rozkładu masy ciała w populacji chorych z XLH					
Szacowanie zużycia zasobów leczenia powikłań					

8. Wyniki analizy

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższych tabelach.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej, w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 17.

Wyniki analizy CUA – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego

Kategoria	BUR	SoC
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt BUR (PLN)		
Koszt doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D (PLN)		
Koszt monitorowania leczenia (PLN)		
Koszt leczenia powikłań (PLN)		
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)		
QALY		
Koszt inkrementalny (PLN)		
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		
ICUR (PLN/QALY)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 10 mg (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 20 mg (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 30 mg (PLN)		

Tabela 18.

Wyniki analizy CUA – wariant z RSS w perspektywie wspólnej

Kategoria	BUR	SoC
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt BUR (PLN)		
Koszt doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D (PLN)		
Koszt monitorowania leczenia (PLN)		
Koszt leczenia powikłań (PLN)		
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)		
QALY		
Koszt inkrementalny (PLN)		
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		

Kategoria	BUR	SoC
ICUR (PLN/QALY)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 10 mg (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 20 mg (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 30 mg (PLN)		

Tabela 19.

Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

Kategoria	BUR	SoC
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt BUR (PLN)		
Koszt doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D (PLN)		
Koszt monitorowania leczenia (PLN)		
Koszt leczenia powikłań (PLN)		
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)		
QALY		
Koszt inkrementalny (PLN)		
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		
ICUR (PLN/QALY)	3 514 090,43	
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 10 mg (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 20 mg (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 30 mg (PLN)		

Tabela 20.

Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS w perspektywie wspólnej

Kategoria	BUR	SoC
Całkowity koszt różniący (PLN)		
Koszt BUR (PLN)		
Koszt doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D (PLN)		
Koszt monitorowania leczenia (PLN)		
Koszt leczenia powikłań (PLN)		
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)		
QALY		
Koszt inkrementalny (PLN)		
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)		
ICUR (PLN/QALY)	3 509 475,88	
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 10 mg (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 20 mg (PLN)		
Progowa cena zbytu netto za opak. leku Crysvita® 30 mg (PLN)		

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

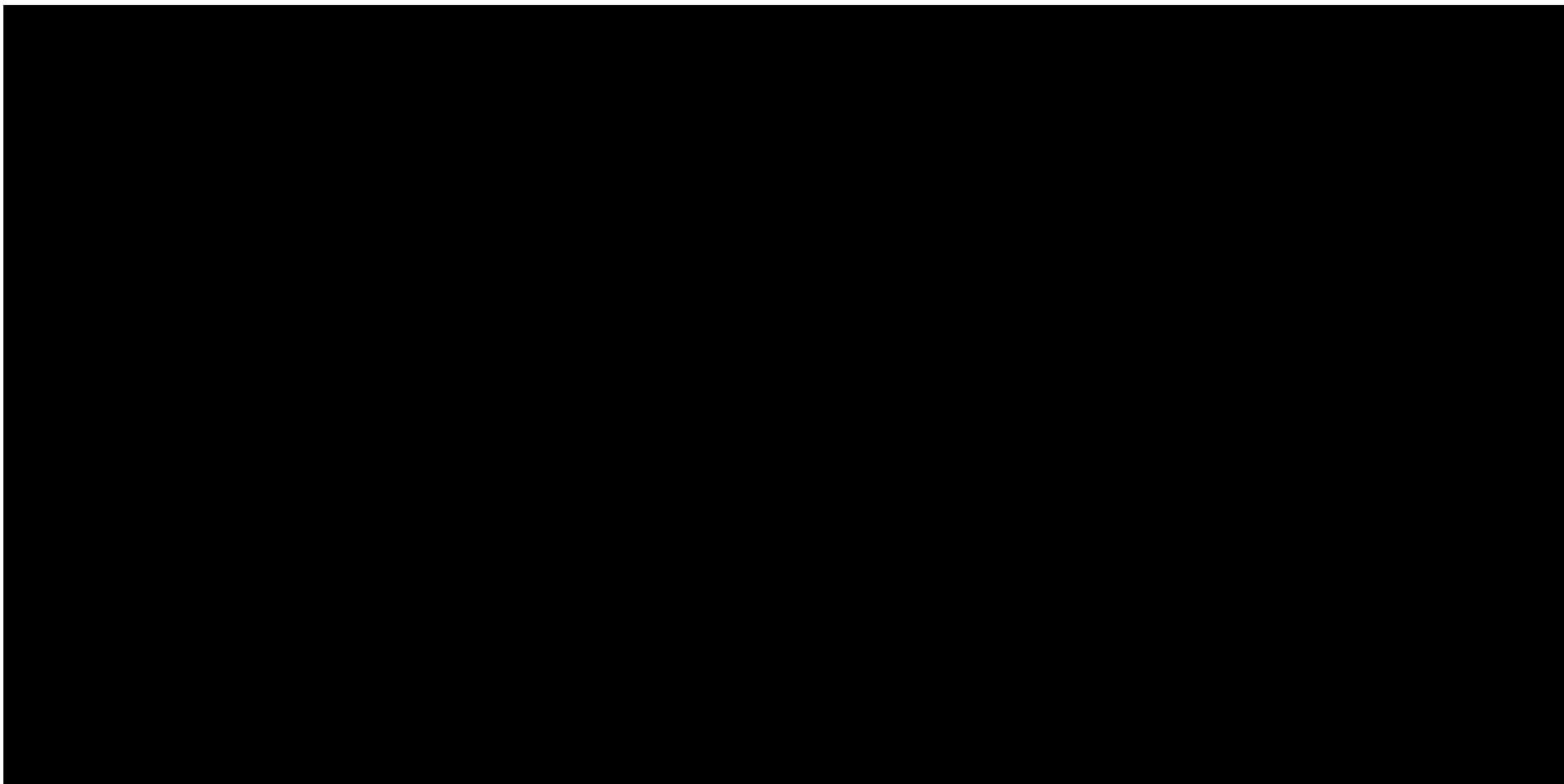
Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

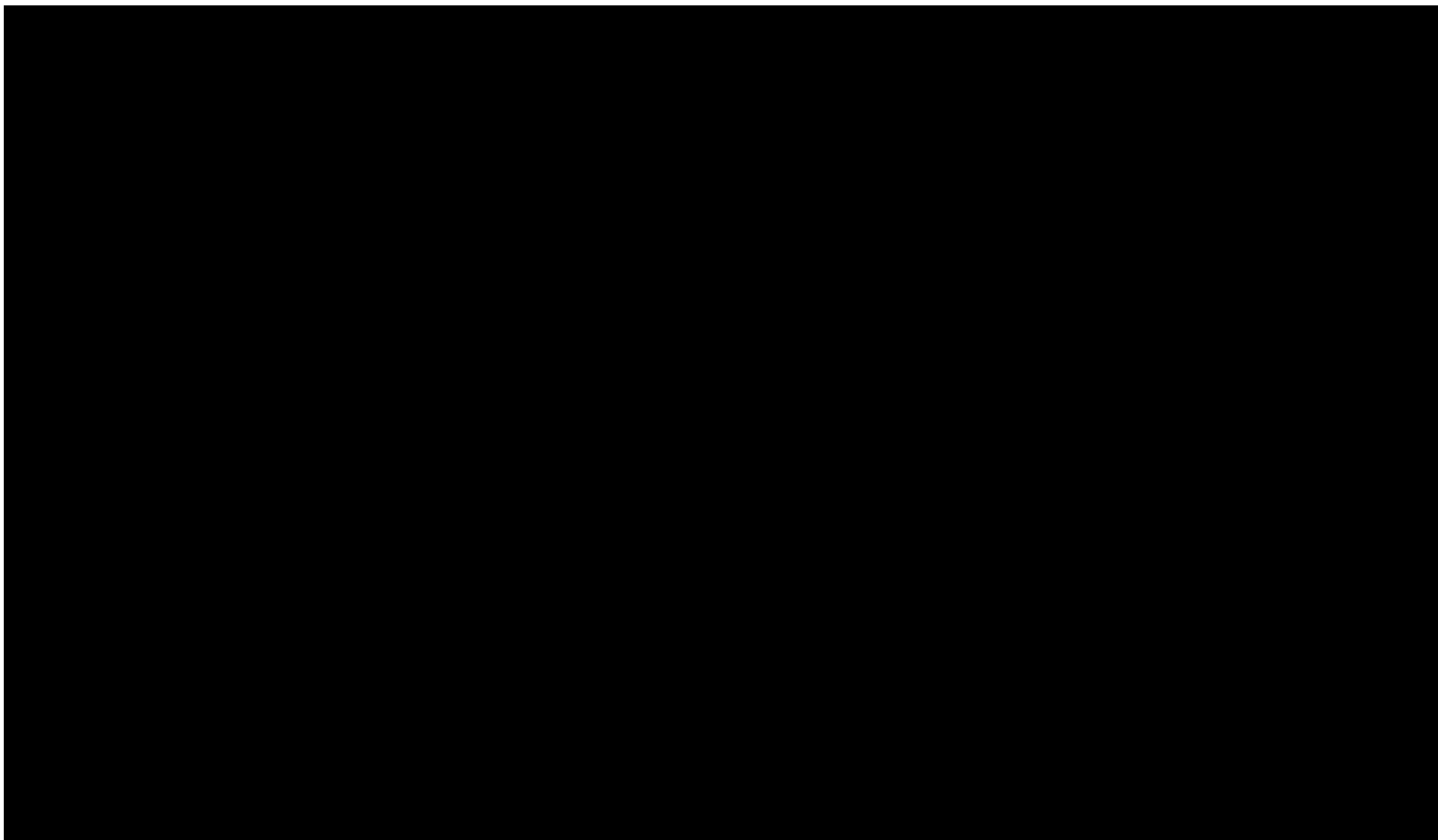
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji⁴, w perspektywie płatnika publicznego oraz wariancie bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach. Natomiast wyniki w perspektywie wspólnej można wygenerować w kalkulatorze dołączonym do raportu.

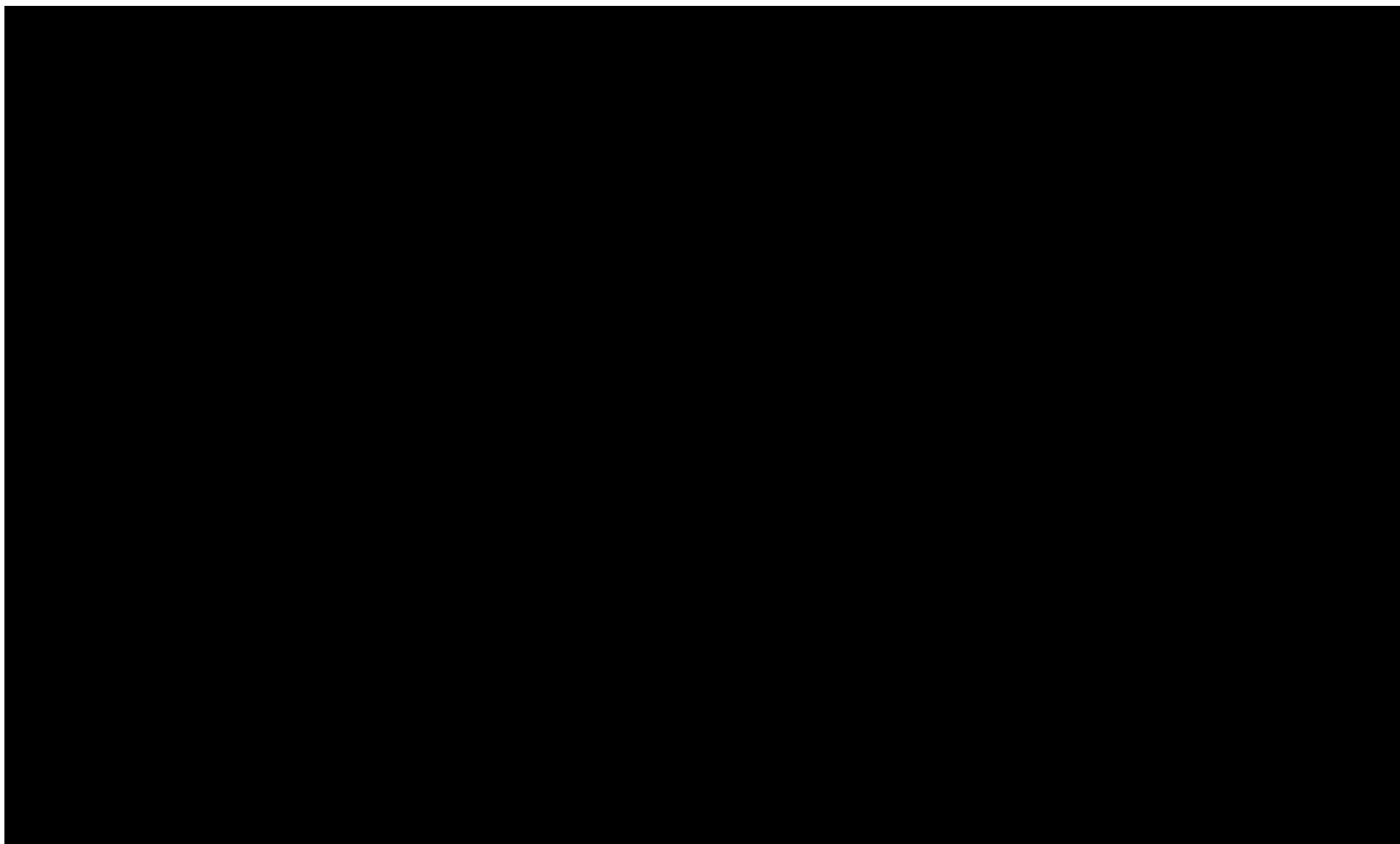
⁴ W zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz alternatywnych długości horyzontu czasowego – przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

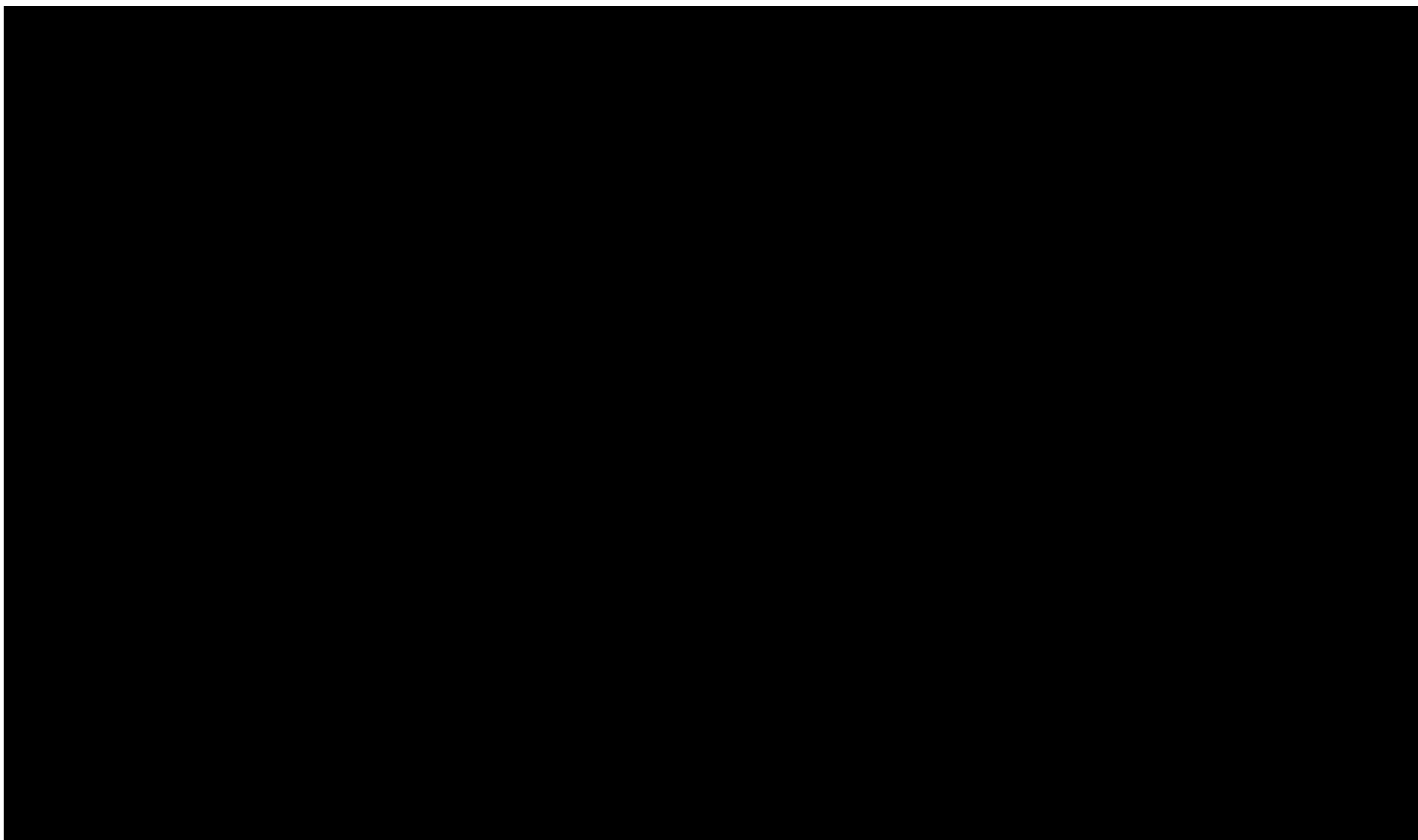
Tabela 21.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego









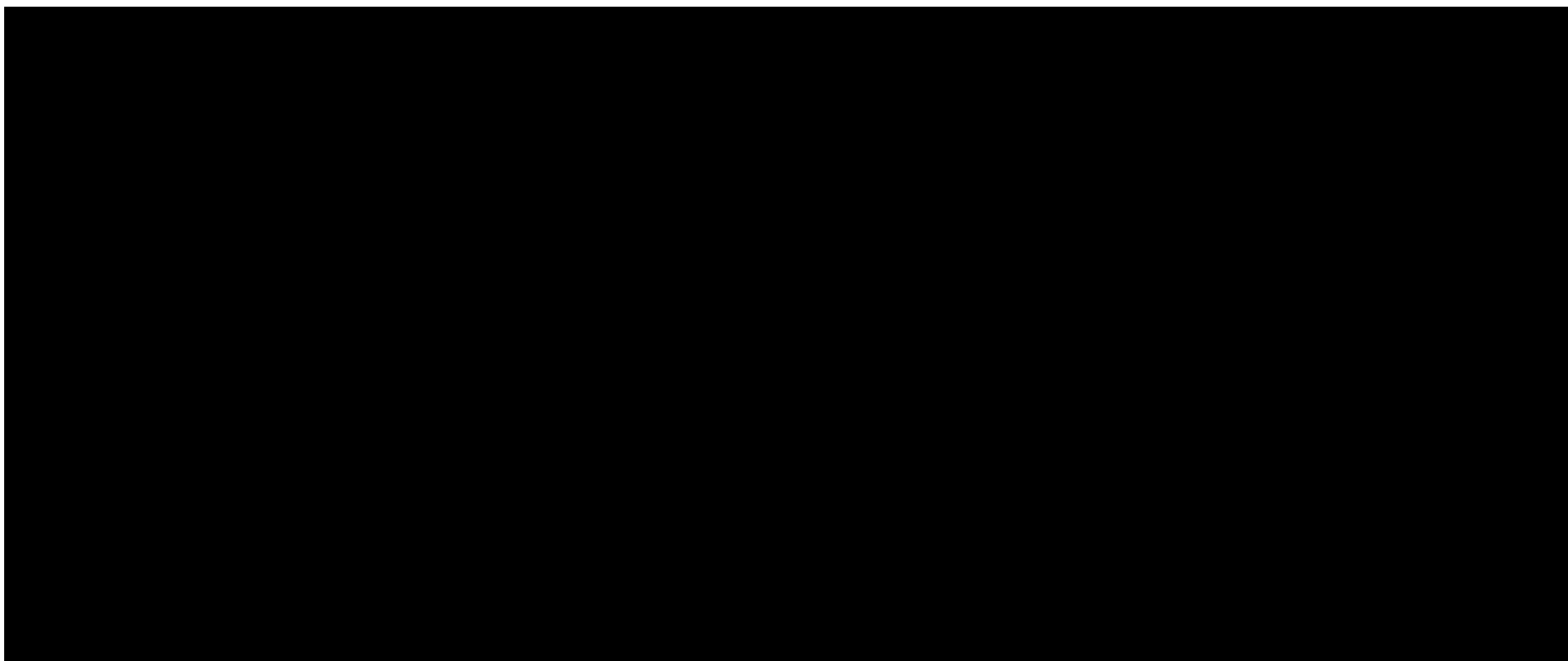


Tabela 22.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

		ICUR (PLN/QALY)	
		3 514 090,43	
		2 976 562,59	
		3 992 515,25	
		3 611 408,87	
		4 362 873,31	
		3 837 599,31	
		3 507 702,82	
		3 624 554,11	
		3 935 196,38	
		3 992 515,25	

				ICUR (PLN/QALY)	
				3 648 105,41	
				3 403 257,52	
				3 686 186,32	
				3 470 545,70	
				3 607 418,98	
				3 526 741,39	
				3 502 943,81	
				3 250 188,13	
				3 688 946,24	
				3 740 200,95	

		ICUR (PLN/QALY)
		3 366 161,42
		3 865 952,38
		3 185 046,20
		3 511 479,34
		3 527 515,49
		3 499 037,09
		3 324 459,46
		3 513 701,92
		3 701 041,34
		3 684 220,22

		ICUR (PLN/QALY)	
		3 187 262,44	
		3 326 571,48	
		3 559 972,09	
		2 976 562,59	
		3 516 690,83	
		3 513 962,15	
		3 514 731,85	
		3 513 449,01	
		3 514 341,89	
		3 311 406,57	
		3 733 580,76	

		ICUR (PLN/QALY)
		3 508 421,36
		3 508 421,36
		3 701 464,59
		3 470 584,29
		3 778 685,25
		3 835 888,33
		3 514 173,82
		3 513 872,61

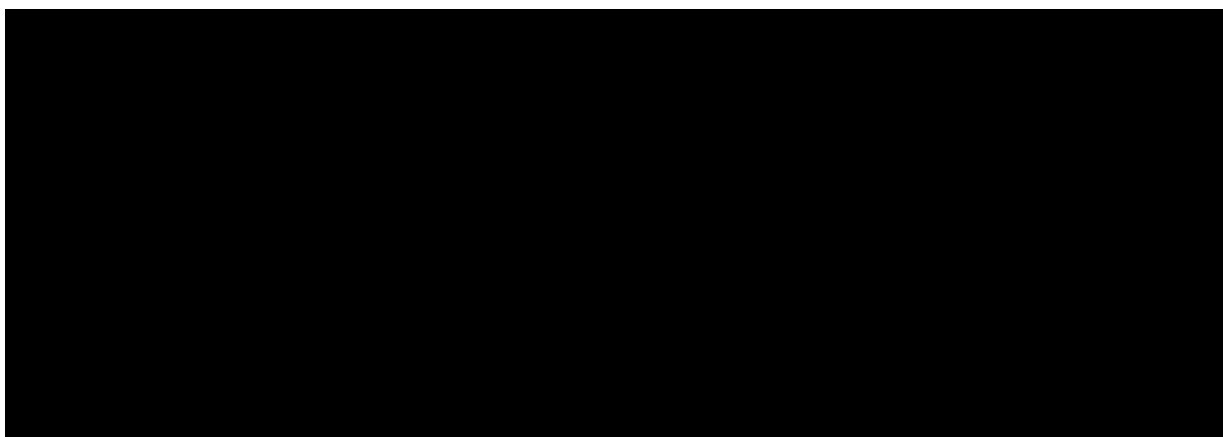
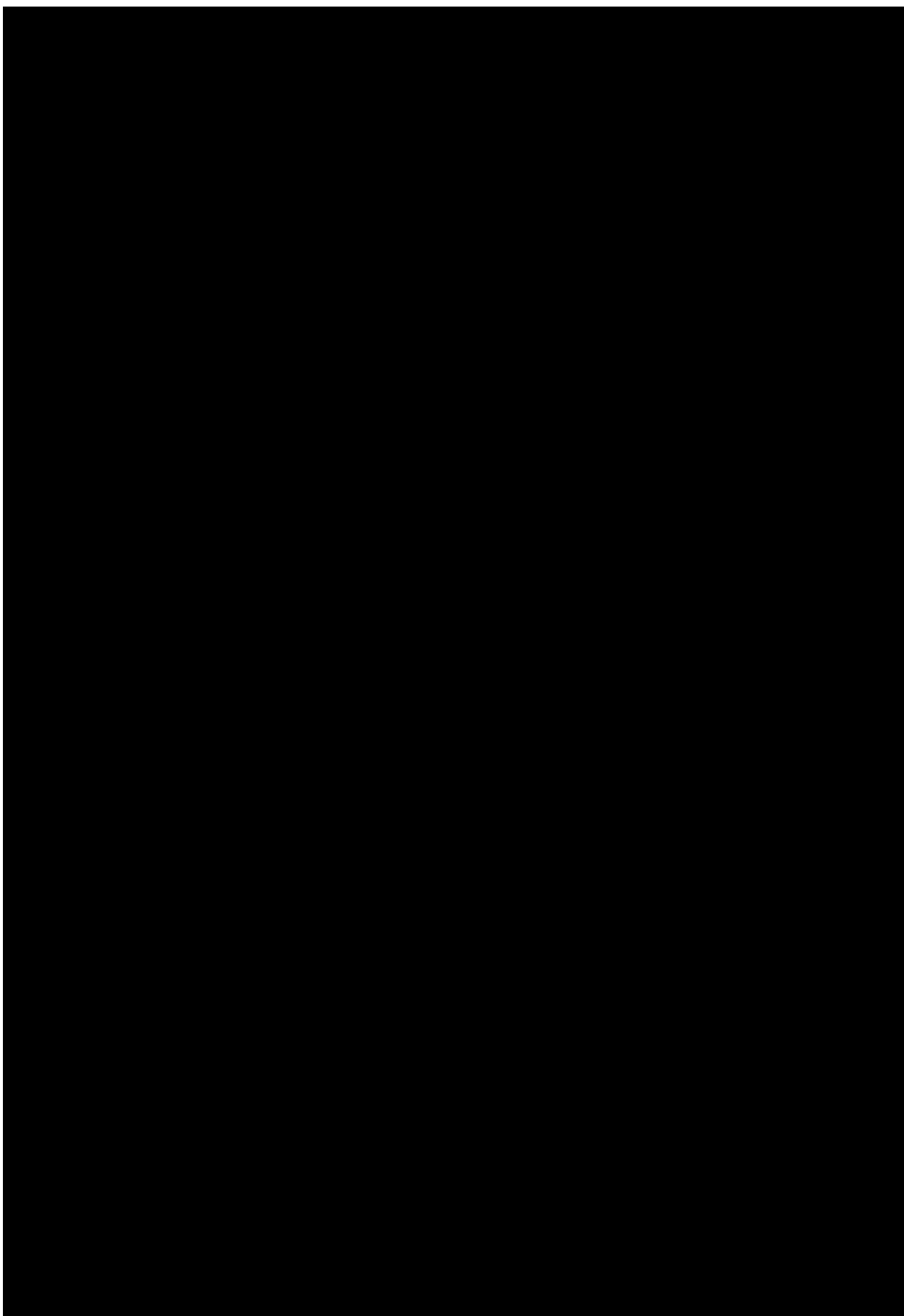
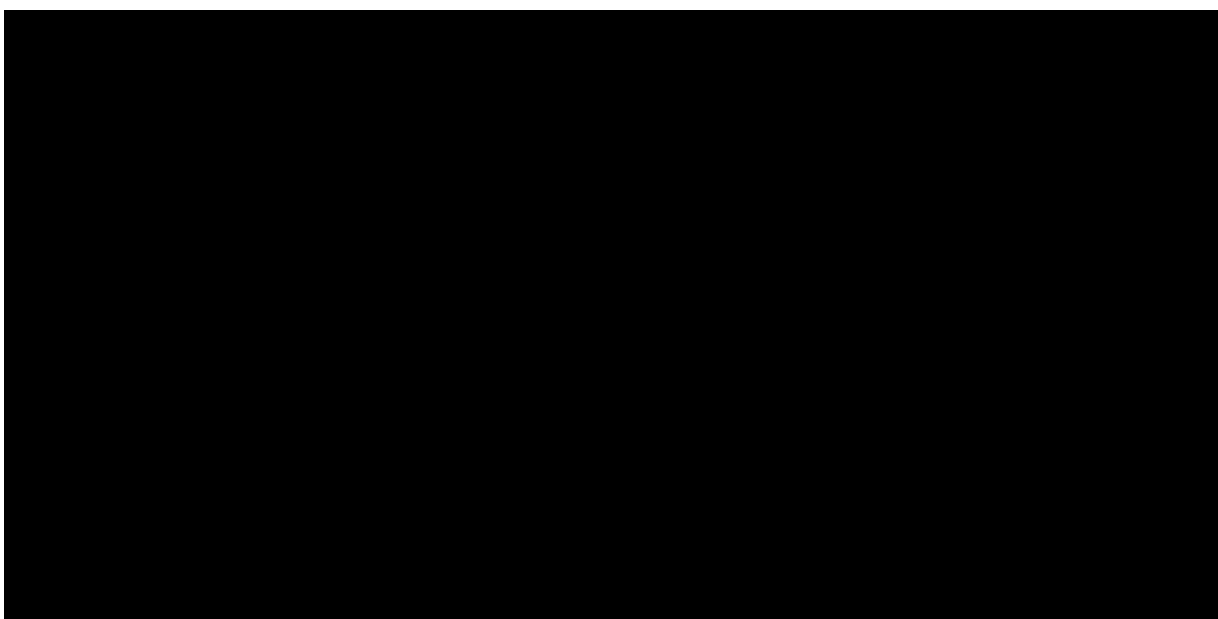


Tabela 24.
Pozostałe parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





W AWW nie uwzględniono parametrów kosztowych, które ze względu na swoją specyfikę nie mogą przyjmować losowej wartości z danego rozkładu. Parametry kosztowe są wartościami jednoznacznie ustalonymi (np. koszty leków lub świadczeń NFZ) lub mogą przyjąć jedną z np. 2 wartości (min, max).

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 wariancie z RSS i bez RSS przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki w perspektywie wspólnej można wygenerować w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

Tabela 25.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego

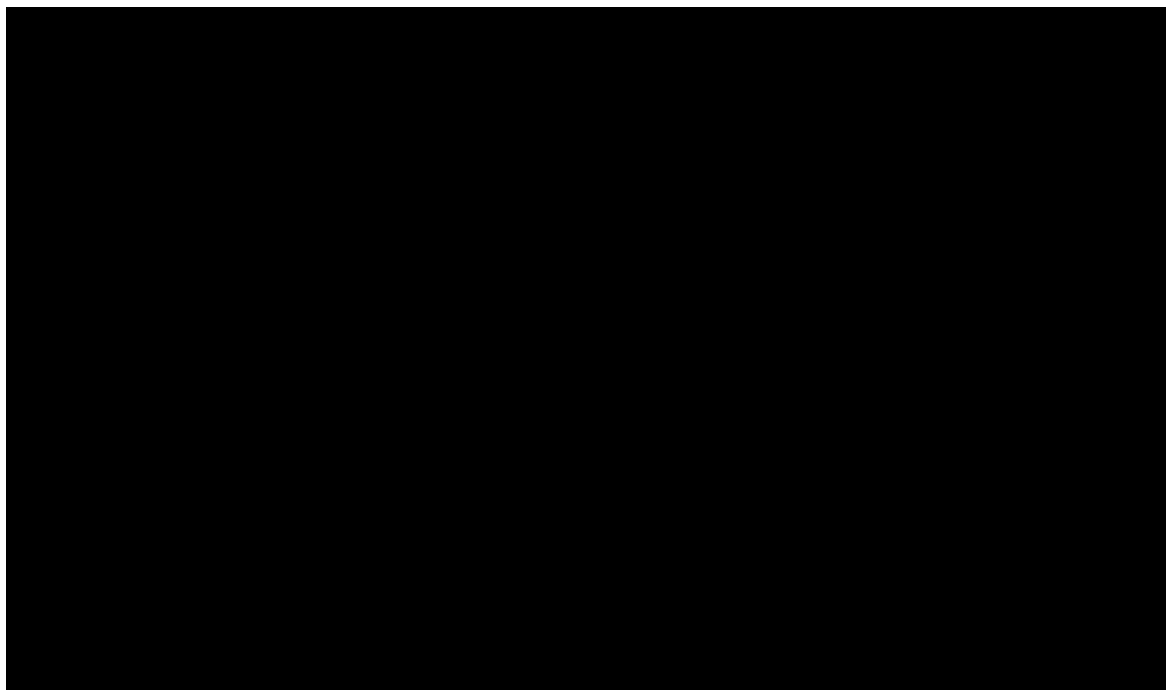
Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wariant z RSS			
Wartość z analizy podstawowej			
Średnia wartość z AWW			
Dolna granica 95% przedziału ufności			
Górna granica 95% przedziału ufności			
Wariant bez RSS			
Wartość z analizy podstawowej	3 514 090,43		
Średnia wartość z AWW	3 603 217,64		
Dolna granica 95% przedziału ufności	3 032 951,08		
Górna granica 95% przedziału ufności	4 676 726,08		

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

Na poniższych rysunkach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora. Rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR jest rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

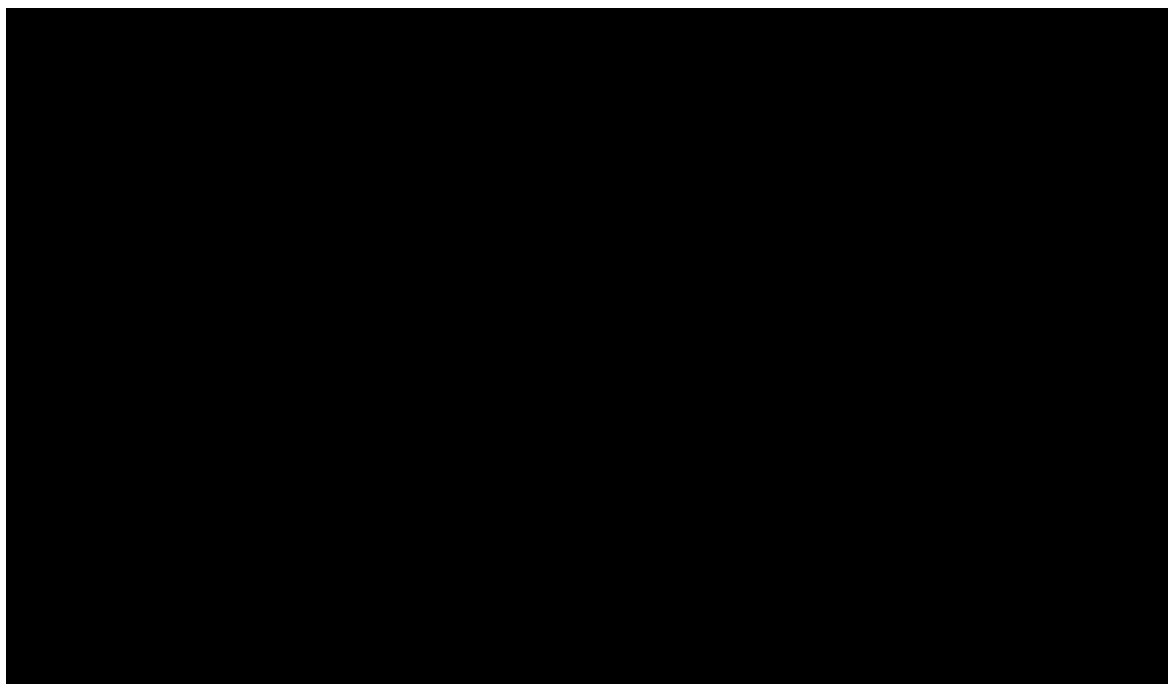
Rysunek 3.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 4.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

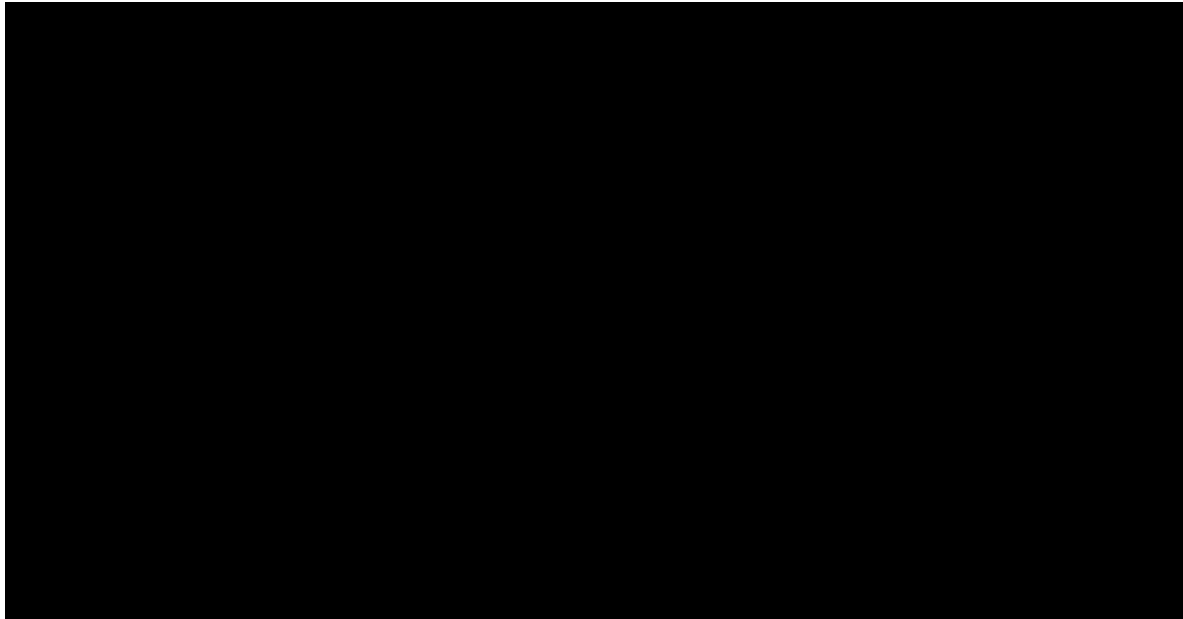


Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC) określające, z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie efektywna kosztowo. Prawdopodobieństwo tego,

że technologia wnioskowana będzie kosztowo efektywna względem komparatora (poniżej progu opłacalności 217 641 PLN/QALY) wynosi 0% zarówno dla perspektywy płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej.

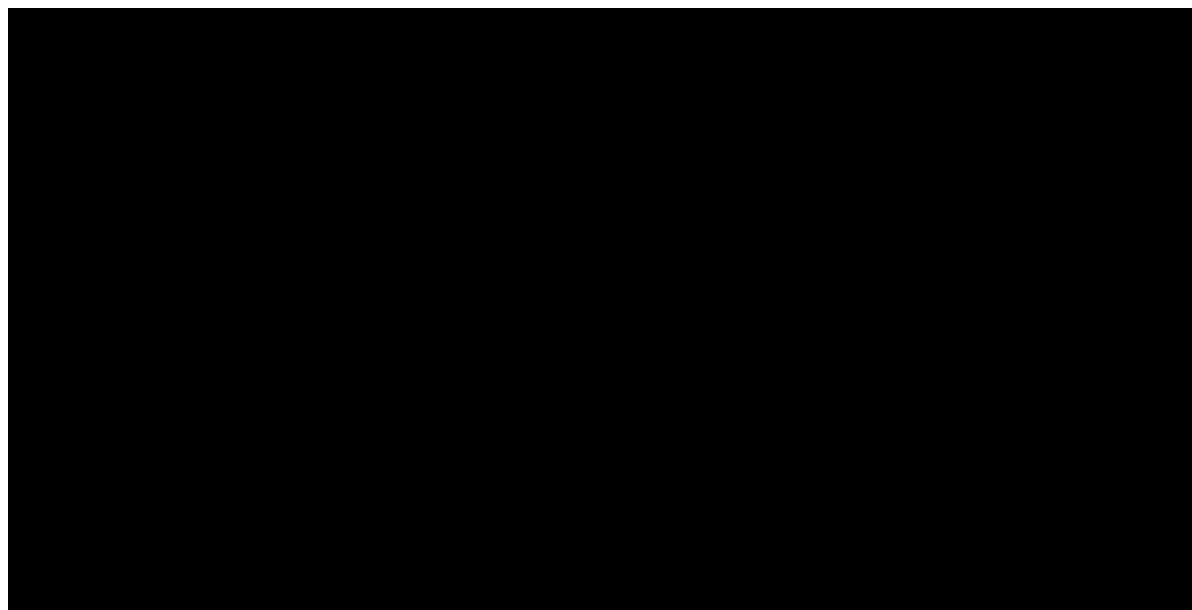
Rysunek 5.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 6.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



11. Walidacja modelu

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

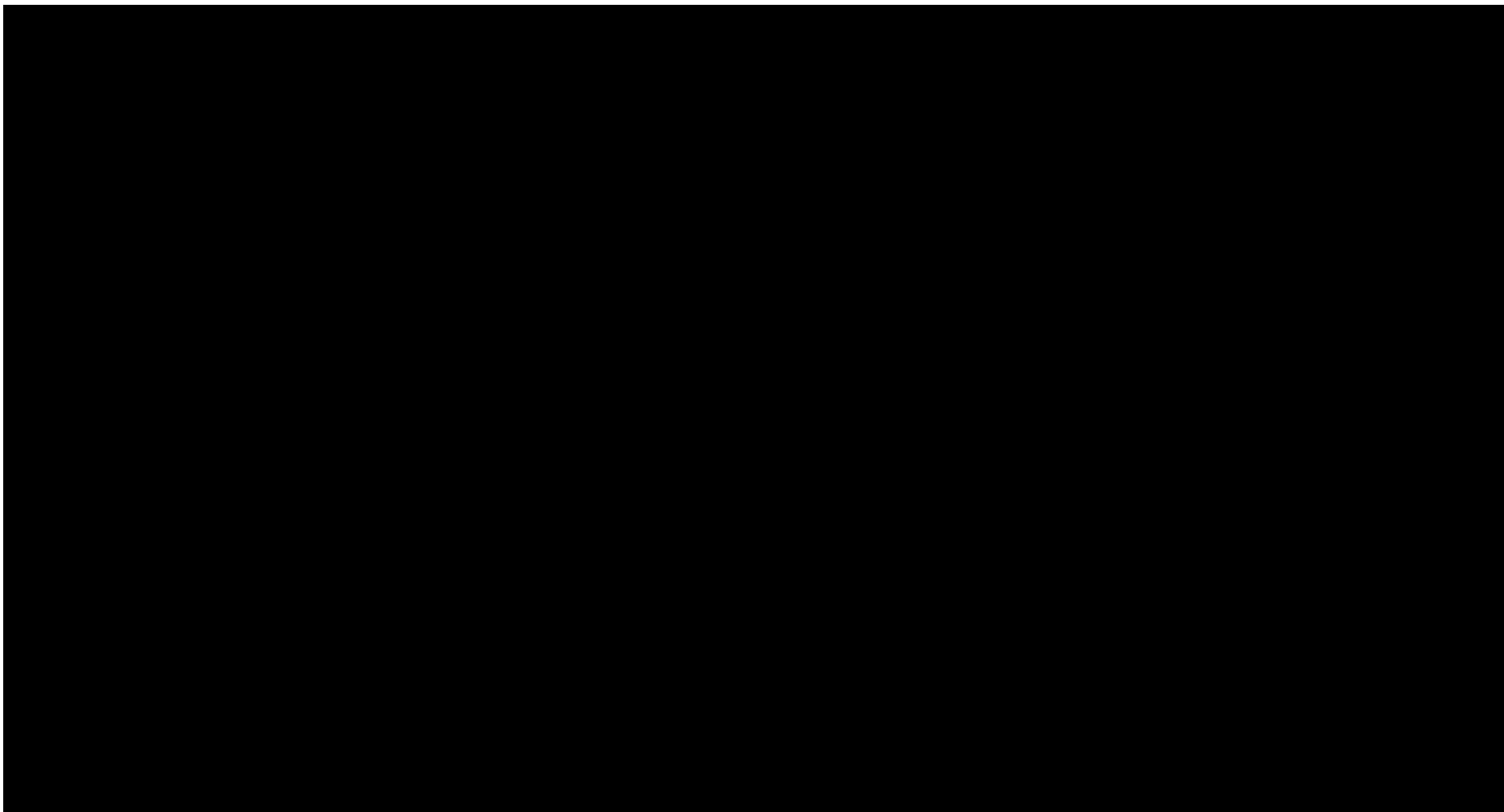
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

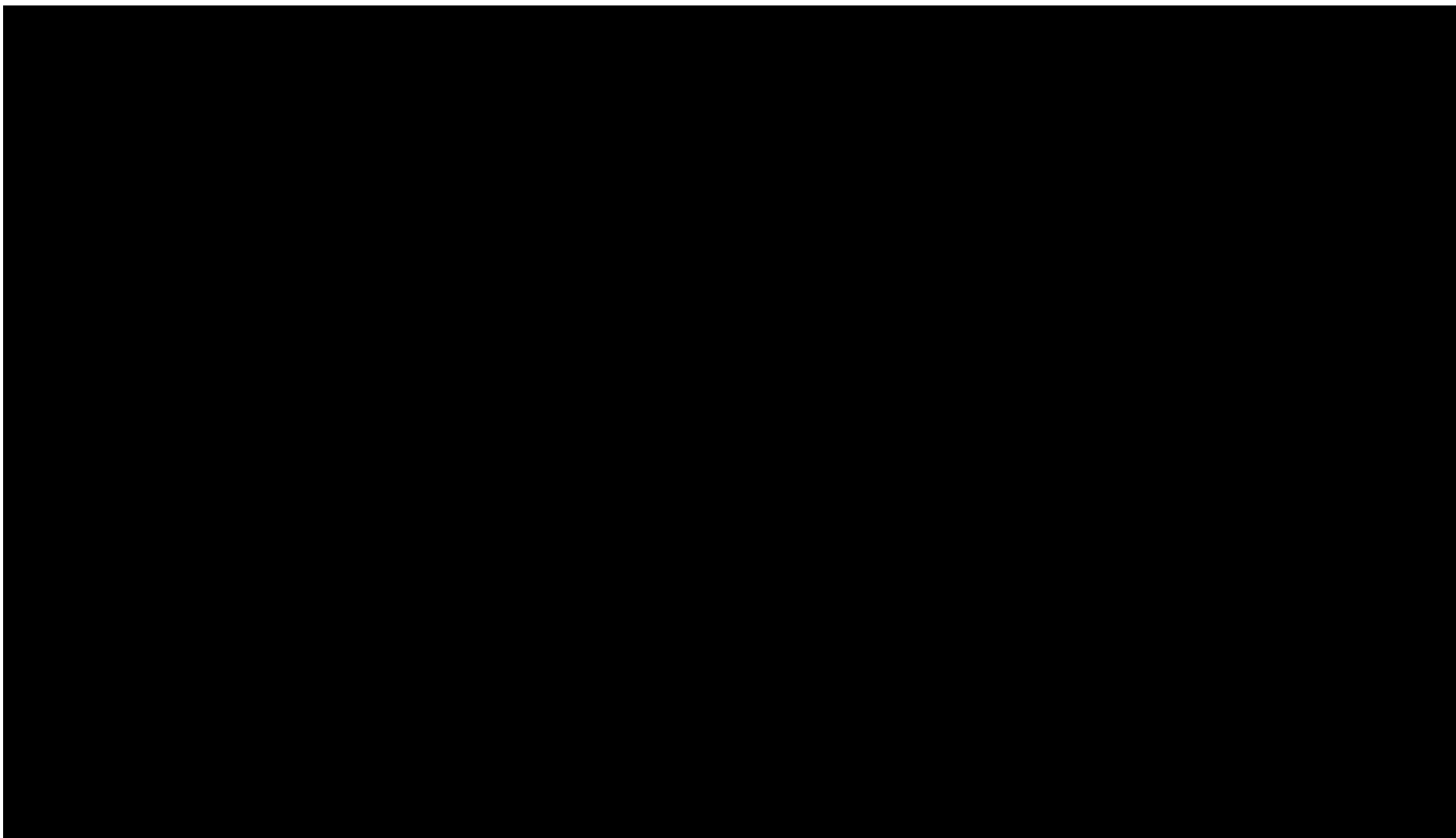
11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji w perspektywie płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki w perspektywie wspólnej można wygenerować w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

Tabela 26.

Wyniki walidacji wewnętrznej – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego





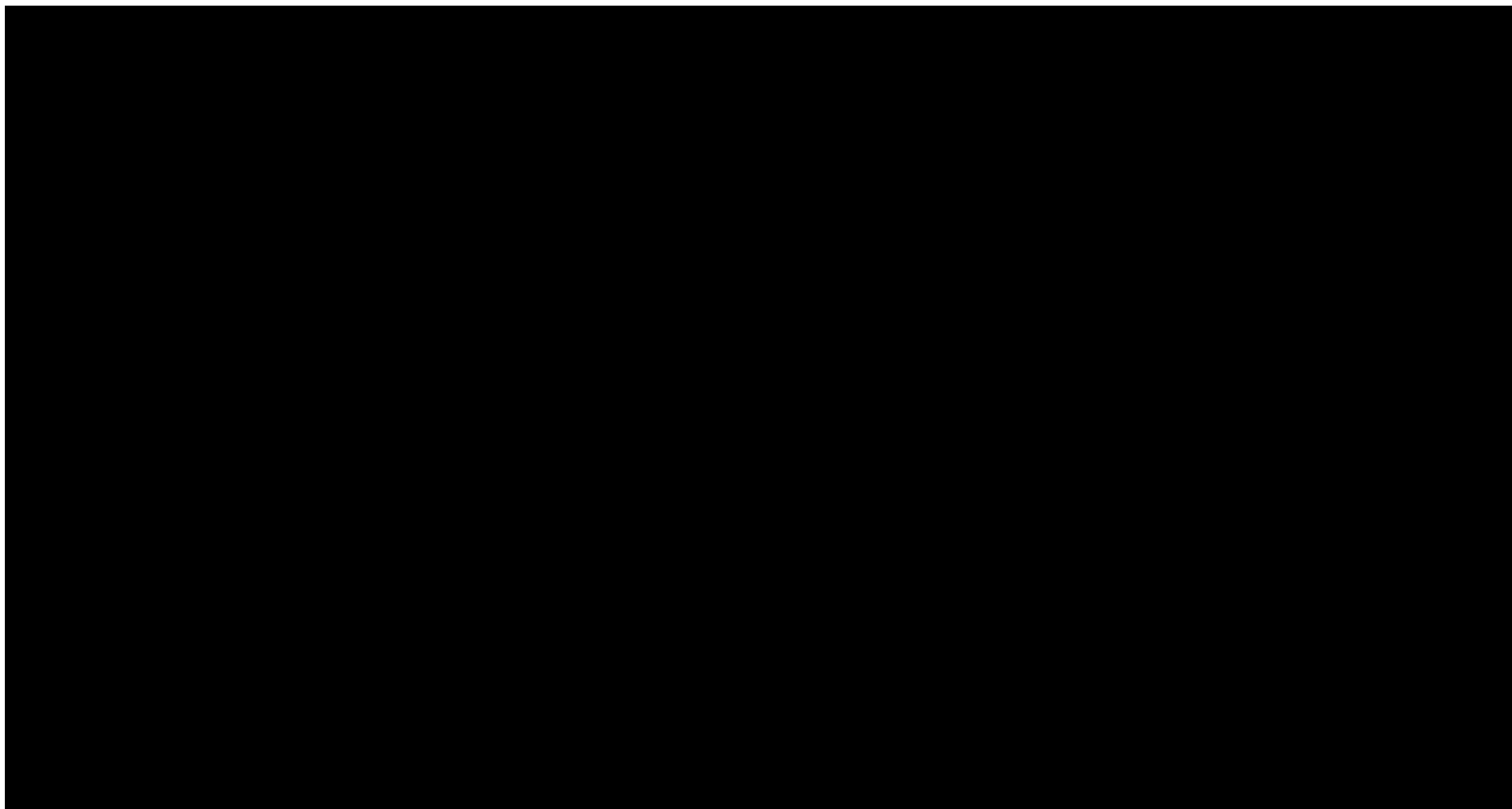
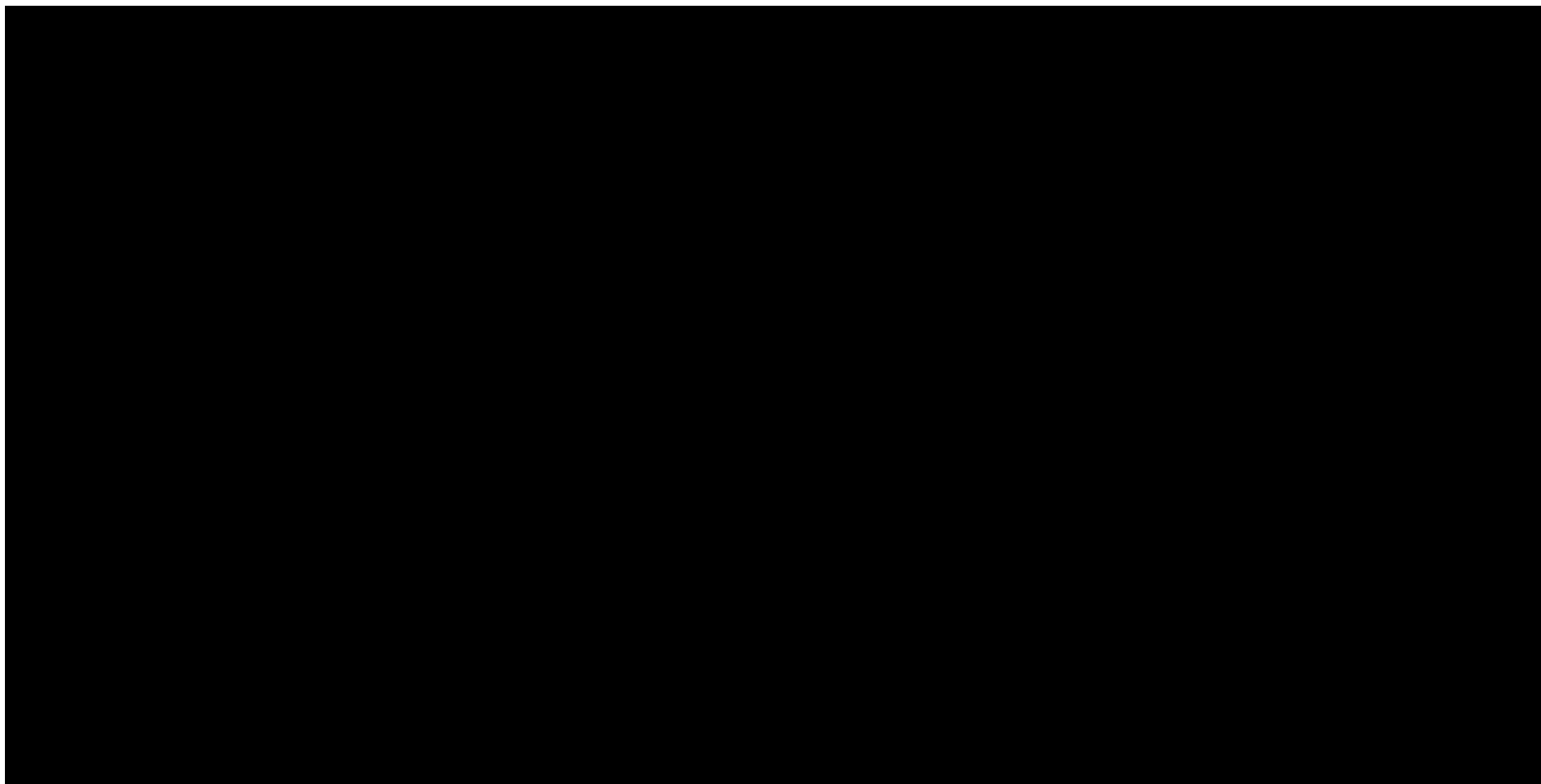
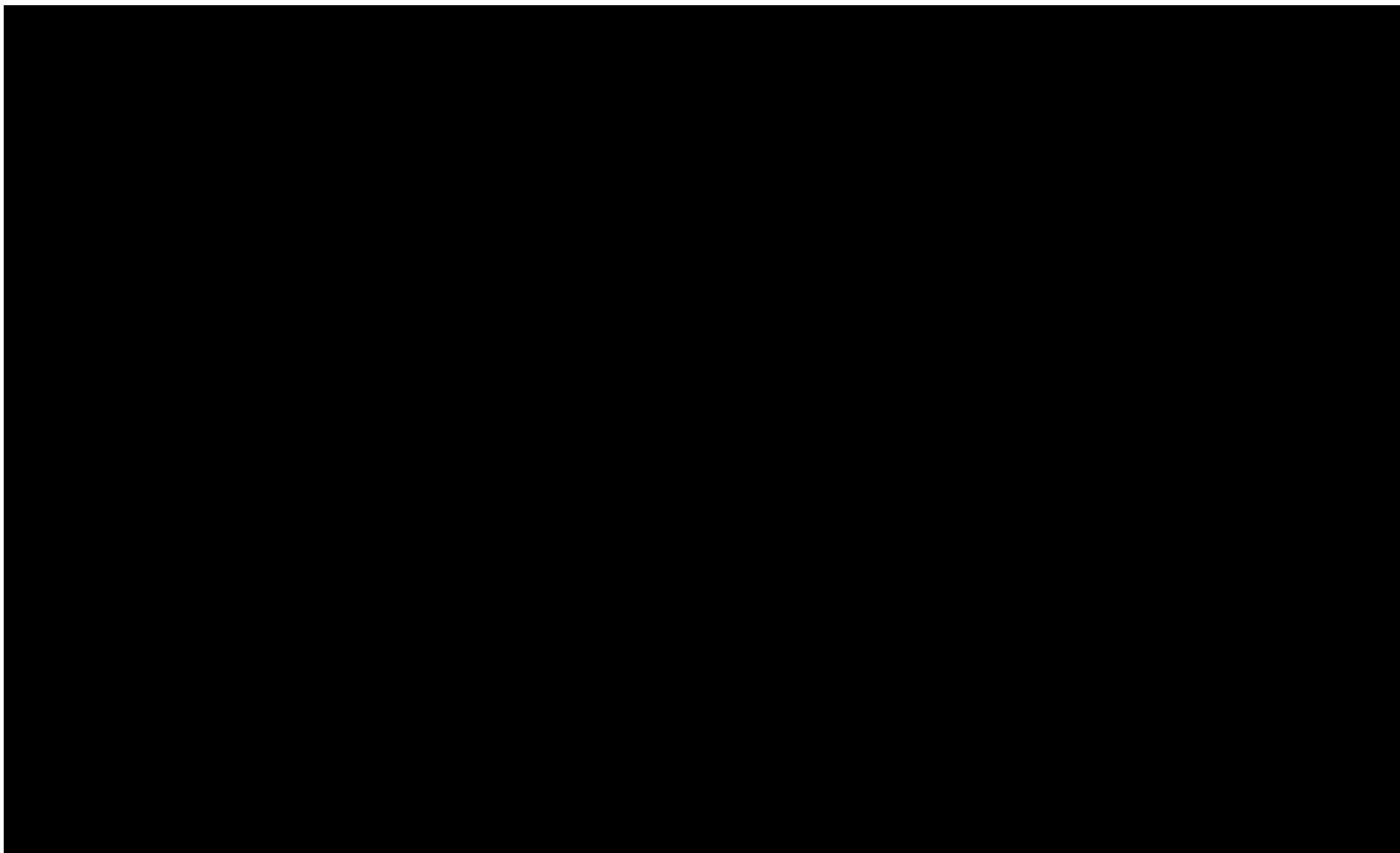
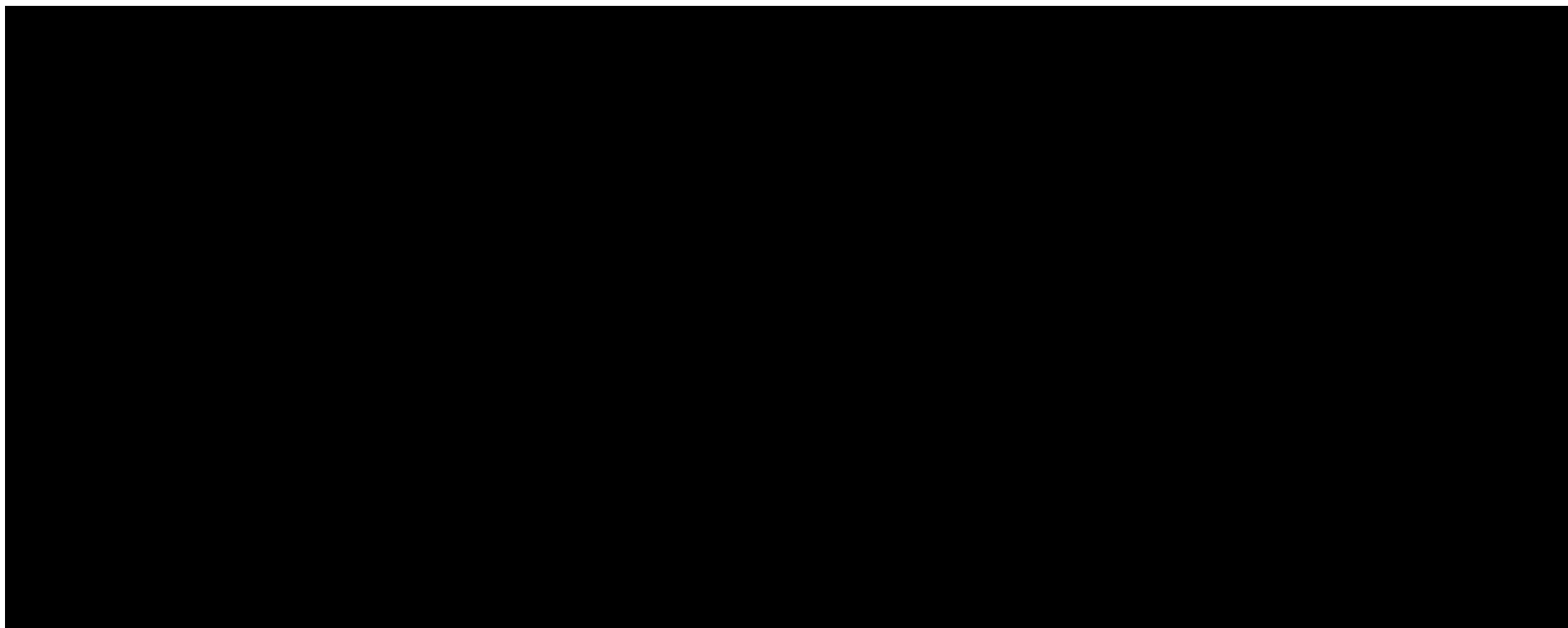


Tabela 27.

Wyniki walidacji wewnętrznej – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego







11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 2 analizy ekonomiczne w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 28.
Wyniki analizy z raportu *NICE 2024*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	BUR	Leczenie standardowe	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	b.d.	48 343,99*	b.d.
QALY	b.d.	7,83	b.d.
ICUR (PLN/QALY)	b.d.		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z GBP przy kursie 1 GBP = 5,09 PLN

Tabela 29.
Wyniki analizy z publikacji *CADTH 2024*

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	BUR	Leczenie standardowe	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	b.d.	b.d.	11 151 437,45*
QALY	b.d.	b.d.	2,31
ICUR (PLN/QALY)	4 834 384,75*		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z CAD przy kursie 1 CAD = 2,88 PLN

Przedstawiona w *NICE 2024* i *CADTH 2024* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy odpowiednio brytyjskiej i kanadyjskiej.

Wyniki analizy *NICE 2024* przedstawiają

.

Wyniki analizy *CADTH 2024* w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności są

Odnalezione analizy ekonomiczne potwierdzają zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnym horyzoncie czasowym. Ponadto potwierdzenie znalazła konstrukcja modelu ekonomicznego z uwzględnieniem cyklu rocznego, wykorzystanie określonych źródeł użyteczności [REDACTED].

Odnalezione dodatkowe analizy ekonomiczne potwierdzają także słuszność przyjęcia jako komparatora terapii standardowej (przyjmowanie doustnych fosforanów i aktywna witamina D lub brak leczenia).

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz 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) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

12. Ograniczenia

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

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które szczegółowo opisano w rozdziale 5., a podsumowano w rozdziale 7.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania burosumabu względem leczenia standardowego w leczeniu dorosłych chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, 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 badań z przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych przetargowych* oraz danych z serwisu gdziepolek.pl [*Statystyki GdziePoLek*]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy 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 przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu burosumabu zamiast komparatora jest

[REDACTED]

Finansowanie burosumabu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych, co jest jednym z priorytetów zdrowotnych Ministerstwa Zdrowia.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie odnaleziono dwie analizy: *NICE 2024* i *CADTH 2024*.

Różnice pomiędzy odnalezionymi analizami a modelem rozpatrywanym w niniejszym raporcie wynikały przede wszystkim z różnic w praktyce klinicznej leczenia w Polsce chorych na XLH względem leczenia w innych krajach.

Podobieństwa dotyczyły z kolei [REDACTED] modelowania w dożywotnym horyzoncie czasowym oraz uwzględnienia tych samych powikłań związanych z XLH oraz przyjmowaniem doustnych fosforanów i aktywnej witaminy D.

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

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X;
- **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 30.

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	XLH OR hypophosphate*	8 107
#2	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	5 277 242
#3	#1 AND #2	906

Data ostatniego wyszukiwania: 09.01.2025

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*.

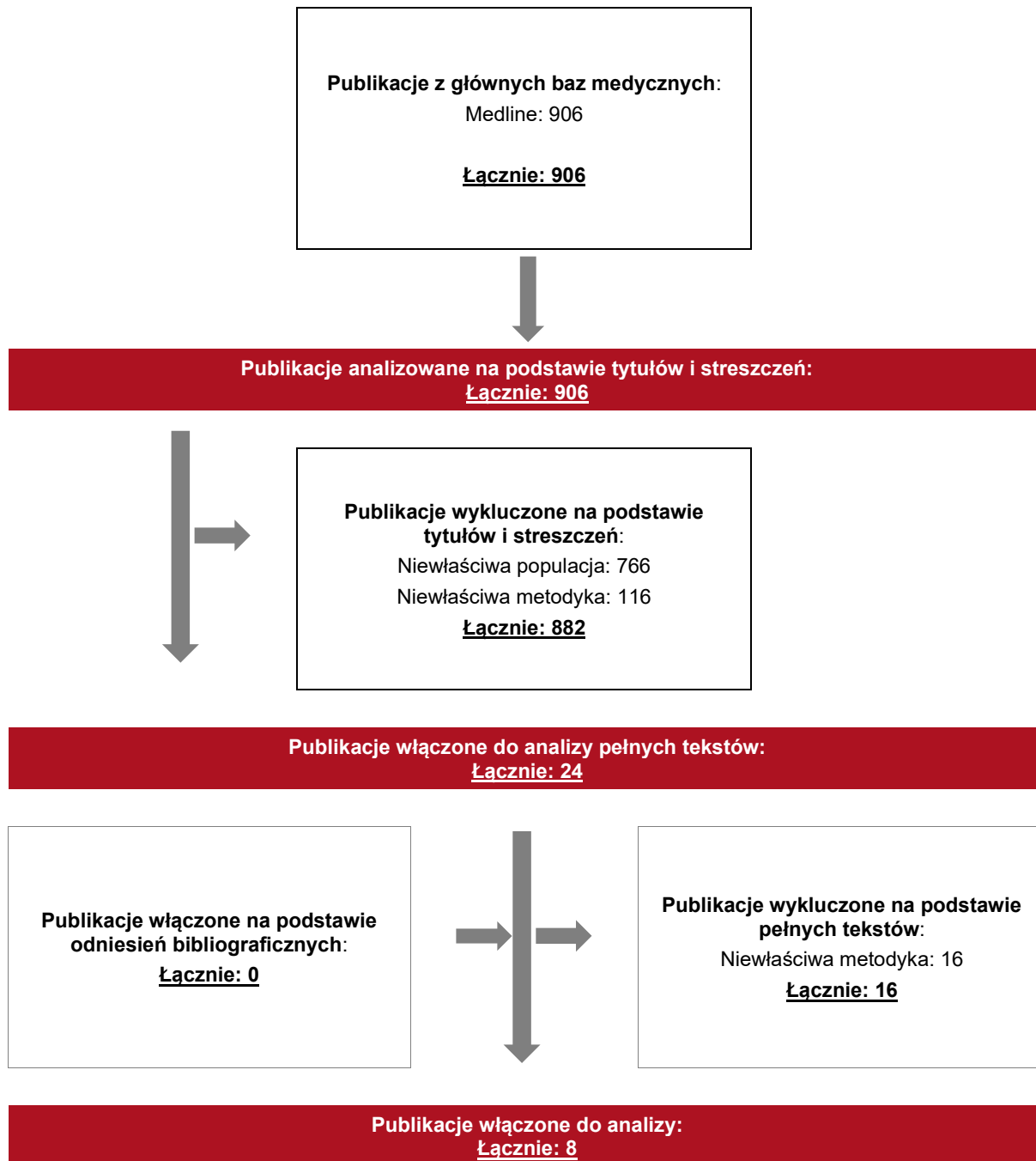
15.1.3. Selekcja badań

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 7.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 906 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 24 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Che 2016, Forestier-Zhang 2016, Ruppe 2016, Skrinar 2019, Jimenez 2021, Ito 2022, Yanes 2022, Cole 2023*.

W publikacji *Che 2016* przeprowadzono badanie jakości życia u 52 chorych z XLH. Do pomiaru jakości życia wykorzystano metody HAQ, RAPID3, SF-36 oraz VAS. Wykorzystując możliwość mapowania wyników ze skali SF-36 na skalę EQ-5D (*Rowen 2009*) wyznaczono średnią jakość życia chorych na poziomie 0,725.

Celem publikacji *Forestier-Zhang 2016* było m.in. opisanie jakości życia u chorych z XLH, wrodzoną łamliwością kości i dysplazją włóknistą. Na podstawie internetowych zaproszeń 109 chorych w pełni wypełniło kwestionariusz EQ-5D-5L, w tym 24 chorych z XLH.

Publikacja *Ruppe 2016* zawiera ocenę wpływu zastosowania terapii burosumabem u chorych z XLH. W tym celu sprawdzono jakość życia związaną ze zdrowiem chorych przed leczeniem i po leczeniu przy użyciu formularzy SF-36 oraz WOMAC. Wykorzystując możliwość mapowania wyników ze skali SF-36 na skalę EQ-5D (*Rowen 2009*) wyznaczono średnią jakość życia chorych na poziomie 0,592.

W publikacji *Skrinar 2019* opisano wpływ choroby XLH w całym okresie życia chorych. W tym celu zebrano dane od 232 dorosłych na XLH oraz 90 rodziców/opiekunów dzieci chorych na XLH. Podczas badań 99% dzieci i 64% dorosłych było leczonych fosforanami, aktywną

witaminą D lub przyjmowało obie substancje. Dodatkowo zgłoszono leczenie burosumabem u jednego dziecka z XLH. Do oceny jakości życia w populacji dorosłych wykorzystano metody WOMAC, BPI oraz SF-36. Do określenia jakości życia u dzieci użyto formularzy PODCI i SF-10. Wykorzystując możliwość mapowania wyników ze skali SF-36 na skalę EQ-5D (Rowen 2009) wyznaczono średnią jakość życia chorych w populacji dorosłych na poziomie 0,521.

Celem publikacji *Jimenez 2021* jest przedstawienie charakterystyki chorych z XLH w Chile. W badaniu uwzględniono 26 chorych na XLH, w tym 6 dzieci. Wśród dorosłych stan zdrowia oceniono według testu 6MWT oraz kwestionariuszy BPI, SF-36 i WOMAC. Stan zdrowia dzieci został określony według skali RSSc. Odczytując dane z wykresu za pomocą programu *Engauge Digitizer* oraz wykorzystując możliwość mapowania wyników ze skali SF-36 na skalę EQ-5D (Rowen 2009) wyznaczono średnią jakość życia chorych w populacji dorosłych na poziomie 0,524.

W publikacji *Ito 2022* opisano wpływ XLH na chorych w Japonii i Korei Południowej. Przeprowadzono badanie z wykorzystaniem kwestionariusza internetowego w celu oceny jakości życia i powikłań u chorych z XLH. Do oceny stanu zdrowia w populacji dorosłych wykorzystano wskaźniki WOMAC, BPI oraz SF-36. W populacji pediatrycznej zastosowano inny rodzaj kwestionariusza, w wyniku którego określono wpływ choroby na wzrost i strukturę kości, ból kości i stawów oraz częstość występowania innych powikłań. Wykorzystując możliwość mapowania wyników ze skali SF-36 na skalę EQ-5D (Rowen 2009) wyznaczono średnią jakość życia chorych w populacji dorosłych na poziomie 0,544.

Publikacja *Yanes 2022* zawiera badania dotyczące jakości życia w populacji dzieci i dorosłych chorych na XLH z Hiszpanii. Wśród 50 chorych 42% stanowiły dzieci poniżej 18 r.ż. Oprócz wyznaczenia jakości życia w obu populacjach wykazano również wartość EQ-5D-5L dla opiekunów i rodziców, która wyniosła $0,821 \pm 0,157$.

W publikacji *Cole 2023* analizowano dane dotyczące jakości życia u 48 dorosłych chorych na XLH. Do scharakteryzowania stanu zdrowia i związanej z nim jakości życia u osób z XLH wykonano: statystyki opisowe, testy statystyczne, modele mieszane i analizę skupień. Jednym z wyników jest średnia wartość EQ-5D-5L w populacji ogólnej, z podziałem na płeć oraz wiek.

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

Tabela 31.

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

Publikacja	Metody pomiaru jakości życia	Populacja	Jakość życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
Che 2016	SF-36 PF	Dorośli z XLH, którzy zgłosili objawy mięśniowo-szkieletowe	60,6	± 23,7	52
	SF-36 Rpa		40,4	± 37,7	
	SF-36 BPb		54,3	± 23,6	
	SF-36 GHb		42,9	± 18,4	
	SF-36 VTb		42,5	± 19,9	
	SF-36 SFb		70,4	± 20,3	
	SF-36 Reb		59,0	± 45,1	
	SF-36 MHb		59,7	± 17,7	
Forestier-Zhang 2016	EQ-5D-5L	Dorośli z XLH	0,648	± 0,290	24
Ruppe 2016	SF-36 PF	Dorośli z XLH przed leczeniem BUR	41,1	± 10,2	26
	SF-36 Rpa		45,1	± 9,9	
	SF-36 BPb		42,2	± 9,1	
	SF-36 GHb		48,1	± 9,5	
	SF-36 VTb		46,5	± 10,9	
	SF-36 SFb		48,1	± 10,3	
	SF-36 Reb		48,9	± 9,6	
	SF-36 MHb		51,3	± 8,2	
Skrinar 2019	SF-36 PF	Dorośli z XLH	36,4	b.d.	232
	SF-36 Rpa		38,6		
	SF-36 BPb		39,0		
	SF-36 GHb		41,6		
	SF-36 VTb		42,1		
	SF-36 SFb		41,0		
	SF-36 Reb		42,6		
	SF-36 MHb		45,1		
Jimenez 2021	SF-36 PF	Dorośli z XLH	42,2	b.d.	17
	SF-36 Rpa		43,7		
	SF-36 BPb		37,3		
	SF-36 GHb		41,5		
	SF-36 VTb		43,7		
	SF-36 SFb		40,3		
	SF-36 Reb		39,8		
	SF-36 MHb		42,9		
Ito 2022	SF-36 PF	Dorośli z XLH	41,6	b.d.	32

Publikacja	Metody pomiaru jakości życia	Populacja	Jakość życia	Zakres zmienności	Liczba chorych w badaniu
	SF-36 Rpa		45,1		
	SF-36 BPb		42,0		
	SF-36 GHb		37,4		
	SF-36 VTb		43,1		
	SF-36 SFb		44,8		
	SF-36 Reb		44,3		
	SF-36 MHb		44,5		
Yanes 2022	EQ-5D-3L	Dzieci z XLH	0,788	± 0,153	21
	EQ-5D-5L	Dorośli z XLH	0,562	± 0,28	29
Cole 2023	EQ-5D-5L	Dorośli z XLH	0,651	± 0,270	48
		Kobiety z XLH	0,645	± 0,261	37
		Mężczyźni z XLH	0,669	± 0,312	11
		Chorzy <40 lat z XLH	0,643	0,294	19
		Chorzy 40-60 lat z XLH	0,708	0,220	18
		Chorzy >60 lat z XLH	0,570	0,302	11

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X;
- **interwencja:** burosumab;
- **komparatory:** leczenie standardowe;
- **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 pogładowe, 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 32.

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	(burosumab OR crysvita OR KRN23 OR "KRN-23" OR "KRN 23" OR ux023 OR "ux-023" OR "ux 023")	279	85
#2	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 895 085	133 275
#3	#1 AND #2	18	0

Data ostatniego wyszukiwania: 09.01.2025

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

Tabela 33.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	burosumab	8
2	Crysvita	2

Data ostatniego wyszukiwania: 09.01.2025

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.

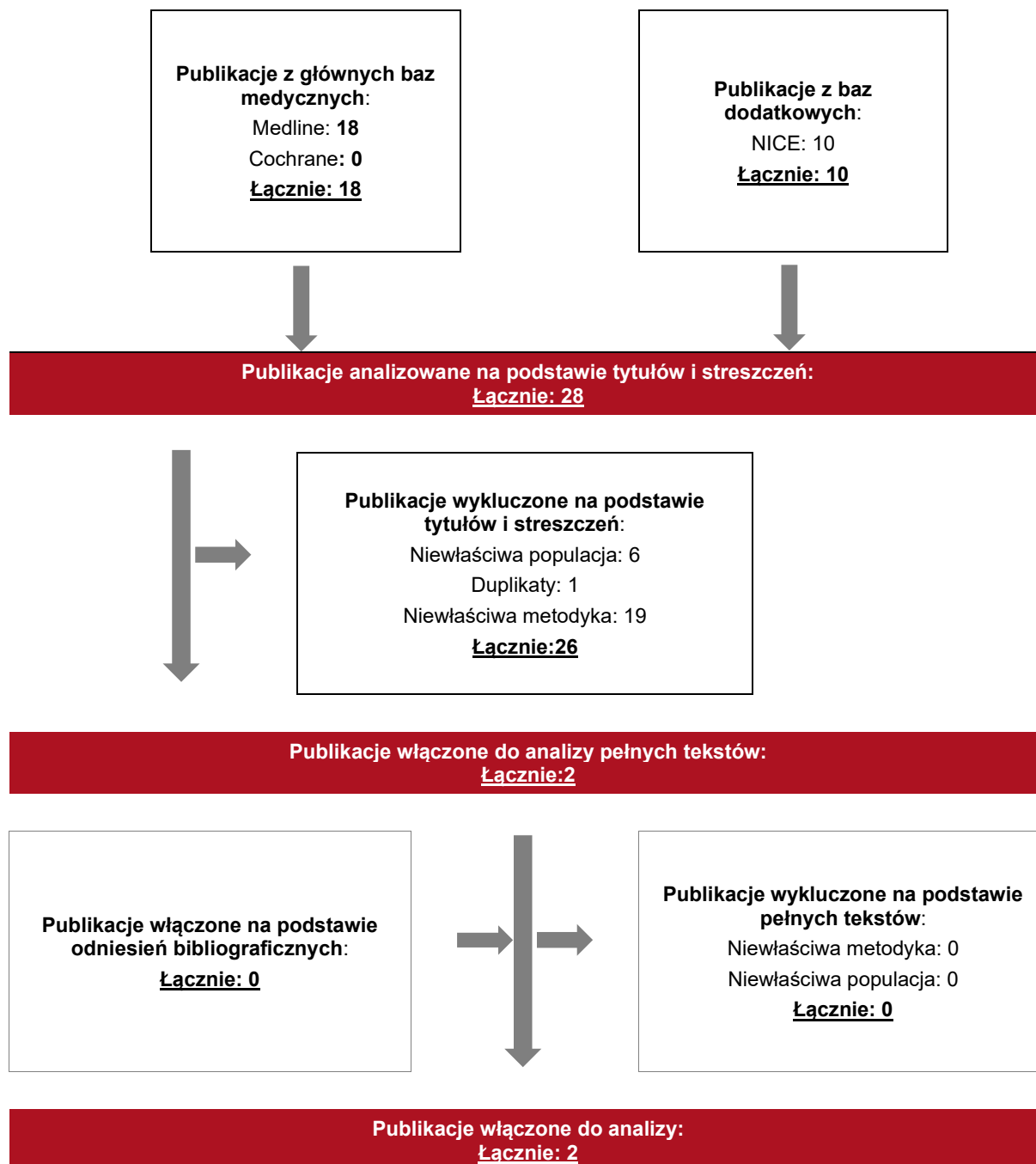
15.2.3. Selekcja badań

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 8.

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 28 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 18 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 10 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono dwie analizy ekonomiczne, w których pokazane są wyniki opłacalności stosowania burosumabu w porównaniu z leczeniem standardowym.

W raporcie *NICE 2024* została przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca stosowania burosumabu, gdzie populację chorych stanowią dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzoną diagnozą XLH, którzy mają przewlekłą hipofosfatemię, objawy obejmujące wynik w skali Brief Pain Inventory (BPI) ≥ 4 (górna granica łagodnego bólu) i dla których stosowanie doustnych fosforanów i witaminy D jest nieodpowiednie (np. chorzy z przeciwwskazaniami, takimi jak toksyczność nerek lub przytarczyc rozwinięta w trakcie stosowania fosforanów i witaminy D), lub niewystarczająco skuteczne (tj. brak normalizacji poziomu fosforanów lub utrzymywanie się objawów pomimo leczenia). Opracowano model kosztów-użyteczności w celu zbadania opłacalności stosowania burosumabu w leczeniu dorosłych (≥ 18 lat) z rozpoznaniem XLH.

Raport *CADTH 2024* zawiera analizę kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym chorych na XLH. W analizie uwzględniono oddzielnie dwie podgrupy chorych, zdefiniowane przez wiek początkowy: dzieci (od 1 do 17 lat) i dorośli (18 lat i więcej). Modele ekonomiczne, dla poszczególnych grup wiekowych, różniły się strukturą stanów zdrowia i definicją leczenia standardowego w zależności od wieku chorych, a także uwzględniały zwiększone ryzyko śmiertelności u chorych ze złamaniami po 50 roku życia.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

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

Tabela 34.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	TAK, rozdział 15.2.
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.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	TAK, rozdział 8.
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.
5.2.	dodatkowego 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.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	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
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. [REDACTED]	24
Tabela 2. Parametry funkcji liniowych do oszacowania skumulowanej częstości występowania powikłań u chorych z XLH	27
Tabela 3. [REDACTED]	31
Tabela 4. Mnożniki użyteczności dla poszczególnych powikłań.....	32
Tabela 5. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	36
Tabela 6. Rozkład masy ciała chorych w populacji [REDACTED]	37
Tabela 7. Dawkowanie leku Crysvita® w zależności od wagi i dawkowania	38
Tabela 8. Średnie zużycie fiolek leku Crysvita® w populacji docelowej w ramach pojedynczej dawki	39
Tabela 9. Dawkowanie leków w ramach leczenia standardowego uwzględnione w analizie podstawowej.....	39
Tabela 10. Ceny leku Crysvita® uwzględnione w analizie (PLN).....	41
Tabela 11. Ceny leków stosowanych w leczeniu standardowego uwzględnione w analizie (PLN).....	43
Tabela 12. Koszty roczne leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	44
Tabela 13. Koszty leczenia powikłań w analizie podstawowej (PLN).....	45
Tabela 14. Koszty różniące – podsumowanie kosztów rocznych uwzględnionych w analizie podstawowej (PLN).....	48
Tabela 15. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	51
Tabela 16. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	66

Tabela 17. Wyniki analizy CUA – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego	70
Tabela 18. Wyniki analizy CUA – wariant z RSS w perspektywie wspólnej	70
Tabela 19. Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	71
Tabela 20. Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS w perspektywie wspólnej	71
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	73
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	78
Tabela 23. Parametry dla użyteczności i częstości występowania powikłań w ramieniu SoC uwzględnione w wielokierunkowej analizie wrażliwości	83
Tabela 24. Pozostałe parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	84
Tabela 25. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego	87
Tabela 26. Wyniki walidacji wewnętrznej – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego	91
Tabela 27. Wyniki walidacji wewnętrznej – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	94
Tabela 28. Wyniki analizy z raportu <i>NICE 2024</i>	97
Tabela 29. Wyniki analizy z publikacji <i>CADTH 2024</i>	97
Tabela 30. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	103

Tabela 31. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	107
Tabela 32. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	110
Tabela 33. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	110
Tabela 34. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	114

17. Spis rysunków

	21
	23
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	88
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	88
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego	89
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	89
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	104
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	111

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Analiza kliniczna, MAHTA 2025
Analiza problemu decyzyjnego	Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2025
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X, MAHTA 2025
Barton 2005	Barton G.R., Bankart J., Davis A.C., i in., <i>Comparing utility scores before and after hearing-aid provision: results according to the EQ-5D, HUI3 and SF-6D</i> . Appl Health Econ Health Policy. 2004;3(2):103-5
CADTH 2024	Burosumab (Crysvita): Indication: For the treatment of X-linked hypophosphatemia (XLH) in adult and pediatric patients 6 months of age and older: Reimbursement Recommendation [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Oct. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK609563/ (data dostępu: 10.01.2025 r.)
Che 2016	Che H., Roux C., Etcheto A. i in., <i>Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms</i> . Eur J Endocrinol. 2016 Mar;174(3):325-33
ChPL Alfadiol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alfadiol, https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/416/characteristic (data dostępu: 02.04.2025 r.)
ChPL Crysvita®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Crysvita®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 02.04.2025 r.)
ChPL Detriol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Detriol, https://leki.pl/chpl/d/detriol-chpl.pdf (data dostępu: 02.04.2025 r.)
Cole 2023	Cole S., Sanchez-Santos M.T., Kolovos S. i in., <i>Patient-reported outcomes measures of X-linked hypophosphataemia participants: findings from a prospective cohort study in the UK</i> . Orphanet J Rare Dis. 2023 Feb 8;18(1):26
Claxton 2014	PUBLIC HEALTH ADVISORY COMMITTEE, <i>RX058: Economic Analysis of Oral Health Improvement Programmes and Interventions</i> , Final report
Curtis 2016	Curtis E.M., van der Velde R., Moon R.J., i in., <i>Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988-2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status</i> . Bone. 2016 Jun;87:19-26
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS – rezydenci	Dane o ludności rezydującej w 2023 r., https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/rezydenci-ludnosc-rezydujaca,19,1.html (data dostępu: 02.04.2025 r.)
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2023 r.; https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2023-roku,2,18.html (data dostępu: 02.04.2025 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane przetargowe	Przetargi publiczne: https://e-propublico.pl/Ogloszenia/DokumentyZamowienia?przetargId=6dd41158-07fc-4890-ad56-3d2633e92b51 , https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/0058213b-20a9-4b5c-b766-650fc9660e37 (data dostępu: 02.04.2025 r.)
Evans 2014	Evans L.M., Owens D., Scott-Coombes D.M., i in., <i>A decade of change in the uptake of parathyroidectomy in England and Wales</i> . Ann R Coll Surg Engl. 2014 Jul;96(5):339-42
Forestier-Zhang 2016	Forestier-Zhang L., Watts L., Turner A. i in., <i>Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia</i> , Orphanet J Rare Dis. 2016 Nov 28;11(1):160
Groeneveld 2001	Groeneveld P.W., Lieu T.A., Fendrick A.M., i in., <i>Quality of life measurement clarifies the cost-effectiveness of Helicobacter pylori eradication in peptic ulcer disease and uninvestigated dyspepsia</i> . Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):338-47
Hawley 2020	Hawley S., Shaw N.J., Delmestri A., Prieto-Alhambra D., i in., <i>Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis</i> , J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):e871–8
Ito 2022	Ito N., Kang H.G., Nishida Y. i in., <i>Burden of disease of X-linked hypophosphatemia in Japanese and Korean patients: a cross-sectional survey</i> , Endocr J. 2022 Apr 28;69(4):373-383
Insogna 2018	Insogna K.L., Briot K., Imel E.A., i in., <i>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis</i> . „Journal of Bone and Mineral Research” t. 33 nr 8 (2018)
Javaid 2021	Javaid M.K., Ward L., Pinedo-Villanueva R., i in., <i>Musculoskeletal Features in Adults With X-linked Hypophosphatemia: An Analysis of Clinical Trial and Survey Data</i> . J Clin Endocrinol Metab. 2022 Feb 17;107(3):e1249-e1262.
Jimenez 2021	Jiménez M., Ivanovic-Zuvic D., Loureiro C. i in., <i>Clinical and molecular characterization of Chilean patients with X-linked hypophosphatemia</i> , Osteoporos Int. 2021 Sep;32(9):1825-1836
Kalkulator masy cząsteczkowej	https://calcoolator.pl/masa_czasteczkowa_zwiazkow_chemicznych.html (data dostępu: 22.03.2023 r.)
Kittanamongkolchai 2018	Kittanamongkolchai W., Vaughan L.E., Enders F.T., i in., <i>The Changing Incidence and Presentation of Urinary Stones Over 3 Decades</i> . Mayo Clin Proc. 2018 Mar;93(3):291-299
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. NG118 Renal and ureteric stones: assessment and management, https://www.nice.org.uk/guidance/ng118/history (data dostępu 10.01.2025)
NICE 2024	Single Technology Appraisal, Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in adults [ID3822], https://www.nice.org.uk/guidance/ta993/documents/committee-papers-2 (data dostępu 10.01.2025)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 (data dostępu 02.04.2025 r.)
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

Publikacja/Źródło danych	Referencje
One-Alfa 2022	AOTMiT, <i>One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniach: krzywica hipofosfatemiczna (XLH). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację</i> , https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/106/RPT/106_OT.4211.20.2022_One-Alfa_15032023_REOPTR.pdf (data dostępu: 02.04.2025 r.)
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Portale 2019	Portale A.A., Carpenter T.O., Brandi M.L., i in. <i>Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period</i> . „Calcified Tissue International” t. 105 nr 3 (2019)
Program lekowy B.151	Program lekowy „LECZENIE CHORYCH NA HIPOFOSFATEMIĘ SPRZĘŻONĄ Z CHROMOSOMEM X (XLH)” (ICD-10: E.83.3) regulowany załącznikiem B.151 do <i>Wykazu leków refundowanych</i>
Reducto Specjal 2022	AOTMiT, <i>Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna. Opracowanie analityczne na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację (import docelowy)</i> , https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/098/RPT/2022%2012%2028%20WS%20reducto%20specjal%20we%20wsk.%20krzywica%20hipofosfatemiczna%20WS.4211.3.2022.ZZCh_REOPTR.pdf (data dostępu: 02.04.2025 r.)
Rowen 2009	Rowen D., Brazier J., Roberts J., <i>Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?</i> Health Qual Life Outcomes. 2009 Mar 31;7:27
Rozporządzenie MZ w sprawie leków recepturowych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2025 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych (Dz.U. 2025 poz. 388)
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
Rozporządzenie Rady Ministrów	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r.
Ruppe 2016	Ruppe M.D., Zhang X., Imel E.A. i in., <i>Effect of four monthly doses of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) on quality of life in X-linked hypophosphatemia</i> , Bone Rep. 2016 May 13;5:158-162
Skrinar 2019	Skrinar A., Dvorak-Ewell M., Evins A. i in., <i>The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey</i> , J Endocr Soc. 2019 May 7;3(7):1321-1334
Statystyki GdziePoLek	Statystyki ze strony: https://www.gdziepolek.pl/ (data dostępu: 02.04.2025 r.)
Sullivan 1992	Sullivan W., Carpenter T., Glorieux F. i in., <i>A prospective trial of phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in symptomatic adults with X-linked hypophosphatemic rickets</i> . J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(3):879-885

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Svedbom 2018	Svedbom A., Borgstrom F., Hernlund E., i in., <i>Quality of life for up to 18 months after low-energy hip, vertebral, and distal forearm fractures-results from the ICUROS</i> . Osteoporos Int. 2018 Mar;29(3):557-566.
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 refundacji DNUR	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2023 r. poz. 1938 i 2105)
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
WHO	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 02.04.2025 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 1 lipca 2025 r.
Wykaz wyrobów medycznych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yanes 2022	Yanes M.I.L., Diaz-Curiel M., Peris P. i in., <i>Health-related quality of life of X-linked hypophosphatemia in Spain</i> , Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 29;17(1):298
Zanocco 2016	Zanocco K.A., Wu J.X., Yeh M.W., <i>Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A revised cost-effectiveness analysis incorporating fracture risk reduction</i> . Surgery. 2017 Jan;161(1):16-24.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie stomatologiczne	Zarządzenie Nr 38/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 maja 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 57/2025/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 21 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne