IGNORANTIA NOCET

Myalepta® (metreleptyna) wskazana do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią

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:
Exceed Orphan

Warszawa, 11.09.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 11.09.2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4230.6.2022.KP.4 z dnia 4.08.2026 r.. Pierwotnie analiza została zakończona 16 czerwca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[redacted]	• Analiza kosztów; • 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
[redacted]	• Analiza kosztów; • 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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Exceed Orphan, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów **8**

Streszczenie **11**

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej **16**

2. Strategia analityczna **17**

3. Perspektywa **17**

4. Ocena wyników zdrowotnych **18**

4.1. Skuteczność kliniczna 18

4.2. Profil bezpieczeństwa 23

5. Technika analityczna **24**

6. Modelowanie **25**

6.1. Struktura modelu 25

6.1.1. Pod-model trzustki 28

6.1.2. Pod-model chorób wątroby 28

6.1.3. Pod-model chorób sercowo-naczyniowych 30

6.1.4. Pod-model nerki 31

6.1.5. Pod-model neuropatii 32

6.1.6. Pod-model retinopatii 33

6.2. Charakterystyka chorych 34

6.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu 34

6.3.1. Prawdopodobieństwa przejść w pod-modelach 34

6.3.1. Śmiertelność 41
6.3.2. Efekt leczenia metreleptyną 41
6.3.1. Dyskontynuacja 45
6.4. Jakość życia w modelu Markowa 46
6.5. Horyzont czasowy w modelu 52
6.6. Dyskontowanie 53
7. Analiza kosztów 54
7.1. Koszt leków 57
7.1.1. Dawkowanie leków 57
7.1.2. Ceny leków 60
7.2. Koszty przepisania i podania leków 62
7.3. Koszty leczenia wspomagającego 62
7.4. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego 73
7.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia 73
7.6. Koszty leczenia stanów 75
7.6.1. Stany związane z leczeniem chorób sercowo-naczyniowych 75
7.6.2. Stany związane z leczeniem nerki 81
7.6.3. Stany związane z leczeniem wątroby 83
Wycena punktowa 85
7.6.4. Stany związane z leczeniem ostrego zapalenia trzustki 92
7.6.5. Stany związane z leczeniem retinopatii 93

7.6.6. Stany związane z leczeniem neuropatii 96

7.7. Całkowity koszt różniący 97

8. Założenia i dane wejściowe 100

9. Wyniki analizy 108

9.1. Analiza kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności 108

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji 110

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości 112

10.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy 112

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości 129

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej 133

11.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej) 134

12. Walidacja modelu 136

12.1. Walidacja wewnętrzna 136

12.2. Walidacja konwergencji 139

12.3. Walidacja zewnętrzna 140

13. Ograniczenia i założenia 144

14. Podsumowanie i wnioski końcowe 149

15. Dyskusja 151

16. Załączniki 154

16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych 154

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych 154

16.1.2. Strategia wyszukiwania 154

16.1.3. Selekcja badań 155

16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy 157

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych 157

16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 159

16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych 159

16.2.2. Strategia wyszukiwania 160

16.2.3. Selekcja badań 161

16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy 162

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych 162

16.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej 164

16.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych 164

16.3.2. Strategia wyszukiwania 164

16.3.3. Selekcja badań 165

16.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy 167

16.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych 167

16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej . 173

16.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* 174

16.6. Wyniki badania kwestionariuszowego 177

17. Spis tabel 179

18. Spis rysunków 186

19. Bibliografia 188

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AFP	ang. *alpha fetoprotein level test* - badanie poziomu alfa fetoproteiny
AGL	ang. *acquired generalised lipodystrophy* – nabyta uogólniona lipodystrofia
ALP	ang. *alkaline phosphatase level* – fosfataza alkaliczna
ALT	ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APL	ang. *acquired partial lipodystrophy* – nabyta lipodystrofia częściowa
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
AST	ang. *aspartate aminotransfease* – aminotransferaza asparaginianowa
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BSC	ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające
CC	ang. *compensated cirrhosis* - wyrównana marskość wątroby
CCA	ang. *cost-consequences analysis* – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. *cost-effectiveness analysis* – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. *cost-effectiveness acceptability curve* – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. *Cost-Effectiveness Analysis Registry* – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CGL	ang. *congenital generalised lipodystrophy* – wrodzona uogólniona lipodystrofia
CHF	ang. *congestive heart failure* - zastoinowa niewydolność serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. *cost-utility analysis* – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności
CVD	ang. *cardiovascular diseases* - choroby sercowo-naczyniowe
CZN	cena zbytu netto
DC	ang. *cirrhosis* - marskości wątroby
DCC	ang. *decompensated cirrhosis* – niewyrównana marskość wątroby
DCE	ang. *discrete choice experiment* – badanie wyboru warunkowego
DDD	ang. *defined daily dose* – dobowa dawka leku
EAN	ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-5D-3L	ang. *European Quality of Life 5 Dimensions – 3 level* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach – 3 poziomowy
EQ-5D-5L	ang. *European Quality of Life 5 Dimensions – 5 level* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach – 5 poziomowy

Skrót	Rozwinięcie
ERG	ang. electroretinography – elektroretinografia
ESRD	ang. *end-stage renal disease* - schyłkowa niewydolność nerek
FAS	ang. *full analysis set* – pełna grupa w badaniu klinicznym
FPG	ang. *fasting plasma glucose* – stężenie glukozy na czczo
FPL	ang. *familiar partial lipodystrophy* – rodzinna częściowa lipodystrofia
GBP	ang. *British Pound* – funty brytyjskie
GGT	ang. *Gamma-glutamyl transferase* – stężenie poziomu Gamma-glutamylotransferazy
GLD	ang. *generalised lipodystrophy* - uogólniona lipodystrofia
HCC	*ang. hepatocellular carcinoma* – rak wątrobowokomórkowy
HTA	ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych
ICER	ang. *incremental cost-effectiveness ratio* – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. *incremental cost-utility ratio* – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPW	ang. *Inverse probability weighting* – metodyka odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa
ITC	ang. *indirect treatment comparsion* – porównanie pośrednie
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
LD	ang. *lipodystrophy* - lipodystrofia
LY	lata życia
LYG	ang. *life years gained* – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
mc	miesiąc
MET	ang. *metreleptin* - metreleptyna
MI	ang. *myocardial infraction* - zawał mięśnia sercowego
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NIH	ang. *National Institutes of Health* – Narodowe Instytuty Zdrowia, amerykańska instytucja zajmująca się badaniami biomedycznymi
PAD	ang. *peripheral arterial disease* - choroba tętnic obwodowych
PICO	ang. *population, intervention, comparison, outcome* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLD	ang. *partial lipodystrophy* - częściowa lipodystrofia
PLN	polski złoty

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. *quality adjusted life years* – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. *quality of life* – jakość życia
R&D	ang. *research and development* – badanie i rozwój
RFA	ang. *radiofrequency ablation* – ablacja prądem wysokiej częstotliwości
TACE	ang. t*ransarterial chemoembolization* – chemioembolizacja tętnicza
TG	Trójglicerydy
TK	tomografia komputerowa
TTD	ang. time-to-treatment discontinuation – czas do przerwania leczenia
USG	ang. *ultrasonography* - ultrasonogafia
WZW	ang. *hepatitis viralis* – wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce metreleptyny (MET, Myalepta®) wskazanej do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy:

- dorośli i dzieci w wieku 2 lat i powyżej z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną lipodystrofią (LD) (ang. *Berardinelli-Seip syndrome*) lub nabytą uogólnioną LD (ang. *Lawrence syndrome*) albo
- dorośli i dzieci w wieku od 12 lat z potwierdzoną rodzinną LD częściową lub nabytą LD częściową (ang. *Barraquer-Simons syndrome*), u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Lipodystrofia obejmuje klinicznie niejednorodną grupę wrodzonych lub nabytych zaburzeń związanych z całkowitą lub częściową utratą tkanki tłuszczowej. Jest to postępująca, przewlekła i zagrażająca życiu choroba, która atakuje wiele narządów, powodując znaczne obciążenie i przedwczesną śmiertelność. Niejednorodność lipodystrofii oznacza, że jej wpływ różni się w zależności od pacjenta, ale często może być rozległy i ciężki, co prowadzi do skrócenia oczekiwanej długości i jakości życia oraz niemożności wykonywania nawet podstawowych codziennych czynności. W patogenezie lipodystrofii pośredniczy nieodwracalna utrata podskórnej tkanki tłuszczowej, prowadząca do zmniejszonej zdolności do magazynowania nadmiaru kalorii i niedoboru hormonu leptyny – ważnego regulatora homeostazy energetycznej, metabolizmu tłuszczów i glukozy oraz szlaku sygnalizacji ośrodka sytości w mózgu. Zdolność pacjentów do regulowania sytości i głodu oraz metabolizmu i glukozy jest zatem upośledzona, co skutkuje ektopowym odkładaniem się tłuszczu, a w konsekwencji cukrzycą insulinooporną i hipertrójglicerydemią. Te zaburzenia metaboliczne, wraz z ektopowym odkładaniem się tłuszczu w różnych narządach oraz mięśniach przyczyniają się do powstania wieloaspektowej i złożonej sieci stanów i chorób współistniejących, w tym występowania poważnych powikłań sercowo-naczyniowych i potencjalnie nieodwracalnego uszkodzenia narządów, w tym wątroby, nerek oraz trzustki.

Oprócz wpływu fizycznego, pacjenci z lipodystrofią są dodatkowo obciążeni zwiększoną częstością występowania schorzeń psychologicznych i psychiatrycznych, w tym lęku, depresji i zaburzeń odżywiania, co zwiększa ich i tak już wysokie ryzyko powikłań, pogorszonej jakości życia i przedwczesnej śmierci.

Dotychczas stosowane leczenie lipodystrofii przy pomocy najlepszego leczenia wspomagającego nie może zostać uznane za satysfakcjonujące. Leczenie metreleptyną wpływa na poprawę przeżycia chorych, czego dowodzą również wyniki *Analizy klinicznej*.

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie metreleptynę porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające).

Do oceny opłacalności stosowania metreleptyny 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. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej,* tj. na wynikach następujących badań klinicznych: *NIH 991265/20010769* (ang. National Institutes of Health), jak również badań dodatkowych dostarczonych wraz z modelem od Wnioskodawcy, przy pomocy których porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

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

kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszty leczenia stanów (dla chorób trzustki, wątroby, nerek, sercowo-naczyniowe, powikłań neuropatycznych oraz związanych z retinopatią).

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz perspektywy społecznej uwzględniającej podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz dodatkowo opiekunów chorych w dożywotnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla MET vs BSC

[redacted] Współczynnik inkrementalnych kosztów-użyteczności (ICUR) przyjmuje wartość 3 040 014,23 PLN/QALY w perspektywie społecznej, 4 574 607,47 PLN/QALY w perspektywie płatnika publicznego oraz 4 573 905,18 PLN/QALY w perspektywie wspólnej. [redacted]

[redacted]

[redacted]

Wyniki porównań cechują się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

Uwzględnienie alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany wartości pojedynczych parametrów nie powodują zmiany wniosku w zakresie opłacalności.

[redacted]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Metreleptyna jest pierwszą terapią wskazaną do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią. W oszacowaniach wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu MET zamiast BSC są wyższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 244 821 PLN).

Zastosowanie MET związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że

stosowanie MET zamiast BSC jest droższe, co wynika z różnicy w kosztach leków (w ramieniu interwencji dodany jest koszt leku MET) oraz dłuższego stosowania leku ze względu na wydłużone przeżycie.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Myalepta®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, finansowanie MET z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie metreleptyny u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce metreleptyny (MET, Myalepta®) wskazanej do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią.

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

Populacja:

- chorzy z uogólnioną (dorośli i dzieci w wieku od 2 lat) lub częściową (dorośli i dzieci w wieku od 12 lat) lipodystrofią.

Interwencja:

- metreleptyna (MET).

Komparator:

- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
  - lata życia,
  - lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla MET względem BSC stosowanych w Polsce w leczeniu chorych z uogólnioną (dorośli i dzieci w wieku od 2 lat) lub częściową (dorośli i dzieci w wieku od 12 lat) lipodystrofią. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej,* dodatkowych danych z badań i wykonanych porównań dostarczonych przez Wnioskodawcę wraz z modelem oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa przedstawiono 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 minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w trzech 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).

W niniejszym opracowaniu uwzględniono również perspektywę społeczną, w celu rozpatrzenia wpływu zastosowania ocenianej technologii medycznej na opiekunów chorych.

4. Ocena wyników zdrowotnych

4.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* nie odnaleziono randomizowanego badania pozwalającego na bezpośrednie porównanie leczenia metreleptyną z wyróżnionym komparatorem.

W celu oceny skuteczności leczenia MET dokonano analizy badań *NIH 991265/20010769* w oparciu o publikacje *Brown 2018, Oral 2019* oraz dokument *EMA 2018*. Przeprowadzono również porównanie pośrednie wykorzystując dane z badania *Cook 2021a* bazującego na badaniu *NIH 991265/20010769* oraz naturalnym przebiegu choroby.

W badaniu *NIH 991265/20010769* skuteczność leczenia oceniano między innymi w populacji ogólnej (FAS, ang. *full analysis set*), która uwzględniała chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę metreleptyny oraz u których pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano na początku badania w ≥1 wizycie. Wyniki w badaniu wyróżniono dla lipodystrofii uogólnionej (GLD, ang. *generalised lipodystrophy*) oraz lipodystrofii częściowej (PLD, ang. *partial lipodystrophy*), a w ramach tych podtypów również dla różnych podgrup, w tym dla podgrupy 1 z populacji PLD, którą zdefiniowano jako chorych z HbA1c ≥6,5% lub stężeniem trójglicerydów ≥5,65 mmol/l. Dodatkowe punkty końcowe w ramach oceny skuteczności analizowano również w podgrupie chorych z docelowymi wartościami glikemii tj. HbA1c ≥8,0% lub TG ≥5,65 mmol /l na początku badania (2 podgrupa PL).

W ramach analizy uwzględniono następujące punkty końcowe:

- HbA1c;
- stężenie trójglicerydów;
- FPG (ang. *fasting plasma glucose,* stężenie glukozy na czczo);
- docelowe wartości parametrów laboratoryjnych;
- stężenie cholesterolu;
- parametry wątrobowe;
- objętość wątroby;
- przerwanie stosowania leków wspomagających;
- powstawanie przeciwciał.

Populacja GLD

Wśród chorych na GLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych kontroli glikemii (redukcja wartości HbA1c względem wartości początkowych wyniosła -2,2%) i hipertrójglicerydemii, jak również redukcję poziomu FPG (w populacji FAS). W tejże populacji wykazano również istotną statystycznie średnią zmianę względem wartości początkowych dla HbA1c, TG i FPG po 6, 12, 24, 36 i 48 miesiącach (bez utraty skuteczności w czasie trwania badania). Według autorów badania MET wpływa na istotną klinicznie i statystycznie redukcję parametrów metabolicznych [Brown 2018, EMA 2018].

Ponadto w publikacji *Brown 2018* wskazano, że wśród chorych przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe i leki obniżające stężenie lipidów w chwili rozpoczęcia badania odpowiednio 7 (21,9%) z 32 chorych i 8 (23,5%) z 34 chorych mogło przerwać stosowanie tych leków w wyniku zastosowania MET.

Populacja PLD

U chorych na PLD leczonych MET po 12 miesiącach terapii zaobserwowano istotną statystycznie redukcję średniej wartości HbA1c. Dla tej populacji redukacja średniego poziomu FPG nie była istotna statystycznie [Oral 2019, EMA 2018].

Wśród chorych z PLD po 12 miesiącach terapii MET zaobserwowano znamienną statystycznie redukcję wartości HbA1c względem wartości początkowych o -0,6% w populacji ogólnej oraz o -0,9% w podgrupie 1 oraz -1,0% w podgrupie 2.

Dodatkowo w podgrupie 1 z populacji PLD oraz w podgrupie 2 odnotowano istotną statystycznie redukcję stężenia TG na czczo. W podgrupie 1 zmiana średniego poziomu FPG była istotna statystycznie.

W populacji chorych z PLD jeden chory mógł przerwać stosowanie leków przeciwcukrzycowych i leków obniżających stężenie lipidów w wyniki leczenia MET.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[1] Przy czym zaznaczyć należy, że zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowy, kryteria zaburzeń metabolicznych nie powinny dotyczyć dzieci (w wieku od 6 miesiąca życia do 5 lat) z uogólnionymi postaciami lipodystrofii (u nich powinno wystarczyć do uzasadnienia rozpoznanie kliniczne uogólnionej lipodystrofii)

[redacted]

Tabela 1.
Parametry oraz punkty końcowe wykorzystane w modelowaniu niniejszej analizy

[redacted]

Wartości, opis ich wykorzystania w modelowaniu, jak również uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 6. oraz rozdziale 8. (Tabela 64. oraz Tabela 65.).

4.2. Profil bezpieczeństwa

W *Analizie klinicznej* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono biorąc pod uwagę wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania metreleptyny na podstawie wyników badań *NIH 991265/20010769* na podstawie publikacji *Brown 2018, Oral 2019* oraz dokumentu *EMA 2018*.

W ramach analizy bezpieczeństwa rozpatrywano następujące punkty końcowe:

- zgon;
- ciężkie działania niepożądane;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane;
- masa ciała;
- parametry laboratoryjne.

W analizowanych badaniach *NIH 991265/20010769* podczas 14-letniego okresu obserwacji odnotowano 3 zgony w populacji chorych na ogólną LD i 1 zgon wśród chorych na częściową LD (w podgrupie 1 PLD). Żaden z opisywanych zgonów nie był związany z zastosowanym leczeniem metreleptyną. Wystąpienie ciężkich działań niepożądanych odnotowano u 3 chorych na GLD, zaś działania niepożądane zaraportowano u 48,5% chorych na GLD i 19,5% chorych na PLD (w tym 22,6% w podgrupie 1 PLD), przy czym najczęściej występowały: hipoglikemia, zmęczenie oraz zmniejszenie masy ciała. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 34,8% chorych na GLD i 24,4% chorych na PLD (w tym 22,6% w podgrupie 1 PLD). Natomiast wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u 89,4% w populacji chorych na GLD i 85,4% w kohorcie chorych na PLD (w tym 87,1% w podgrupie 1 PLD). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniach były spójne z oczekiwanym efektem działania MET i obejmowały one zmniejszenie masy ciała, hipoglikemię i zmniejszony apetyt.

Dane dotyczące bezpieczeństwa nie ujawniły żadnych nieoczekiwanych zdarzeń niepożądanych, jednak istnieje kilka niepewności dotyczących stosowania metreleptyny ze

względu na ograniczoną ilość danych, brak grupy kontrolnej w badaniach oraz liczne choroby współistniejące, które stanowią wyzwanie podczas oceny bezpieczeństwa, jak również brak wiarygodnej metody wykrywania przeciwciał przeciwlekowych.

Analiza bezpieczeństwa wykonana w *Analizie klinicznej* wskazuje na korzystne działanie metreleptyny wyraźnie przewyższające potencjalne ryzyko jej stosowania.

W modelu globalnym nie uwzględniono dodatkowego występowania działań/zdarzeń niepożądanych. Przyjęto, że ich występowanie ze względu na łagodny lub umiarkowany charakter, a także niską częstotliwość będzie miało minimalny wpływ na koszty, czy rozważaną jakość życia. Ponadto, w niniejszym modelowaniu w ramach symulowania progresji powikłań wielonarządowych związanych z lipodystrofią uwzględniono wiele stanów którym przypisano zarówno stosowne obniżenie użyteczności, jak i koszty ich leczenia. Dodatkowe uwzględnienie działań niepożądanych mogłoby prowadzić do podwójnego naliczania tych wartości.

5. Technika analityczna

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

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

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano różnice w przeżyciu chorych leczonych metreleptyną i BSC oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

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

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 81 607 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **244 821 PLN**.

6. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania MET vs BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model symulacyjny otrzymany od Wnioskodawcy. Każda z symulacji wykonywana jest w modelu dla indywidualnego pacjenta o określonym podtypie choroby (GLD oraz PLD). Wynik podstawowy modelowania szacowany jest biorąc pod uwagę rozkład płci oraz rozkład podtypów na podstawie badań dla metreleptyny.

6.1. 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. Składa się on z sześciu pod-modeli Markowa, które symulują progresję choroby dla odrębnych narządów, wychwytujących kluczowe powikłania związane z lipodystrofią mające duży wpływ na związaną ze zdrowiem jakość życia, koszty i śmiertelność. Podczas modelowania przebiegu choroby pacjent znajduje się jednocześnie w odrębnych stanach zdrowia w każdym z sześciu pod-modeli. W kolejnych

cyklach modelowana jest progresja choroby dla wszystkich niezależnych pod-modeli. Pacjent może umrzeć podczas każdego cyklu, co skutkuje usunięciem go ze wszystkich modeli i przeniesieniem do stanu śmierci.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu uwzględniono sześć pod-modeli Markowa:

- pod-model trzustki;
- pod-model chorób wątroby;
- pod-model chorób sercowo-naczyniowych;
- pod-model nerki;
- pod-model neuropatii;
- pod-model retinopatii.

Rysunek 1

[redacted]



6.1.1. Pod-model trzustki

Chorzy z GLD i PLD są narażeni na wyższe ryzyko zapalenia trzustki, szczególnie ci z podwyższonym poziomem trójglicerydów. Uwzględnienie tego pod-modelu oraz kształt jego struktury oparto na wysokiej jakości danych dotyczących zapalenia trzustki występującego u chorych z lipodystrofią [Brown 2016, Rodriquez 2015]. Poniższy rysunek przedstawia strukturę modelu dla pod-modelu trzustki. Uwzględniono w nim trzy następujące stany: brak zapalenia trzustki (*No Pancreatitis*), zapalenie trzustki (*Pancreatitis)* i zgon związany z zapaleniem trzustki (*Death)*.

Rysunek 2



6.1.2. Pod-model chorób wątroby

Pacjenci z lipodystrofią są narażeni na ryzyko niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. W wyniku ektopowego odkładania się tłuszczu może to prowadzić do rozwoju powikłań takich jak marskość wątroby i raka wątrobowokomórkowego. W związku z tym struktura pod-modelu ma na celu modelowanie powikłań chorób wątroby z wykorzystaniem patogenezy niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby jako analogii dla pacjentów z lipodystrofią. Struktura modelu została oparta na analizie przedłożonej w brytyjskiej agencji NICE [NICE NG49] i została przedstawiona na poniższym rysunku.

Rysunek 3



Chorzy przechodzą przez stany zdrowia, od bezobjawowego zwłóknienia (*Asymptomatic (F012))*, przez zaawansowane zwłóknienie wątroby (*Advance fibrosis (F3))*, do skompensowanej (*Compensated cirrhosis)* i zdekompensowanej marskości wątroby – DC (*Decompensated cirrhosis)*. Zaawansowane zwłóknienie jest odwracalne, dlatego pacjenci mogą przejść od zaawansowanego zwłóknienia wątroby do choroby bezobjawowej. Skompensowana i zdekompensowana marskość wątroby może ulec pogorszeniu, aż do skompensowanej marskości wątroby z żylakami (*Compensated w/ Varices*) i zdekompensowanej marskości z żylakami (*Decompensated w/ Varices)*. Od tych stanów pacjenci mogą przejść do krwawienia (*Bleeding*) lub raka wątrobowokomórkowego (*HCC,* ang. *Hepatocellular carcinoma*). Chorzy mogą również przejść przeszczep wątroby. Do stanu przeszczep wątroby (*Liver transplant*) mogą trafić z następujących stanów: zdekompensowanej marskości wątroby, krwawienia lub HCC. W modelu przeszczep wątroby obejmuje zabieg chirurgiczny, podczas gdy w stanie po przeszczepie wątroby (*Post-liver transplant*) modelowane jest długoterminowe przeżycie pacjentów po przeszczepie. Poza stanem przeszczepu oraz stanem krwawienia, wszystkie stany w modelu wątroby są ciągłe, co oznacza, że pacjenci mogą w nich pozostawać aż do zgonu. Pacjenci do stanu zgon mogą trafić z dowolnego stanu zdrowia. Ze zwiększonym ryzykiem śmiertelności wiążą się stany z niewyrównaną marskością wątroby, krwawieniem oraz HCC.

6.1.3. Pod-model chorób sercowo-naczyniowych

Pacjenci z lipodystrofią, szczególnie z hipertrójglicerydemią i cukrzycą, narażeni są na wyższe ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. W związku z tym uwzględniona struktura pod-modelu sercowo-naczyniowego Markowa pozwala na modelowanie powikłań sercowo-naczyniowych spowodowanych lipodystrofią. Uwzględnione stany w modelu oparto na przeglądzie wcześniej zaakceptowanych modeli NICE dla chorób sercowo-naczyniowych i piśmiennictwie, aby odzwierciedlić częste powikłania obserwowane u chorych z lipodystrofią (*Thokala 2013*, *Robson 2008, Smith 2019*).

Rysunek 4

[redacted]

Struktura modelu chorób sercowo-naczyniowych (CVD, ang. *Cardiovascular Diseases*) ma na celu symulację występowania czterech powikłań sercowo-naczyniowych: dławicy piersiowej (*Angina)*, zastoinowej niewydolności serca (*Congestive Heart Failure (CHF)*), zawału mięśnia sercowego (*Myocardial Infraction (MI)*) oraz udaru (*Stroke*). Były to najczęstsze powikłania przedstawiane w modelach sercowo-naczyniowych, jak również powikłania, których chorzy z lipodystrofią doświadczali najczęściej. Chorzy z lipodystrofią zaczynają modelowanie bez choroby sercowo-naczyniowej (*No CVD*) i są narażeni na komplikacje sercowo-naczyniowe w każdym cyklu. Stany zdrowia MI lub udar są stanami tunelowymi reprezentującymi stany interwencyjne oraz rehabilitację po występujących zdarzeniach. Chorzy mogą wejść do stanu udar lub MI tylko raz, ale mogą później pozostać w stanach po udarze *(Post-stroke*) lub po MI

(*Post-MI*). Pacjenci mogą umrzeć z przyczyn sercowo-naczyniowych z dowolnego stanu zdrowia z wyjątkiem stanu brak CVD oraz z przyczyn naturalnych zgodnie ze śmiertelnością dla populacji generalnej.

6.1.4. Pod-model nerki

Pacjenci z PLD oraz GLD, zwłaszcza z współwystępującą cukrzycą, są szczególnie narażeni na wyższe ryzyko chorób nerek. Struktura pod-modelu nerki odzwierciedla częste powikłania tego narządu związane z lipodystrofią. [redacted]

Rysunek 5 [redacted]

[redacted]

Chorzy mogą przechodzić przez stany zdrowia reprezentujące zaawansowanie choroby nerek, przy czym pacjenci zaczynają modelowanie bez przewlekłej choroby nerek (*No chronic kidney disease*), przechodząc przez mikroalbuminurię (*Microalbuminuria*) i makroalbuminurię (*Macroabluminuria*) do stanu schyłkowej niewydolności nerek (*ESRD*, ang. end-stage renal disease). Od stanu ESRD chory może przejść do stanu przeszczepienie nerki (*Kidney transplant*), a w następnym cyklu do stanu po przeszczepieniu (*Post-kidney transplant*). Stan przeszczepienie nerki uwzględnia zabieg chirurgiczny podczas gdy stan po przeszczepie dotyczy długoterminowego przeżycia po przeszczepie. Chory może umrzeć z powodu

powikłań związanych z nerkami w dowolnym stanie zdrowia oraz z powodu śmiertelności dla populacji generalnej w dowolnym stanie.

6.1.5. Pod-model neuropatii

Chorzy z uogólnioną lub częściową lipodystrofią są narażeni na wyższe ryzyko neuropatii, zwłaszcza przy współwystępującej cukrzycy. Struktura pod-modelu choroby nerwów obwodowych odzwierciedla specyficzne neuropatyczne oraz obwodowe powikłania mikronaczyniowe związane z lipodystrofią.

Rysunek 6



W pod-modelu neuropatii uwzględniono cztery stany zdrowia: brak neuropatii obwodowej (*No peripheral neuropathy*), neuropatia obwodowa (*Peripheral neuropathy*), choroba tętnic obwodowych z amputacją (*PAD with amputation, ang*. *Peripheral Arterial Disease*) oraz śmierć (*Death*). Chorzy mogą pozostawać w każdym ze stanów zdrowia w każdym cyklu, ale także z każdego stanu zdrowia mogą przejść do stanu zgon. Zgon w opisywanym pod-modelu może następować jedynie z przyczyn naturalnych, zgodnie ze śmiertelnością dla populacji generalnej.

6.1.6. Pod-model retinopatii

Pacjenci z GLD oraz z PLD są narażeni na wyższe ryzyko wystąpienia retinopatii, w szczególności ci obciążeni współistniejąca cukrzycą. Struktura pod-modelu retinopatii pozwala na modelowanie specyficznych dla retinopatii powikłań mikronaczyniowych związanych z lipodystrofią.

Rysunek 7



Chorzy rozpoczynają modelowanie bez komplikacji związanych z retinopatią (*No retinopathy*) i mogą przejść do stanu ślepoty (*Blindess*) bezpośrednio lub przechodząc przez różne choroby siatkówki, takie jak wczesna retinopatia (*Background retinopathy*), retinopatia proliferacyjna (*Proliferative retinopathy*), czy obrzęk plamki (*Macular oedema*). Chorzy mogą pozostawać w każdym ze stanów zdrowia w każdym cyklu lub przejść do stanu zgon (*Death*). Zgon w opisywanym pod-modelu może następować jedynie z przyczyn naturalnych, zgodnie ze śmiertelnością dla populacji generalnej.

6.2. Charakterystyka chorych

W niniejszym modelowaniu charakterystyka chorych jest reprezentatywna dla obu podtypów lipodystrofii - GLD oraz PLD. Uwzględnione dane oparto na badaniach *NIH 991265/200110769* oraz wykorzystano do oszacowania ostatecznych wyników analizy dla całej rozważanej kohorty chorych z lipodystrofią (Tabela 2).

Tabela 2.
Charakterystyka chorych uwzględniona w modelowaniu

Typ lipodystrofii	Odsetek chorych (%)	Odsetek kobiet (%)	Średni wiek (lata)
Lipodystrofia ogólna (GLD)	43,48%	77,3%	Mężczyźni: 19,5 Kobiety: 17,3 Łącznie: 17,8
Lipodystrofia częściowa (PLD)	56,52%	96,8%	37

[redacted]

6.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

6.3.1. Prawdopodobieństwa przejść w pod-modelach

Wyjściowe prawdopodobieństwa przejść dla pod-modeli wątroby, chorób układu krążenia, nerek, neuropatii i retinopatii uzyskano z opublikowanych danych literaturowych dotyczących chorób, w których powszechnie obserwuje się powikłania lipodystrofii. Dla powikłań związanych z cukrzycą, tj. chorób układu krążenia, nerek, neuropatii i retinopatii, wykorzystano wyjściowe prawdopodobieństwa przejść związane z cukrzycą. Podstawowe powikłania w pod-modelu wątroby zostały zaczerpnięte z modelu *NICE NG49.*

Prawdopodobieństwa przejść dla pod-modeli nerek, neuropatii i retinopatii oparto na złożeniach zastosowanych w modelowaniu cukrzycy *Sheffielda* [Thokala 2013]. Podstawowe prawdopodobieństwa sercowo-naczyniowe zostały zaczerpnięte z badania *Bebu 2020,* w

którym podano ogólny roczny wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych (10,6 zdarzeń na 1000 osób). Dane z modelu *Sheffielda* oraz z badania *Bebu 2020* zastosowano do określenia typu zdarzeń sercowo-naczyniowego (tj. dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub niewydolności serca) i podsumowano je w poniższej tabeli. Prawdopodobieństwa przejścia do stanów zdrowia MI, CHF lub udaru mózgu ze stanu dławicy piersiowej przyjęto równe prawdopodobieństwu przejścia do każdego z tych stanów zdrowia ze stanu bez chorób sercowo-naczyniowych. Pozostałe prawdopodobieństwa przejścia dla pod-modelu chorób sercowo-naczyniowych pochodzą z publikacji *Smith 2019.*

Tabela 3
Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych

Rodzaj zdarzenia sercowo-naczyniowego	Prawdopodobieństwo wystąpienia	Źródło
Zawał mięśnia sercowego	0,53	*Thokala 2013, Bebu 2020*
Udar mózgu	0,07	
Dławica piersiowa	0,28	
Niewydolność serca	0,12	

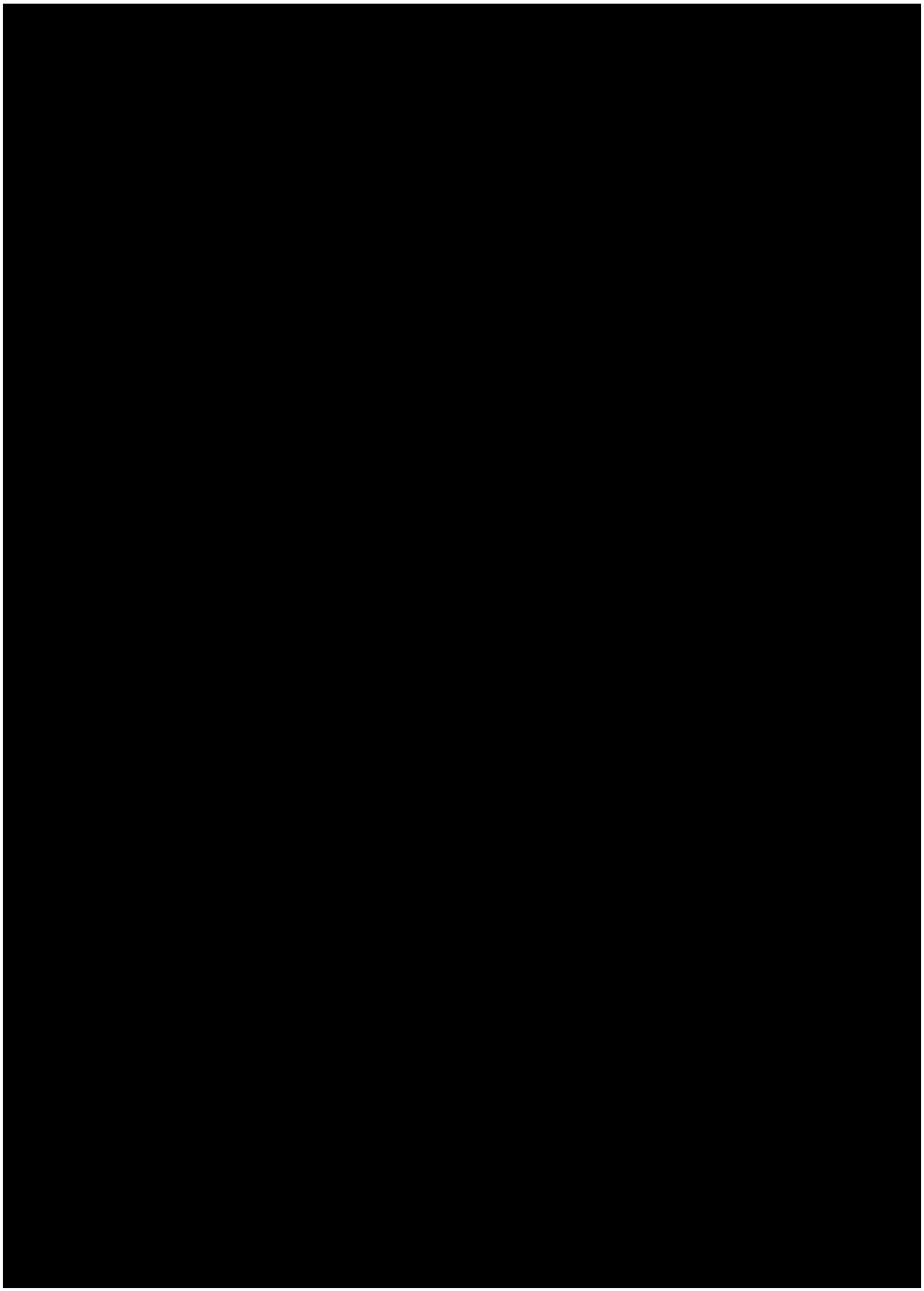
Prawdopodobieństwa przejść w chorobach sercowo-naczyniowych, nerek, neuropatii i retinopatii dostosowano tak, aby odzwierciedlały populację chorych z lipodystrofią. Zrobiono to w dwóch krokach. Rozpoczęto od dostosowania prawdopodobieństw przejścia w chorobach nerek, neuropatii i retinopatii w celu odzwierciedlenia wyjściowych poziomów HbA1c obserwowanych u pacjentów z lipodystrofią.

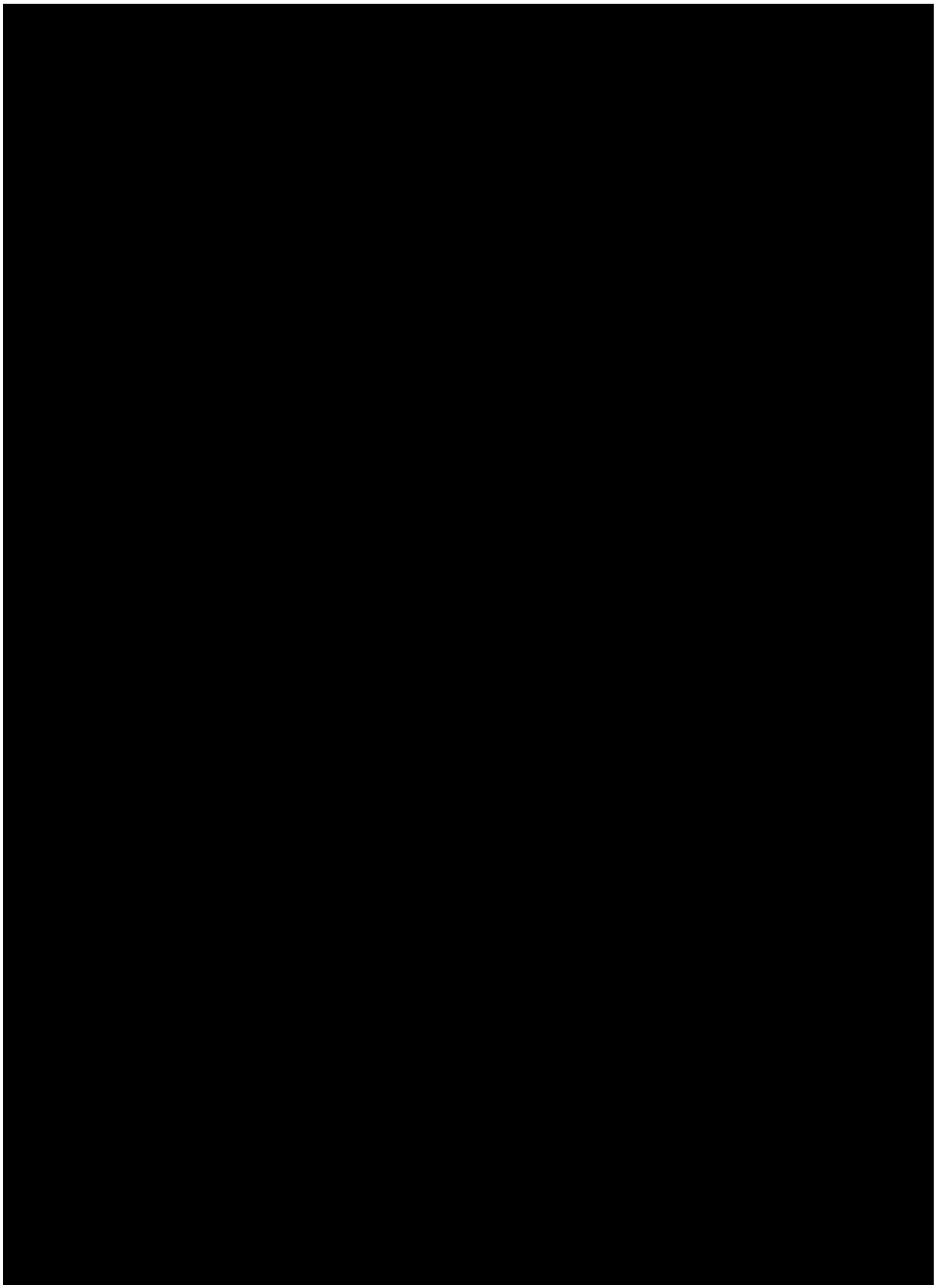
[redacted]

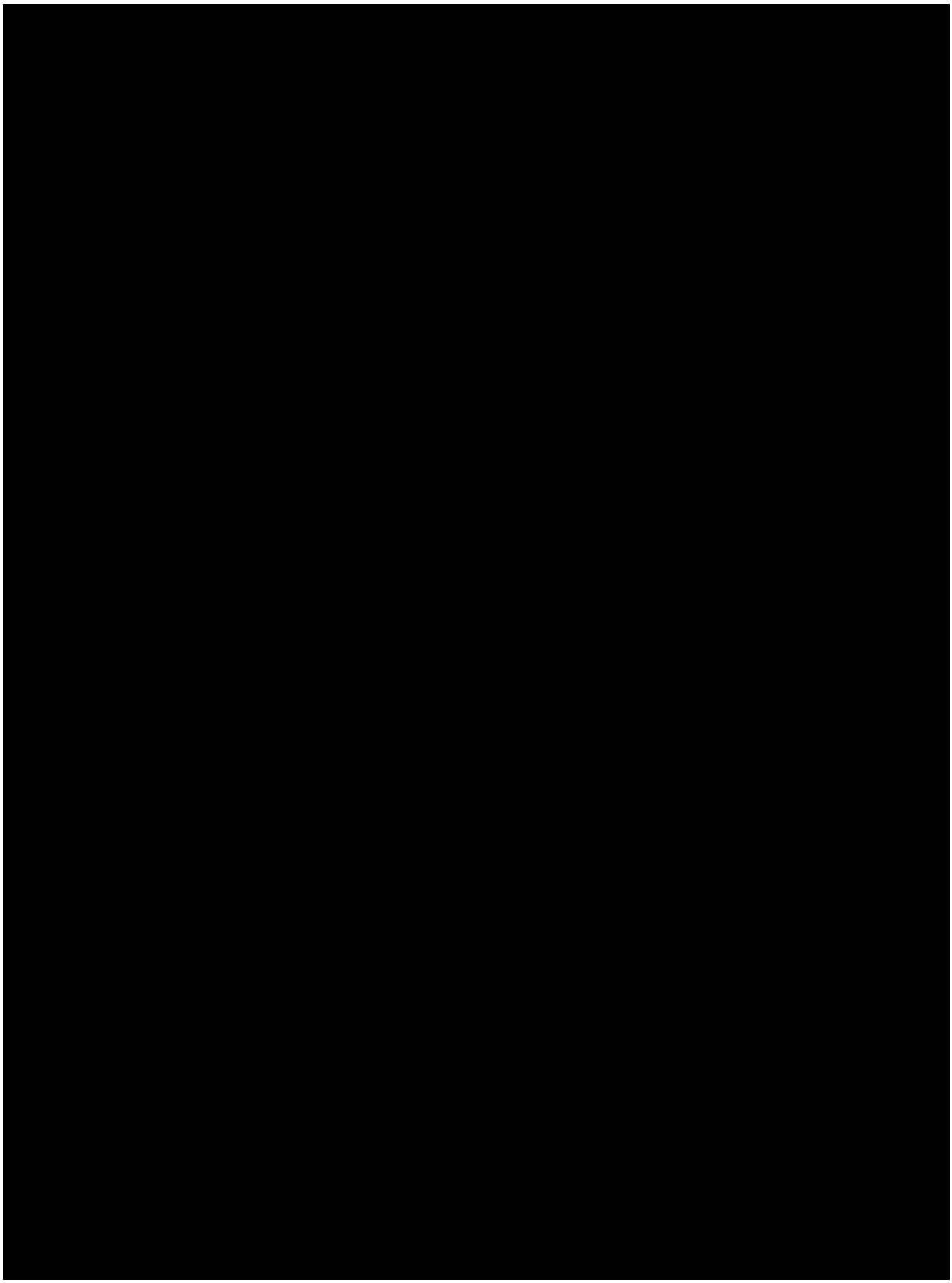
[redacted]

Tabela 4
Prawdopodobieństwa przejść między stanami w rozważanych pod-modelach

[redacted]







6.3.1. Śmiertelność

W niniejszej analizie ryzyko zgonu jest modelowane oddzielnie w ramach każdego z pod-modeli Markowa. W celu uniknięcia dublowania w oszacowaniach śmiertelności w analizie podstawowej przyjęto, że śmiertelność dla chorego będzie określona przy użyciu najwyższego ryzyka zgonu (ze wszystkich rozważanych stanów w pod-modelach) przyłożonego do śmiertelności w populacji generalnej. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej zostało oszacowane na podstawie *Danych GUS*.

Założono również, że ryzyko zgonu nie spadnie poniżej krajowych tablic trwania życia w Polsce, ponieważ zakłada się, że pacjent bez powikłań miałby podobne ryzyko zgonu, jak w populacji ogólnej. Jest to równoznaczne z tym, że ryzyko nadmiernego prawdopodobieństwa zgonu pacjenta wynika przede wszystkim z ryzyka śmierci związanego z różnymi komplikacjami jakich doświadczają chorzy w określonym cyklu modelowania.

W analizie wrażliwości testowano dwa alternatywne podejścia do szacowania ryzyka zgonu. Jedno z nich zakłada podejście wyboru najwyższego bezwzględnego ryzyka zgonu, biorąc pod uwagę ryzyko zgonu z pod-modeli lub populacji generalnej. Oraz alternatywny addytywny wariant zakładający sumowanie współczynników śmiertelności ze stanów we wszystkich pod-modelach.

6.3.2. Efekt leczenia metreleptyną

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[2] Przeliczono z wartości 10,34 mmol/L

[redacted]

[redacted]

6.3.1. Dyskontynuacja

W modelowaniu uwzględniono, że chory może zaprzestać leczenia metreleptyną ze względu na brak odpowiedzi na leczenie (ocenę odpowiedzi opisano w powyższym rozdziale) lub inne przyczyny (np. brak stosowania się do zaleceń lekarza).

[redacted]

[redacted]

6.4. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 6.1. 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 appraisa*l) 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 wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono publikacji, która opisywałaby użyteczności dla wszystkich stanów w pod-modelach u chorych z lipodsytrofią mierzonych w skali EQ-5D. W ramach przeglądu odnaleziono jedynie publikację *Cook 2021b* wykorzystującą badanie wyboru warunkowego DCE (ang. *discrete choice experiment*) w celu określenia obniżenia użyteczności związanych z powikłaniami lipodystrofii, które może

potencjalnie być wykorzystane do szacowania uzysku QALY. Badanie to nie pozwala jednak na przyporządkowanie obniżek użyteczności wszystkim stanom w pod-modelach, dlatego zdecydowano, że w wariancie podstawowym niniejszej analizy wykorzystane zostaną wartości obniżek użyteczności, które uwzględniono w modelu globalnym, zweryfikowanym i zwalidowanym przez agencję NICE oraz ekspertów klinicznych.

[redacted]

W modelu uwzględniono ponad 30 stanów zdrowia w sześciu pod-modelach reprezentujących wielonarządowe powikłania lipodystrofii. Obniżki użyteczności w pod-modelu wątroby określono na podstawie modelowania *NICE NG49* i przyporządkowano je do stanów bezobjawowej choroby wątroby, zaawansowanego zwłóknienia, skompensowanej oraz zdekompensowanej marskości wątroby, wyrównanej oraz niewyrównanej marskości wątroby z żylakami, krwawienia, raka wątrobowokomórkowego, przeszczepu wątroby i stan po przeszczepie wątroby. Obniżki użyteczności dla wyrównanej marskości z żylakami i zdekompensowanej marskości z żylakami przyjęto jako równe obniżkom użyteczności odpowiednio dla wyrównanej markości i zdekompensowanej markości wątroby. W pod-modelu chorób układu krążenia obniżki użyteczności zostały zaczerpnięte z badania przeprowadzonego na pacjentach z cukrzycą typu 2. Lipodystrofia prowadzi do cukrzycy insulinoopornej, dlatego też często współwystępuje u pacjentów z lipodystrofią. Obniżki użyteczności dla dławicy piersiowej, udaru mózgu, zastoinowej niewydolności serca i zawału mięśnia sercowego uwzględniono na podstawie modelowania - *NICE TA288*, *NICE TA336*, *NICE TA390* oraz *Clarke 2002*. Obniżki użyteczności w pod-modelu nerki zostały określone dla pięciu stanów: mikroalbuminurii [*NICE NG17*], makroalbuminurii [*Beaudet 2014*], schyłkowej niewydolności nerek [*NICE TA358*, *Lee 2005*], pierwszego roku po przeszczepie nerki [*NICE TA358*] oraz po drugim roku od przeszczepu nerki [*NICE TA358*, *Lee 2005*]. Wartość użyteczności dla ostrego zapalenia trzustki uwzględniona w modelu globalnym [NICE HST14], została określona na podstawie badania wyboru warunkowego DCE dla populacji ogólnej 1000 respondentów. Obniżki użyteczności w pod-modelu retinopatii uwzględniono dla wczesnej retinopatii, retinopatii proliferacyjnej, obrzęku plamki oraz ślepoty [*NICE TA597*, *Peasgood 2016*, *Beaudet 2014*, *Clarke 2002*]. W pod-modelu neuropatii obniżenie

użyteczności określono dla neuropatii obwodowej [NICE TA597, Beaudet 2014] oraz dla amputacji [*NICE TA288, NICE TA336, NICE TA390*, *Clarke 2002*].

Oprócz obniżek użyteczności ściśle związanych z występującymi w pod-modelach stanami w niniejszej analizie uwzględniono również obniżenie użyteczności na których zmianę może mieć wpływ leczenie metreleptyną. Jednym z takich najistotniejszych objawów w lipodystrofii które mogą mieć znaczący wpływ na pogorszenie jakości życia jest hiperfagia, czyli stan niepohamowanego głodu, wynikający z niewystarczającej kontroli metabolicznej spowodowanej niedoborem leptyny. [redacted]

W przypadku lipodystrofii bardzo istotną kwestią jest obciążenie opiekunów chorych. W niniejszej analizie, w perspektywie społecznej rozważano także obniżenie ich jakości życia, [redacted]

[redacted]

[redacted]

W niniejszej analizie rozważano również kwestię utrzymywania się dodatkowego efektu polepszenia jakości życia po zakończeniu terapii metreleptyną. W pierwotnej analizie przedłożonej do NICE zakładano, że przez określony czas po zakończeniu leczenia metreleptyną będzie utrzymywał się efekt polepszenia jakości życia ze względu na prowadzoną terapię (przyjęto, że 50% z różnicy w założonych wartościach obniżenia użyteczności dla BSC zarówno dla chorych, jak i opiekunów będzie utrzymywało po dyskontynuacji leczenia, do końca życia chorego). Utrzymujące się polepszenie jakości życia może funkcjonować analogicznie do korzyści po zaprzestaniu leczenia metreleptyną w przypadku powikłań wątroby, nie uwzględniając natychmiastowego powrotu do użyteczności sprzed terapii (rozdział 6.3.1.). Jednak ze względu na krytyczne komentarze agencji NICE zwracające uwagę na brak bezpośrednich dowodów klinicznych na potwierdzenie utrzymywania się założonych efektów [NICE HST14] w analizie podstawowej przyjęto brak utrzymywania się jakości życia po zaprzestaniu leczenia metreleptyną, a rozważane utrzymywanie się polepszonej jakości życia uwzględniono w analizie wrażliwości w ramach dwóch wariantów – polepszenia jakości życia trwającej przez całe życie chorego oraz trwające do średniego czasu do TTD (9 cykli).

Dodatkowo w niniejszej analizie przeprowadzono przegląd do wartości użyteczności dla polskiej populacji generalnej. W wariancie podstawowym zastosowano wartości jakości życia dla populacji brytyjskiej, ze względu na wykorzystanie wartości obniżek użyteczności z danych źródłowych (modeli NICE) dla kohort brytyjskich. Uwzględnienie wartości dla populacji polskiej wiązałoby się z większym ograniczeniem niniejszej analizy niż zastosowane podejście wykorzystania danych brytyjskich. [redacted]

W poniższej tabeli zebrano użyteczności wykorzystane w niniejszym modelowaniu. W tabeli oprócz wartości podstawowych przedstawiono również wartości przedziału ufności, które zostały wykorzystane w analizie wrażliwości. [redacted]

[redacted]

Tabela 5.
Użyteczności wykorzystane w niniejszym modelowaniu

Parametr	Wartość podstawowa	95% CI	Źródło
Spadek użyteczności w podmodelu wątroby			
Bezobjawowe zwłóknienie wątroby	-0,03	n/d	*NICE NG49*
Zaawansowane zwłóknienie	-0,15	n/d	
Skompensowana marskość wątroby	-0,27	n/d	
Zdekompensowana marskość wątroby	-0,33	n/d	
Skompensowana marskość wątroby z żylakami	-0,27	n/d	
Zdekompensowana marskość wątroby z żylakami	-0,33	n/d	
Krwawienie	-0,33	n/d	
Rak wątrobowokomórkowy	-0,33	n/d	
Przeszczep wątroby	-0,07	n/d	
Stan po przeszczepie wątroby	-0,02	n/d	
Spadek użyteczności w pod-modelu chorób układu krążenia			
Dławica piersiowa	-0,09	(-0,126; -0,054)	*NICE TA288, NICE TA336, NICE TA390, Clarke 2002*
Udar mózgu	-0,164	(-0,222;-0,105)	
Zastoinowa niewydolność serca	-0,108	(-0,169;-0,048)	
Zawał mięśnia sercowego	-0,055	(-0,067;-0,042)	
Spadek użyteczności w pod-modelu nerek			
Mikroalbuminuria	0	n/d	*NICE NG17*
Makroalbuminuria	-0,048	n/d	*Beaudet 2014*
Schyłkowa niewydolność nerek	-0,222	n/d	*NICE TA358, Lee 2005*
Pierwszy rok po przeszczepie nerki	-0,148	n/d	*NICE TA358*
Po drugim roku po przeszczepie nerki	-0,082	n/d	*NICE TA358, Lee 2005*
Spadek użyteczności w pod-modelu trzustki			
Ostre zapalenie trzustki (analiza podstawowa)	-0,13	n/d	*NICE HST14*

Parametr	Wartość podstawowa	95% CI	Źródło
Ostre zapalenie trzustki (analiza wrażliwości)	-0,02	n/d	*Cook 2021b*
Spadek użyteczności pod-modelu retinopatii			
Wczesna retinopatia	-0,027	n/d	*NICE TA597, Peasgood 2016*
Retinopatia proliferacyjna	-0,07	(-0,099;-0,041)	*NICE TA597, Beaudet 2014*
Obrzęk plamki	-0,04	(-0,066;-0,014)	*NICE TA597, Beaudet 2014*
Ślepota	-0,074	(-0,124;-0,052)	*NICE TA597, Clarke 2002*
Spadek użyteczności pod-modelu neuropatii			
Neuropatia obwodowa	-0,084	(-0,111;-0,057)	*NICE TA597, Beaudet 2014*
Amputacja	-0,28	(-0,389;-0,17)	*NICE TA288, NICE TA336, NICE TA390, Clarke 2002*
Spadek użyteczności z powodu innych objawów			
Inne objawy (m.in. hiperfagia)	-0,12	n/d	*NICE HST14*
MET vs. BSC (analiza wrażliwości)	-0,20	n/d	*Cook 2021b*
Spadek użyteczności opiekuna			
[redacted]			
Wartości użyteczności dla populacji ogólnej w zależności od wieku			
Analiza podstawowa			
<18	0,94	n/d	Założenie
18-24	0,94		*Janssen 2018, Kind 1998*
25-34	0,927		
35-44	0,911		
45-54	0,847		
55-64	0,799		
65-74	0,779		
75<	0,726		
[redacted]			

Parametr	Wartość podstawowa	95% CI	Źródło
[redacted]			

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 8.

6.5. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w 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, w którym każdy cykl trwa rok (przy czym 1 rok to 365,25 dni). natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie 100-letniego jest rozwiązaniem technicznym.

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). 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). Jest to istotne zwłaszcza

w rozważanym przypadku chorych z lipodystrofią, szczególnie przy uwzględnieniu wpływu leczenia metreleptyną na stopień progresji powikłań wielonarządowych związanych z chorobą, które mogą rozwijać się przez całe życie chorego.

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, Drummond 2003*].

Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane. W niniejszej analizie testowano przyjęcie alternatywnego rocznego horyzontu czasowego, który odpowiada danym dotyczącym skuteczności na podstawie badania klinicznego, jednak uwzględnienie tego horyzontu następuje jedynie w walidacji ze względu na potrzebę sprawdzenia poprawności generowania wyników w modelowaniu.

6.6. Dyskontowanie

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

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

7. 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 oraz *Projektu Programu lekowego* w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia stanów (choroby trzustki, wątroby, nerek, sercowo-naczyniowe, choroby związane z retinopatią oraz neuropatią).

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Koszt leczenia działań/zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniący, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 6.) wyszczególniono koszt nieróżniący oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

[3] W niniejszej analizie dyskonto dotyczące wyników zdrowotnych dotyczy wartości QALY, lata życia LY podawane są biorąc pod uwagę wartości niezdyskontowane

Tabela 6.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa opisanej w *Analizie klinicznej* oraz ze względu na łagodny lub umiarkowany charakter wskazywanych działań/zdarzeń niepożądanych, a także niską częstotliwość ich występowania, przyjęto, że ich wpływ na wyniki analizy będzie minimalny. Ponadto, w niniejszym modelowaniu w ramach symulowania progresji powikłań wielonarządowych związanych z lipodystrofią uwzględniono wiele stanów którym przypisano odpowiednie koszty leczenia. Dodatkowe uwzględnienie działań/zdarzeń niepożądanych mogłoby prowadzić do podwójnego naliczania tych wartości.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie [redacted]

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane od Wnioskodawcy]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe*, *Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

Koszty wycenianych świadczeń szacowanych w oparciu o *Zarządzenie chemioterapia*, *Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie programy lekowe,* oszacowano przy uwzględnieniu średniej wyceny jednego punktu oszacowanej na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. W tabeli poniżej zebrano wyceny punktów dla wykorzystanych świadczeń.

Tabela 7.
Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie *Informatora o umowach NFZ*

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
A45 choroby naczyń mózgowych - leczenie zachowawcze	1,88
A48 kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	1,96

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
A49 udar mózgu - leczenie > 3 dni	1,88
A50 udar mózgu - leczenie	1,88
B17 zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne *	1,84
B17G zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii, w tym wieloproceduralne *	1,86
B94 inne procedury w zakresie oka *	1,79
B98A leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.	1,87
Dializa otrzewnowa	1,56
E11 OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni *	1,78
E12G OZW - leczenie inwazyjne *	1,77
E15 OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw *	1,74
E52 zaawansowana niewydolność krążenia	1,89
E53G niewydolność krążenia	1,89
E56 choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	1,88
E57 choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	1,88
F03 średnie i endoskopowe zabiegi przełyku *	1,84
F46 choroby jamy brzusznej	1,88
F62 duże i endoskopowe lecznicze zabiegi w krwawieniach z przewodu pokarmowego *	1,88
G11 kompleksowe zabiegi wątroby *	1,87
G13 średnie zabiegi wątroby *	1,87
G17 przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni	1,89
G18a przewlekłe choroby wątroby bez pw > 17 r. Ż.	1,89
G36 ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu	1,88
G37 ostre zapalenie trzustki	1,88
H72 amputacje rozległe i duże *	1,88
H74E mniejsze amputacje > 65 r.ż. *	1,88
H74F mniejsze amputacje < 66 r.ż. *	1,88
Hemodializoterapia	1,54
K28E wrodzone wady metaboliczne > 65 r.ż.	1,89
K28F wrodzone wady metaboliczne < 66 r.ż.	1,89
L94 przeszczepienie nerki > 17 r. Ż. *	1,78
P49 leczenie zachowawcze okulistyczne < 18 r.ż.	1,90
Przeszczepienie wątroby	1,76
Pz99 inne procedury zabiegowe < 18 r.ż. *	1,91
Pzb01 zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii <18 r.ż. *	1,96
Pzb02 zabiegi z wykonaniem witrektomii <18 r.ż *	1,96
Pzl12 przeszczepienie nerki < 18 r.ż.*	1,96
Q03 zabiegi naczyniowe w obszarze brzusznym *	1,88

Świadczenie	Koszt punktu (PLN)
Q33 choroby krwotoczne naczyń mózgowych - średni endowaskularny zabieg naprawczy *	1,69
Q45 zabiegi endowaskularne - 5. Grupa *	1,86
Programy lekowe	1,87
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	1,76

Niniejszą analizę przeprowadzono również z perspektywy społecznej, która uwzględnia zarówno płatnika publicznego, jak i opiekunów chorych. Biorąc pod uwagę niniejszą perspektywę właściwe byłoby doliczenie odpowiednich kosztów pośrednich związanych z kosztami alternatywnymi rozumianymi jako koszty związane z ponoszonym procesem leczenia choroby i jej powikłań (np. koszty transportu niemedycznego, pomoc domowa itp.) oraz koszty wynikające z utraconej produktywności chorego i jego opiekunów. Lipodsytrofia jest chorobą ultra-rzadką, brakuje więc rzetelnych danych dotyczących wskazanych kosztów. Biorąc to pod uwagę przyjęto konserwatywnie, że w ramach perspektywy społecznej nie zostaną uwzględnione koszty pośrednie, a jedynie obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych.

7.1. Koszt leków

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

7.1.1. Dawkowanie leków

METRELEPTYNA

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL) Myalepta*® i *Programu lekowego leczenia lipodystrofii* określono, że metreleptyna stosowana jest jako dodatek do diety u chorych z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną LD lub nabytą uogólnioną LD, u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat oraz z potwierdzoną rodzinną LD częściową lub nabytą LD częściową, u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej. Lek podawany jest w dawce uzależnionej od masy ciała chorego. Na podstawie odpowiedzi klinicznej (np. niewłaściwego wyrównania metabolicznego) lub innych wskazań (np. problemów z tolerancją, nadmierną utratą masy ciała, zwłaszcza u dzieci i młodzieży) można dostosować dawkę leku. W poniższej tabeli

przedstawiono zalecane dobowe dawkowanie metreleptyny wraz z możliwą modyfikacją dawek [ChPL Myalepta®].

Tabela 8.
Dawkowanie metreleptyny uwzględnione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*

Początkowa masa ciała	Zalecana dawka początkowa	Modyfikacje dawki	Maksymalna dawka dobowa
Mężczyźni i kobiety ≤ 40 kg	0,06 mg/kg m.c.	0,02 mg/kg m.c.	0,13 mg/kg m.c.
Mężczyźni > 40 kg	2,5 mg	1,25 mg – 2,5 mg	10 mg
Kobiety > 40 kg	5 mg	1,25 mg – 2,5 mg	10 mg

[redacted]

Tabela 9.

[redacted]

[redacted]

W *Analizie problemu decyzyjnego* oraz w niniejszej analizie metreleptyna wskazywana jest jako interwencja. Pamiętać jednak należy, iż jest to dodatek do diety w ramach terapii zastępczej leczenia powikłań wynikających z niedoboru leptyny. W trakcie stosowania metreleptyny jest również stosowane leczenie wspomagające – BSC (ang. *Best supportive care,* najlepsze leczenie wspomagające). Dodatkowo zastosowanie produktu leczniczego Myalepta® może wpływać również na zużycie substancji w ramach leczenia wspomagającego. Leczenie stosowane w ramach BSC zostało szerzej opisane w poniższych akapitach oraz w rozdziale 7.3.

BSC

Na podstawie *Analizy problemu decyzyjnego* określono, że komparatorem dla metreleptyny w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest podawanie BSC, którego głównymi obszarami terapeutycznymi jest leczenie objawów cukrzycy, nadciśnienia oraz dyslipidemii.

[redacted]

[redacted] Szczegółowy opis stosowania substancji w ramach BSC przedstawiono w rozdziale 7.3.

7.1.2. Ceny leków

METRELEPTYNA

Obecnie lek 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 oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.4. Jako podstawę limitu przyjęto prezentację 2,5 mg, co jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Ceny zbytu netto [redacted] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 10.)

Tabela 10.
Ceny uwzględnionych w analizie prezentacji leku (PLN)

[redacted]

[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono koszt przypadający na jedną dawkę (fiolkę leku) oraz koszt roczny w cyklu dla określonej dawki leku.

Tabela 11.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

[redacted]

BSC

Leki stosowane w ramach komparatora finansowane są w większości w ramach dostępności w aptece na receptę i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową lub za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Jeden z leków uwzględnionych w analizie dostępny jest w ramach importu docelowego. Część z leków stosowanych w ramach BSC dostępna jest poza refundacją i pacjent musi w całości pokrywać koszty tych substancji. Opis oraz ceny leków zostały wyszczególnione w rozdziale 7.3.

7.2. Koszty przepisania i podania leków

Metreleptyna podawana jest drogą iniekcji podskórnej. W niniejszej analizie w wariancie podstawowym przyjęto, że w ramach kosztu podania leku będzie przypisany jednorazowy koszt na początku leczenia w celu poinstruowania chorego w kwestii prawidłowego rozpuszczenia produktu i podania leku w samodzielnej iniekcji. Założono, że podanie leku będzie odbywać się w ramach świadczenia *5.08.07.0000004. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu* zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe*, którego koszt wyceniany jest na 202,16 PLN po uwzględnieniu średniego kosztu punktu w programach lekowych na poziomie 1,87 PLN/punkt [Umowy NFZ]. Kolejne podania leków będą odbywały się samodzielnie, a przepisanie leków będzie następowało w ramach wizyt monitorujących.

Nie naliczano kosztów podania w ramach terapii BSC, ze względu na fakt, że część ze stosowanych leków ma drogę podania doustną. W przypadku leków do iniekcji założono, że chorzy ze względu na długie stosowanie leków, przeprowadzają iniekcję samodzielnie. Koszty przepisania leków w ramach BSC również nie są naliczane, ze względu na możliwość przepisania leków w ramach wizyt monitorujących.

7.3. Koszty leczenia wspomagającego

INSULINA

Z grupy insulin wybrano lek Humulin R®, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, który jest podstawą limitu w grupie limitowej *14.1. Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich*. Koszty jakie będzie ponosić NFZ oraz Świadczeniobiorca zostały oszacowane na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Dawka leku została określona na podstawie modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę oraz ChPL Humulin R®.

W przypadku stosowania przez chorych insuliny uwzględniono również koszt stosowania przez chorych pasków do oznaczania poziomu glukozy we krwi. Do wyznaczenia kosztu stosowania pasków wybrano podstawę limitu z grupy limitowej *219.2 Paski diagnostyczne do oznaczania glukozy we krwi* na podstawie *Wykazu leków refundowanych*: Contour Plus, test paskowy 50 szt. W tabeli poniżej zestawiono ceny uwzględnionej postawy limitu.

Tabela 12.
Charakterystyka kosztowa podstawy limitu w grupie limitowej 219.2 (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją
Paski do oznaczania glukozy we krwi	Contour Plus, test paskowy	29,27	31,03	39,13	39,13	Cukrzyca

Przyjęto, iż chory zużywa 4 paski na dobę [Postępowanie u chorych z cukrzycą 2021]. Oszacowane koszty stosowania pasków zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy we krwi (PLN)

Populacja	Koszt NFZ/ dobę	Koszt p. wspólna/ dobę	Koszt NFZ/ miesiąc	Koszt p. wspólna/ miesiąc
Cukrzyca	2,19	3,13	66,69	95,28

LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE, POCHODNE BIGUANIDU

W ramach tej grupy leków została wybrana metformina i jednocześnie lek Formetic 500®, który jest podstawą limitu grupy limitowej *15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina*. Koszty, jakie będzie ponosić NFZ oraz Świadczeniobiorca, oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych.* Dawka leku została określona na podstawie modelu dostarczonego przez *Wnioskodawcę* oraz *ChPL* Formetic 500®.

LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE, GRUPA TIAZOLIDENEDIONÓW

W ramach tej grupy leków został wybrany pioglitazon. Żaden lek z tą substancją czynną nie jest refundowany w Polsce przez NFZ, zatem koszt leku będzie ponosił Świadczeniobiorca. Koszty zostały oszacowane na podstawie wyliczenia średniego kosztu substancji za 1 miligram leków wymienionych na stronie *Medycyna Praktyczna,* ze spisem leków dostępnych w Polsce, zawierających tą substancję czynną. Dawka leku została określona na podstawie danych z modelu globalnego oraz *ChPL Pioglitazone Bioton®.*

LEKI HIPOGLIKEMIZUJĄCE, POCHODNE SULFONULOMOCZNIKA

Z tej grupy leków został wybrany glimepiryd i jednocześnie lek Glibetic 4®, który jest podstawą limitu grupy limitowej *16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonylomocznika.*

Koszty, jakie będzie ponosić NFZ oraz Świadczeniobiorca, oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Dawka leku została określona na podstawie *ChPL Glibetic 4®.*

LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW WE KRWI, SATYNY

Z tej grupy leków została wybrana rozuwastatyna i jednocześnie lek Ridlip®, który jest podstawą limitu grupy limitowej *46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową – inhibitory reduktazy HMG-CoA*. Koszty, jakie będzie ponosić NFZ oraz Świadczeniobiorca, oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Dawka leku została określona na podstawie *ChPL Ridlip®.*

LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW WE KRWIE, FIBRATY

Z tej grupy leków została wybrana fenofibrat i jednocześnie lek Grofibrat S®, który jest podstawą limitu grupy limitowej *47.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową – fibraty.* Koszty, jakie będzie ponosić NFZ oraz Świadczeniobiorca, oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Dawka leku została określona na podstawie *ChPL Grofibrat S®.*

LEKI ZMNIEJSZAJĄCE STĘŻENIE LIPIDÓW WE KRWI, LEKI WIĄŻĄCE KWASY ŻÓŁCIOWE

Z tej grupy leków została wybrana cholestyramina. Lek jest w Polsce refundowany w ramach importu docelowego i koszty płatnika publicznego zostały oszacowane na podstawie prezentacji leków wymienionych w *Rekomendacji Prezesa AOTMiT 2025,* poprzez wyznaczenie średniego kosztu za 1 gram substancji czynnej. Dawka leku została określona na podstawie *Opisu leku Vasosan S®.*

LEKI HIPOTENSYJNE – GRUPA INHIBITORÓW KONWERTAZY ANGIOTENSYNY LUB ANTAGONIŚCI RECEPTORA ANGIOTENSYNY II

Z tej grupy leków zostały wybrane dwie substancje czynne: lizynopryl oraz enalapryl. Obie substancje pochodzą z grupy limitowej *44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone* i żadna z substancji nie znajduje się w podstawie limitu. Koszty, jakie będzie ponosić NFZ oraz Świadczeniobiorca oszacowano na podstawie średniej ceny za 1 miligram wszystkich leków zawierającej podane substancje czynne z podanej grupy limitowej znajdujących się w *Wykazie leków refundowanych*. Dawki leków zostały określone na podstawie modelu globalnego, *ChPL Enarenal®* oraz *ChPL LisiHEXAL®.*

FLOZYNY

W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym w przypadku stosowania metforminy ponoszony jest również koszt terapii flozynami. Stosowanie flozyn wskazane zostało w komentarzu przez jednego eksperta w ramach przeprowadzonego *Badania kwestionariuszowego*.

Do wyznaczenia kosztu stosowania flozyn wybrano podstawę limitu z grupy limitowej *251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny* na podstawie *Wykazu leków refundowanych*: Daforbis, tabl. powl., 10 mg (30 szt.). W tabeli poniżej zestawiono ceny uwzględnionej postawy limitu.

Tabela 14.
Charakterystyka kosztowa podstawy limitu w grupie limitowej 251.0 (PLN)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dapagliflozinum	Daforbis, tabl. powl., 10 mg	56,05	59,41	70,80	70,80	21,24

Dawkowanie flozyn określono na podstawie *Charakterystyk Produktów leczniczych* i wynosi ono 10 mg raz na dobę. Uwzględniono występowanie leku na liście D2 w *Wykazie leków refundowanych*, który zakłada bezpłatny dostęp do leków przez osoby powyżej 65 r.ż. Oszacowane koszty stosowania flozyn zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Koszty stosowania flozyn (PLN)

Kategoria kosztowa	Koszt miesięczny p. NFZ	Koszt miesięczny p. wspólna
Flozyny	42,78	59,41

Leki stosowane w ramach komparatora, opisane powyżej finansowane są w większości w ramach dostępności w aptece na receptę i wydawane są świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową lub za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania, jak również w formie importu docelowego. Zdecydowana większość z nich występuje na liście D1 i D2 w *Wykazie leków refundowanych*, co oznacza, że wydaje się je bezpłatnie osobom poniżej 18 r.ż. (lista D1) oraz powyżej 65 r.ż. (lista D2). Część z leków stosowanych w ramach BSC dostępna jest poza refundacją i pacjent musi w całości pokrywać koszty tych substancji. Ceny

uwzględnionych leków zgodne z *Wykazem leków refundowanych* zebrano i przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym, który stanowi integralną część niniejszej analizy.

Z uwagi na fakt, że leki zawierające lizynopryl oraz enalapryl nie znajdują się wśród leków będących podstawą limitu, został obliczony średni koszt za 1 mg substancji. W tym celu wzięto pod uwagę wszystkie prezentacje zawierające lizynopryl lub enalapryl z *Wykazu leków refundowanych* (ceny przedstawione w arkuszu kalkulacyjnym). Oszacowany koszt za mg zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Koszt lizynoprylu oraz enalaprylu stosowanych w ramach leczenia wspomagającego znajdujących się w *Wykazie leków refundowanych*

Substancja czynna	Średni koszt za mg w perspektywie NFZ (PLN)	Średni koszt za mg w perspektywie wspólnej (PLN)
lizynopryl	0,006	0,036
enalapryl	0,009	0,024

W przypadku pozostałych substancji nieznajdujących się w *Wykazie leków refundowanych,* została obliczona średnia cena za jednostkę (mg lub g) substancji czynnej.

Tabela 17.
Prezentacje substancji stosowanych w ramach leczenia wspomagającego nieznajdujących się w *Wykazie leków refundowanych*

Substancja czynna	Średni koszt za 1 mg / g* w perspektywie NFZ (PLN)	Średni koszt za 1 mg / g*w perspektywie wspólnej (PLN)
pioglitazon	0,00	0,06
colestyraminum	0,66	0,65

*dotyczy cholestyraminy

Jako, że zdecydowana większość leków występuje w liście D1 i D2 w *Wykazie leków refundowanych*, co oznacza, że wydaje się je bezpłatnie osobom poniżej 18 r.ż. (lista D1) oraz powyżej 65 r.ż. (lista D2), zdecydowano się uwzględnić odsetki populacji przy wycenie z perspektywy NFZ. Odsetki oszacowano na podstawie *Roczniki GUS 2025*. Jako, że odsetki populacjach GL oraz PL są różne ze względu na różny wiek włączenia do programu, obliczono odsetki specjalnie pod te populacje i obliczono średnią ważoną używając odsetka GL używanym w analizie (43,48%). Wyniki pokazano w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Populacja chorych zakwalifikowanych do korzystania z bezpłatnych leków z listy D1 oraz D2 z *Wykazu leków refundowanych*

Populacja	Odsetek chorych poniżej 18 r.ż. (lista D1)	Lista chorych powyżej 65 r.ż. (lista D2)
GL (wiek 2+)	16,84%	20,90%
PL (wiek 12+)	7,49%	23,25%
Uśredniony	**11,56%**	**22,22%**

W poniższych tabelach przedstawiono koszty leczenia wspomagającego wszystkich substancji wraz z dawkami w perspektywie NFZ oraz perspektywie wspólnej przed leczeniem metreleptyną.

Tabela 19.
Koszty leczenia wspomagającego w perspektywie płatnika publicznego przed leczeniem metreleptyną

Substancja czynna	Dawka PLD/dzień	Dawka GLD/dzień	Cena za 1 jednostkę substancji (PLN)	Cena za jednodniową dawkę PLD (PLN)	Cena za jednodniową dawkę GLD (PLN)
insulina	278 j.m.	625 j.m.	0,07	18,23	40,98
metformina	500 mg	500 mg	0,00	0,12	0,12
pioglitazon	30 mg	30 mg	0,00	0,00	0,00
glimepiryd	4 mg	4 mg	0,13	0,51	0,51
rozuwastatyna	20 mg	20 mg	0,02	0,45	0,45
cholestyramina	24 g	24 g	0,65	15,56	15,56
fenofibrat	215 mg	215 mg	0,00	0,67	0,67
lizynopryl	20 mg	20 mg	0,02	0,33	0,33
enalapryl	20 mg	20 mg	0,01	0,28	0,28

Tabela 20.
Koszty leczenia wspomagającego w perspektywie wspólnej przed leczeniem metreleptyną

Substancja czynna	Dawka PLD/dzień	Dawka GLD/dzień	Cena za 1 jednostkę substancji (PLN)	Cena za jednodniową dawkę PLD (PLN)	Cena za jednodniową dawkę GLD (PLN)
insulina	278 j.m.	625 j.m.	0,07	18,72	42,09
metformina	500 mg	500 mg	0,00	0,14	0,14
pioglitazon	30 mg	30 mg	0,06	1,80	1,80
glimepiryd	4 mg	4 mg	0,16	0,66	0,66
rozuwastatyna	20 mg	20 mg	0,03	0,56	0,56
cholestyramina	24 g	24 g	0,66	15,84	15,84
fenofibrat	215 mg	215 mg	0,00	0,85	0,85
lizynopryl	20 mg	20 mg	0,04	0,72	0,72
enalapryl	20 mg	20 mg	0,02	0,48	0,48

[redacted]

Tabela 21.
Odsetki chorych korzystających z podanych substancji podczas leczenia wspomagającego

[redacted]

[redacted]

Tabela 22.

[redacted]

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej odsetki chorych stosujących dane substancje oszacowano koszt leczenia wspomagającego (w ramieniu komparatora). W poniższych tabelach znajduje się roczny koszt leczenia wspomagającego na jednego pacjenta z uwzględnieniem średnich kosztów za dawkę dzienną oraz odsetek chorych przyjmujących konkretne substancje. W tabeli przedstawiono substancje czynne zebrane w podgrupy stosowanych leków.

Tabela 23.
Roczny koszt leczenia wspomagającego jednego pacjenta uwzględniony w analizie podstawowej

[redacted]

[redacted]

*koszt uwzględniający paski do szacowania poziomu glukozy

Tabela 24.
Roczny koszt leczenia wspomagającego jednego pacjenta w perspektywie płatnika publicznego uwzględniony w analizie wrażliwości

[redacted]

*koszt uwzględniający paski do szacowania poziomu glukozy

[redacted]

[redacted]

Tabela 25.

[redacted]

Tabela 26.

[redacted]

Po wzięciu pod uwagę odsetków chorych, u których podczas przyjmowania metreleptyny może nastąpić zaprzestanie stosowania terapii z leczenia wspomagającego lub może nastąpić redukcja dawki leków z takiej terapii oszacowano koszt leczenia wspomagającego jednego

pacjenta przy jednoczesnym stosowaniu metreleptyny. Zebrane w podgrupy koszty leków w trakcie terapii wspomagającej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 27.
Roczny koszt stosowania wspomagającego na pacjenta podczas stosowania metreleptyny, uwzględniony w analizie podstawowej



Tabela 28.
Roczny koszt stosowania leczenia wspomagającego na pacjenta podczas stosowania metreleptyny, uwzględniony w analizie wrażliwości



[redacted]

7.4. Koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego

W niniejszej analizie uwzględniono koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego w ramieniu metreleptyny. Wycena tego kosztu została przeprowadzona zgodnie z obowiązującym *Zarządzeniem Programy Lekowego.* Zgodnie z wyceną dla świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności* (kod świadczenia: 5.08.07.0000023), koszt kwalifikacji wynosi 631,76 PLN po uwzględnieniu średniego kosztu punktu w programach lekowych na poziomie 1,87 PLN/punkt [Umowy NFZ].

7.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W celu oszacowania kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w ramach programu lekowego, dokonano wyceny badań zawartych w *Projekcie Programu Lekowego Leczenia Lipodystrofii.* W celu wyceny wyróżnionych badań posłużono się *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna* przyjmując średni koszt punktu w programach lekowych na poziomie 1,87 PLN/punkt [Umowy NFZ]. W poniższej tabeli zebrano określone badania wraz z częstotliwością ich wykonywania, z przypisanym im świadczeniem oraz oszacowanym kosztem rocznym.

Tabela 29.
Diagnostyka wykonywana w ramach programu, w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej

Zestaw badań	Przypisane świadczenie	Częstotliwość badań w roku	Wycena świadczenia (PLN)	Roczny koszt świadczenia (PLN)	Łączny roczny koszt świadczenia – analiza podstawowa (PLN)
Badanie podmiotowe i przedmiotowe; Morfologia krwi obwodowej, Stężenie HbA1C; Stężenie trójglicerydów; Aktywność aminotransferaz (AspAT, AlAT); Badanie ogólne moczu	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	2	140,18	280,36	502,79
Koszt Konsultacja kardiologa; Skład masy ciała	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1	82,24	82,24	
Badanie obrazowe wątroby: US lub TK	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1	140,18	280,36	

Zgodnie z *Zarządzeniem Programy lekowe* koszty diagnostyki w programach lekowych rozliczane są w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń w programie.

W ramach wariantu analizy wrażliwości przetestowano koszt diagnostyki, który zakłada, że podstawowy zestaw badań, który powinien być wykonywany co 6 miesięcy, będzie wykonywany co miesiąc. Założenie to zostało podparte zapisami z *ChPL Myalepta®* mówiącymi, iż zmiany dawkowania nie mogą następować częściej niż co 4 tygodnie. Tak oszacowany roczny koszt diagnostyki dla wariantu maksymalnego wyniósł 1904,62 PLN.

Dla chorych w ramieniu komparatora oraz chorych, którzy zakończą terapię metreleptyną w ramach programu lekowego oszacowano osobny koszt diagnostyki na podstawie wskazań ekspertów z *Badania kwestionariuszowego.* W poniższej tabeli przedstawiono podsumowane zebrane badania oraz świadczenia na podstawie, których oszacowano koszt monitorowania. Świadczeniom i badaniom przyporządkowano koszty na podstawie *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*, analogicznie jak w trakcie wyceny badań do programu lekowego. W przypadku

wstępnego leczenia metreleptyną późniejsze koszty monitorowania naliczane są w wysokości kosztów dla 2. roku oraz kolejnych (wskazanych dla BSC).

Tabela 30.
Koszty monitorowania oraz diagnostyki dla komparatora oraz po zakończeniu leczenia metreleptyną w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej

Specjalista / Świadczenie	Przyporządkowane świadczenie	Uśredniona częstotliwość		Koszt świadczenia (PLN)		Roczny koszt monitorowania i diagnostyki (PLN)
		1. rok	2. rok oraz kolejne	1. rok	2. rok oraz kolejne	
Wizyta u endokrynologa	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	2,83	1,83	232,74	150,50	1. rok – 745,31 PLN, 2. rok i kolejne – 566,85 PLN
Wizyta u dietetyka	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1,67	1,50	137,34	123,36	
USG jamy brzusznej	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	0,33	0,33	46,26	46,26	
Lekarz rodzinny	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	1,00	1,00	82,24	82,24	
Diabetolog	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	2,33	1,67	191,62	137,34	
Kardiolog	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	0,67	0,33	55,10	27,14	

7.6. Koszty leczenia stanów

7.6.1. Stany związane z leczeniem chorób sercowo-naczyniowych

W związku z wyodrębnieniem stanów w modelu dla chorób sercowo-naczyniowych w ramach szacowania kosztów wyodrębniono koszty leczenia dławicy piersiowej, zawału, choroby niedokrwiennej serca oraz udaru mózgu.

7.6.1.1. Leczenie dławicy piersiowej

W przypadku leczenia dławicy piersiowej określono koszty leczenia dla poszczególnych etapów choroby. W ramach wyceny leczenia dla tego stanu wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.* W przypadku odnalezienia więcej niż jednego

kosztu, który można by przypisać do danego stanu wycenę z zarządzenia zważono liczbą hospitalizacji na podstawie danych ze *Statystyk NFZ.*

Dodatkowo uwzględniono, że po leczeniu hospitalizacyjnym stabilnej dławicy piersiowej chory będzie odbywał dwie konsultacje specjalistyczne rocznie [*Choroba niedokrwienna serca 2019*] na podstawie świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu*,

W przypadku niestabilnej anginy również założono, że chory może być hospitalizowany, a hospitalizacja będzie wycenia w ramach świadczeń na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.*

Tabela 31.
Wycena świadczeń dla leczenia dławicy piersiowej w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej

Koszt	Kod grupy	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa - hospitalizacja	Liczba hospitalizacji według Statystyk NFZ	Wycena punkt (PLN)	Wycena dla stanu uwzględniona w modelowaniu (PLN)
Leczenie stabilnej dławicy piersiowej	e56	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	1 752	18 842	1,88	1662,11
	e57	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	1 495	10 136	1,88	
Leczenie po stabilnej dławicy piersiowej	n/d	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	n/d	1,76	154,85
Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej	e56	Choroba niedokrwienna serca > 69 r.ż. lub z pw	3 503	18 842	1,88	6 263,18
	e57	Choroba niedokrwienna serca > 17 r.ż. < 70 r.ż. bez pw	2 989	10 136	1,88	
Leczenie po niestabilnej dławicy piersiowej	n/d	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	n/d	1,76	154,85

*Koszty w przypadku leczenia stabilnej dławicy piersiowej oraz niestabilnej dławicy piersiowej oparto na tych samych świadczeniach szpitalnych, przy czym dla leczenia stabilnej dławicy piersiowej wybrano

wycenę dla krótszej hospitalizacji, tj. hospitalizacji dzień przyjęcia = dzień wypisu - typ umowy hospitalizacja/ hospitalizacja planowa

Dla stanu po stabilnej dławicy piersiowej oraz po niestabilnej dławicy piersiowej chorym przyporządkowano dwie konsultacje specjalistyczne rocznie [*Choroba niedokrwienna serca 2019*], zgodnie z wyceną świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu*. zgodnie z wyceną z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Przyjmując wycenę 1,76 PLN (średnia punktu dla AOS) za 1 punkt dla tego świadczenia oszacowano, że jego koszt będzie wynosił 77,43 PLN. Na podstawie danych z modelu globalnego (zaczerpniętych z *NICE NG17*) przyjęto odsetek występowania stabilnej i niestabilnej anginy (odpowiednio 66,67% oraz 33,33%). Biorąc pod uwagę wspomniane odsetki oraz przedstawioną powyżej wycenę (wraz z określonym czasem trwania choroby) określono roczne koszty leczenia dławicy piersiowej w kolejnych latach horyzontu analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono opisane powyżej koszty, wraz z okresem czasu trwania choroby, jak również ostateczny koszt oszacowania leczenia dławicy piersiowej w modelowaniu.

Tabela 32.
Koszty leczenia anginy wraz z czasem trwania choroby w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej

Stan	Koszt (PLN)	Przyjęty okres czasu
Stabilna dławica piersiowa	1662,11	6 mcy
Czas po leczeniu stabilnej dławicy piersiowej	154,85	1 rok
Niestabilna dławica piersiowa	6 263,18	6 mcy
Czas po leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej	154,85	1 rok
Uwzględnione w modelowaniu		
Dławica piersiowa (1 rok)	3 273,07	1 rok
Dławica piersiowa (2 rok i kolejne)	154,85	1 rok

7.6.1.2. Leczenie udaru

W modelowaniu wyodrębniono dwa oddzielne koszty w ramach stanu leczenia udaru– koszt leczenia udaru oraz koszt leczenia po udarze. W ramach wyceny leczenia dla tego stanu wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.* W przypadku odnalezienia więcej niż jednego kosztu, który można by przypisać do danego stanu wycenę

z zarządzenia zważono liczbą hospitalizacji na podstawie danych ze *Statystyk NFZ.* W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem dla stanu uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 33.
Koszty leczenia choroby niedokrwiennej serca w perspektywie płatnika publicznego, społecznej oraz perspektywie wspólnej

Koszt	Kod grupy	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa - hospitalizacja	Liczba hospitalizacji według Statystyk NFZ	Wycena punktowa	Wycena dla stanu uwzględniona w modelowaniu (PLN)	Wycena roczna dla stanu (PLN)
Leczenia udaru	a48	Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	9 314	65 809	1,96	16 075,64	16 075,64
	a49	Udar mózgu - leczenie > 3 dni	6 381	8 435	1,88		
	a50	Udar mózgu - leczenie	2 636	9 769	1,88		
	a45	Choroby naczyń mózgowych - leczenie zachowawcze	4 088	25 874	1,88	7698,42	
Leczenie po udarze	a45	Choroby naczyń mózgowych - leczenie zachowawcze	4 088	25 874	1,88	7698,42	7698,42

7.6.1.3. Leczenie zastoinowej niewydolności serca

W modelowaniu wyodrębniono dwa oddzielne koszty w ramach stanu leczenia niewydolności serca – koszt leczenia niewydolności serca oraz koszt leczenia po niewydolności serca. W ramach wyceny leczenia dla kosztu leczenia niewydolności serca wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.* W przypadku odnalezienia więcej niż jednego kosztu, który można by przypisać do danego stanu wycenę z zarządzenia zważono liczbą hospitalizacji na podstawie danych ze *Statystyk NFZ.* Dla leczenia po niewydolności serca określono, że chory będzie odbywał 4 wizyty kontrolne w roku [Poradnik

po zawale 2018], zgodnie z wyceną świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-go typu,* na podstawie *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem dla stanu uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 34.
Koszty leczenia niewydolności serca wraz z czasem trwania choroby w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej

Koszt	Kod grupy	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa – hospitalizacja / świadczenie	Liczba hospitalizacji według Statystyk NFZ	Wycena punktowa	Wycena dla stanu uwzględniona w modelowaniu	Wycena roczna dla stanu (PLN)
Leczenia zastoinowej niewydolności serca	e52	Zaawansowana niewydolność krążenia	5 687	30 002	1,89	8 417,67	8 572,52
	e53g	Niewydolność krążenia	4 263	190 390	1,89		
	n/d	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	n/d	1,76	309,71	
Leczenie po zastoinowej niewydolności serce	n/d	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	n/d	1,76	309,71	309,71

7.6.1.4. Leczenie zawału mięśnia sercowego

W modelowaniu wyodrębniono dwa oddzielne koszty w ramach stanu zawału serca – koszt leczenia zawału serca oraz koszt leczenia po zawale serca. W ramach wyceny leczenia dla kosztu leczenia zawału serca wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.* W przypadku odnalezienia więcej niż jednego kosztu, który można by przypisać do danego stanu wycenę z zarządzenia zważono liczbą hospitalizacji na podstawie danych ze *Statystyk NFZ.* Dla leczenia po niewydolności serca określono, że chory będzie odbywał 4 wizyty kontrolne w roku [Poradnik po zawale 2018], zgodnie z wyceną świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-go typu,* na podstawie *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem dla stanu uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 35.
Koszty leczenia niewydolności serca wraz z czasem trwania choroby w perspektywie płatnika publicznego, społecznej oraz perspektywie wspólnej

Koszt	Kod grupy / Kod produktu	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa – hospitalizacja / świadczenie	Liczba hospitalizacji według Statystyk NFZ	Wycena punktowa	Wycena dla stanu uwzględniona w modelowaniu (PLN)	Wycena roczna dla stanu (PLN)
Leczenie zawału mięśnia sercowego	24 5.53.01.0001469	Leczenie świeżego zawału serca z zastosowaniem antagonisty receptora dla glikoproteiny iib/iiia u chorego poddanego angioplastyce wieńcowej	1 704	n/d	1,67	2 840,10	23 460,51
	E11 – produkt do sumowania	OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	15 806	12 616	1,78	20 465,55	
	E12G – produkt do sumowania	OZW - leczenie inwazyjne	9 953	38 277	1,77		
	E15 – produkt do sumowania	OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw	13 876	3 140	1,74		
	n/d	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	n/d	1,76	309,71	
Leczenie po zawale	n/d	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	n/d	1,76	309,71	309,71

7.6.2. Stany związane z leczeniem nerki

W związku z wyodrębnieniem stanów w modelu dla chorób związanych z nerką w ramach szacowania kosztów wyodrębniono koszty leczenia mikroalbuminurii, makroalbuminurii, schyłkowej niewydolności nerek oraz przeszczepienie nerki i leczenia po przeszczepieniu.

7.6.2.1. Leczenie mikroalbuminurii

W modelu dla wyodrębnionego stanu mikroalbuminurii przyjęto koszt badań albuminurii z częstością dwa razy w roku, określoną na podstawie zaleceń dla chorych z przewlekłą chorobą nerek *KDIGO 2012.* Wycenę badań albuminurii określono na postawie świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu*, zgodnie z wyceną z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Przyjmując wycenę 1,76 PLN dla tego świadczenia oszacowano, że jego koszt będzie wynosił 77,43 PLN. W tabeli poniżej zestawiono roczne koszty uwzględnione dla stanu mikroalbuminurii.

Tabela 36.
Koszty leczenia mikroalbuminurii

Stan zdrowia	Koszt roczny (PLN)
Mikroalubiminuria	154,85

7.6.2.2. Leczenie makroalbuminurii

W modelu dla wyodrębnionego stanu makroalbuminurii przyjęto koszt badań albuminurii z częstością cztery razy w roku, określoną na podstawie zaleceń dla chorych z przewlekłą chorobą nerek *KDIGO 2012* oraz publikacji *Małgorzewicz 2013.* Wycenę badań albuminurii określono na postawie świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-ego typu*, zgodnie z wyceną z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Przyjmując wycenę 1 punktu równą 1,76 PLN dla tego świadczenia oszacowano, że jego koszt będzie wynosił 77,43 PLN. W tabeli poniżej zestawiono roczne koszty uwzględnione dla stanu makroalbuminurii.

Tabela 37.
Koszty leczenia makroalbuminurii

Stan zdrowia	Koszt roczny (PLN)
Makroalubinuria	309,71

7.6.2.3. Leczenie schyłkowej niewydolności nerek

Schyłkowa niewydolność nerek (stadium G5) charakteryzuje się objawami ze strony prawie wszystkich narządów i układów. Zwykle konieczne jest wówczas leczenie nerkozastępcze [MP Przewlekła choroba nerek]. W związku z tym, szacując koszty leczenia schyłkowej niewydolności nerek uwzględniono koszty leczenia nerkozastępczego obejmujące dializoterapię (hemodializę lub dializę otrzewnową) na podstawie *Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.*

W tabeli poniżej przestawiono jednostkowy koszt hemodializy i dializy otrzewnowej.

Tabela 38.
Koszty hemodializy i dializy otrzewnowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Wartość świadczenia (PLN)
Hemodializoterapia	5.10.00.0000091	409,93	1,54	631,29
Dializa otrzewnowa	5.10.00.0000051	228,36	1,56	356,24

Hemodializa jest najczęściej stosowaną metodą leczenia nerkozastępczego. Klasyczna hemodializa jest wykonywana w stacjach dializ trzy razy w tygodniu co drugi dzień i trwa 4-5 godzin [*Myśliwiec 2011*]. Przeprowadzenie dializy otrzewnowej wymaga założenia choremu na stałe cewnika w jamie brzusznej, przez który podawany jest płyn dializacyjny. Na podstawie danych z publikacji *Czyżewski 2014* oszacowano, że 90% chorych stosuje hemodializę, 6,8% ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową oraz 3,2% chorych automatyczną dializę otrzewnową. Powyższe dane zostały uwzględnione w analizie podstawowej. Uwzględniono, iż hemodializa jest wykonywana 3 razy w tygodniu, a dializa otrzewnowa codziennie.

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie podstawowej koszty dializoterapii wykonywanej w schyłkowej niewydolności nerek.

Tabela 39.
Koszty leczenia nerkozastępczego (dializoterapia)

Nazwa świadczenia (kod świadczenia)	Wartość świadczenia (PLN)	Liczba świadczeń/tyg	Odsetek pacjentów kierowanych na terapię	Koszt roczny (PLN)	Średni roczny koszt dializoterapii (PLN)
Hemodializoterapia (5.10.00.0000091)	631,29	3	90,00%	98 630,16	101 756,45
Dializa otrzewnowa (5.10.00.0000051)	356,24	7	10,00%	129 893,01	

7.6.2.4. Przeszczepienie i leczenie po przeszczepieniu nerki

Koszt przeszczepienia nerki przyjęto na podstawie wyceny punktowej dostępnej w Zarządzeniach Prezesa NFZ [Zarządzenie leczenie szpitalne]. W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione świadczenia wraz z liczbą hospitalizacji dla poszczególnych świadczeń w roku 2024 [Statystyki NFZ].

Tabela 40.
Koszty przeszczepienia nerki – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ

Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wycena punktowa	Liczba hospitalizacji w roku 2024 (Statystyki NFZ)
Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.*	45 717	1,78	1 147
Przeszczepienie nerki < 18 r.ż.*	50 472	1,96	56

W analizie przyjęto średni koszt ważony wskazanych powyżej świadczeń. Jako wagi uwzględniono liczbę hospitalizacji dla poszczególnych świadczeń z roku 2024 na podstawie Statystyk JGP. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty przeszczepienia nerki.

Tabela 41.
Koszty przeszczepienia nerki uwzględniony w analizie

Świadczenie	Średni koszt świadczenia (PLN)	Koszt świadczenia - wariant min analizy wrażliwości (PLN)	Koszt świadczenia - wariant max analizy wrażliwości (PLN)
Przeszczepienie nerki	81 994,03	81 167,40	98 925,12

Na podstawie informacji udzielonych przez prof. Wojciecha Rowińskiego w roku 2018 (były konsultant krajowy w dziedzinie transplantologii), roczny koszt przeżycia chorego po przeszczepieniu nerki wynosi około 22 tys. PLN [*Wróbel 2008*]. Dane przedstawione przez ówczesnego Konsultanta Krajowego w dziedzinie transplantologii zaktualizowano zgodnie ze wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem do cen z 2026 roku i przyjęto kosz równy 40 069,07 PLN [Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych].

7.6.3. Stany związane z leczeniem wątroby

W związku z wyodrębnieniem stanów w modelu dla chorób związanych z wątrobą w ramach szacowania kosztów wyodrębniono koszty leczenia bezobjawowej choroby wątroby, zaawansowanego zwłóknienia wątroby, wyrównanej marskości wątroby (CC), niewyrównanej

marskości wątroby (DC), krwawienia, raka wątrobowokomórkowego (HCC) oraz przeszczepienie wątroby oraz koszty po przeszczepieniu.

7.6.3.1. Leczenie bezobjawowej choroby wątroby

W przypadku wyceny bezobjawowej choroby wątroby przyjęto, iż chorzy podobnie jak chorzy z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych powinni mieć oznaczane parametry czynności wątroby (ALP, poziom aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny i GGT, poziom kwasów żółciowych) co 6 miesięcy [Skubała 2014].

Koszt wskazanych powyżej badań określono na podstawie świadczenia *W12-Świadczenie specjalistyczne 2-ego typu*, zgodnie z wyceną z *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* (wycena punktowa 75). Przyjmując wycenę 1 punktu równą 1,76 PLN dla tego świadczenia oraz częstość badań dwa razy w roku oszacowano, że roczny koszt leczenia bezobjawowej choroby wątroby będzie wynosił 263,95 PLN.

7.6.3.2. Leczenie zaawansowanego zwłóknienia wątroby / wyrównanej marskości wątroby

Leczenie marskości wątroby polega na leczeniu choroby, która do niej doprowadziła, zapobieganiu nasilania się włóknienia oraz na niedopuszczaniu do pojawienia się powikłań bądź też ich leczeniu [Wawrzynowicz-Syczewska 2014].

W modelowaniu wyodrębniono koszty dla leczenia stanu zaawansowanego zwłóknienia wątroby oraz dla wyrównanej marskości wątroby. W ramach wyceny leczenia chorych w tych stanach uwzględniono koszty badań obserwacyjnych wykonywane u chorych z marskością wątroby.

Zgodnie z *Rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego* u chorych z podwyższonym ryzykiem rozwoju HCC, takich jak chorych z marskością wątroby, przeprowadza się badania obserwacyjne co 6 miesięcy, które pozwalają na wcześniejsze wykrycie nowotworu. Na tej podstawie stwierdzono, iż przy obserwacji należy wykonać następujące badania diagnostyczne:

- ultrasonografię (USG) wątroby,
- badanie poziomu alfa fetoproteiny (AFP).

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę regulowaną *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Tabela 42.
Badania obserwacyjne wykonywane u chorych z marskością wątroby

Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych			Świadczenie specjalistyczne	Koszt świadczenia (PLN)	Wycena punktowa	Łączny koszt roczny NFZ (PLN)
W2 Badania dodatkowe - grupa 1	L07	α-fetoproteina (AFP)	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	1,76	468,08
	88.761	USG brzucha i przestrzeni zaotrzewnowej				

Chorzy, u których rozwija się marskość wątroby są również leczeni w ramach hospitalizacji. Przyjęto, iż wysokość kosztu hospitalizacji chorych z zaawansowanym zwłóknieniem lub wyrównaną marskością wątroby będzie równa średniej arytmetycznej poniżej wskazanych świadczeń.

Tabela 43.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem wyrównanej marskości wątroby

Grupa JGP	Wartość punktowa hospitalizacji	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)	Szacunkowy roczny koszt hospitalizacji związany z leczeniem wyrównanej marskości wątroby (PLN)
G17 Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami	7 562	1,89	14 287,32	10 523,33
G18A Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	3 583	1,89	6 759,34	

Biorąc pod uwagę badania obserwacyjne oraz hospitalizację, oszacowano koszty leczenia wyrównanej marskości wątroby.

W ramach minimalnego wariantu analizy wrażliwości przetestowano alternatywny koszt leczenia CC. Przyjęto koszt roczny na podstawie danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla stanu CC, w WZW (wirusowe zapalenie wątroby) typu C [Analiza ekonomiczna Maviret], zaktualizowanych na ceny z 2026 roku, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem [Wskaźniki cen

towarów i usług konsumpcyjnych]. Dla wariantu maksymalnego uwzględniono koszt grupy JGP G17 Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami wraz z kosztem wizyt.

W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty.

Tabela 44.
Koszt leczenia wyrównanej marskości wątroby (badania obserwacyjne i hospitalizacja), dla wszystkich rozpatrywanych perspektyw

Kategoria kosztowa	Koszt (PLN)	Koszt roczny - analiza wrażliwości wariant min (PLN)	Koszt roczny - analiza wrażliwości wariant max (PLN)
Średni roczny koszt leczenia CC	10 991,41	6 093,73	14 755,40

7.6.3.3. Leczenie niewyrównanej marskości wątroby

W modelowaniu wyodrębniono koszty dla leczenia stanu niewyrównanej marskości wątroby.

Jeżeli marskość wątroby wchodzi w fazę nieodwracalnego niewyrównania, lekarz, po spełnieniu przez chorego licznych kryteriów kwalifikacyjnych, może podjąć decyzję o przeszczepieniu wątroby.

Objawy niewyrównanej czynności wątroby powinny w każdym przypadku skłonić chorego do jak najszybszej wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, który - w razie wątpliwości - zwróci się o pomoc specjalistyczną. Niektóre objawy poważnych zaburzeń czynności wątroby, które mogą towarzyszyć marskości wątroby, są gwałtowne i bezpośrednio zagrażają życiu, dlatego ich pojawienie się wymaga natychmiastowego wezwania pomocy medycznej i skierowania chorego do szpitala [Wawrzynowicz-Syczewska 2014].

Powikłania marskości wątroby w większości wymagają leczenia szpitalnego w oddziałach specjalistycznych. Końcowym etapem leczenia (i tak naprawdę jedynym skutecznym) jest zabieg przeszczepienia wątroby.

Zgodnie z publikacją *Cardenas 2005*, główne objawy i następstwa niewydolności wątroby to:

- encefalopatia wątrobowa,
- wodobrzusze,
- krwawienie żylaków przełyku i żołądka,
- zespół wątrobowo-nerkowy.

W związku z powyższym koszt leczenia niewyrównanej marskości wątroby oszacowano jako średnią z wymienionych w poniższej tabeli świadczeń.

Tabela 45.
Koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby

Objaw	Katalog	Wycena punktowa	Koszt NFZ (PLN)
Wodobrzusze	F46 - Choroby jamy brzusznej	1,88	4 621,82
Żylaki przełyku i żołądka	F03 - Średnie i endoskopowe zabiegi przełyku	1,84	7 026,68
Zespół wątrobowo-nerkowy	Q03 - Zabiegi naczyniowe w obszarze brzusznym	1,88	19 284,54
Encefalopatia wątrobowa	G17 Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami	1,88	14 215,64
Średnia			11 287,17

W ramach analizy wrażliwości przetestowano alternatywne koszty leczenia DCC. Przyjęto koszt roczny na podstawie danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla stanu DCC w WZW typu C [Analiza ekonomiczna Maviret], zaktualizowanych na ceny z 2026 roku, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem [Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych]. W tabeli poniżej zestawiono koszty roczne leczenia DCC uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 46.
Koszty DCC – analiza wrażliwości

Stan	Koszt roczny - analiza wrażliwości wariant min (PLN)	Koszt roczny - analiza wrażliwości wariant max (PLN)
DCC w perspektywie NFZ/społecznej	11 287,17	17 680,42
DCC w perspektywie wspólnej	11 287,17	24 388,27

7.6.3.4. Leczenie krwawienia

W modelowaniu wyodrębniono oddzielny koszt w ramach stanu krwawienia. W ramach wyceny leczenia dla tego kosztu wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.* Wycenę świadczenia: *Krwawienia z przewodu pokarmowego - leczenie zachowawcze* przyjęto w wariancie podstawowym analizy, natomiast w wariancie maksymalnym przyjęto koszt świadczenia: *Kompleksowe zabiegi w*

krwawieniach z przewodu pokarmowego. W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 47.
Koszty leczenia krwawienia

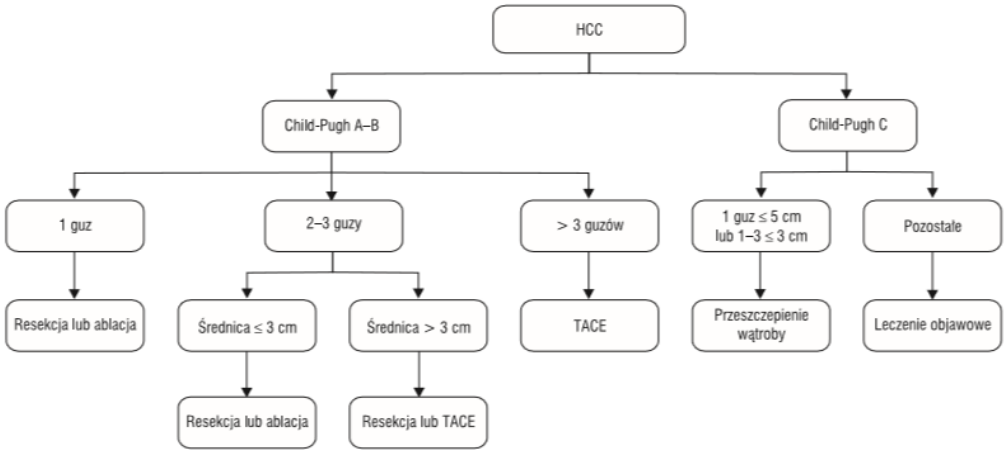
Stan	Koszt jednorazowy - analiza podstawowa (PLN)	Koszt jednorazowy maksymalny - analiza wrażliwości (PLN)
Krwawienie	6 865,31	18 563,80

7.6.3.5. Leczenie raka wątrobowokomórkowego

W modelowaniu wyodrębniono koszty dla leczenia stanu raka wątrobowokomórkowego.

Leczenie chirurgiczne jest jedyną metodą, która może prowadzić do wyleczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego (HCC). Resekcja jest postępowaniem z wyboru u chorych na HCC o małym zaawansowaniu z prawidłową wydolnością wątroby i brakiem objawów nadciśnienia wrotnego. U wybranych chorych możliwe jest przeszczepienie wątroby. W leczeniu HCC przydatne są także następujące metody lokalnej ablacji: termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA, ang. *radiofrequency ablation*), ablacja laserowa, krioablacja i chemioembolizacja tętnicza (TACE, ang. *transarterial chemoembolization*). Wymienione metody można stosować przezskórnie pod kontrolą USG, laparoskopowo i śródoperacyjnie. Metody TACE i RFA znajdują zastosowanie u chorych z przeciwwskazaniami do resekcji i wykorzystuje się je w celu zahamowania progresji choroby. Wartość leczenia systemowego jest niewielka — sorafenib u chorych z zachowaną dobrą wydolnością wątroby nieznacznie wydłuża czas przeżycia [PTOK 2013]. Poniżej przedstawiono na rysunku propozycję schematu leczenia miejscowego HCC u chorych z marskością wątroby [PTOK 2013].

Rysunek 8.
Schemat leczenia HCC u chorych z marskością wątroby – PTOK 2013



Rycina 17. Propozycja algorytmu leczenia miejscowego raka wątrobowokomórkowego (HCC) u chorych z marskością wątroby (na podstawie Krzakowski M. i wsp., 2009)

Ze względu na wciąż wysokie wskaźniki okołooperacyjnych powikłań, alternatywnymi postępowaniami chirurgicznymi są metody selektywnej destrukcji komórek guza. Stosuje się je u chorych, których ze względu na stan ogólny nie można poddać resekcji. Zgodnie z publikacją *Krzakowski 2009* najczęściej obecnie stosowanymi metodami są:

- termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA),
- krioablacja,
- chemioembolizacja tętnicza (TACE).

Zgodnie ze wspomnianą publikacją, według doświadczeń Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacji i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Warszawskiego, preferowaną metodą miejscowego niszczenia HCC jest termoablacja RFA, ponieważ w kilku przypadkach prób krioablacji dochodziło do pooperacyjnych krwotoków z niszczonego guza i konieczności wykonania relaparotomii w celu opanowania krwawienia.

Zabiegi termicznej ablacji wątroby, zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne*, są finansowane w ramach grupy JGP *G11 (kompleksowe zabiegi wątroby).* Zabiegi mogą być wykonywane jedynie w trybie hospitalizacji. Koszty związane z wykonaniem zabiegów przedstawiono w poniższej tabeli. Ponieważ zabiegi w ramach grup JGP są w całości finansowane przez NFZ, poniższe koszty są tożsame w analizowanych

perspektywach. W analizie podstawowej uwzględniono koszty na podstawie wyceny z *Zarządzenia leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.*

Zabieg embolizacji finansowany jest, zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne*, w ramach grupy JGP Q45 (zabiegi endowaskularne – 5 grupa) jako świadczenie „embolizacja narządowa bez użycia leków". Dodatkowo wykonuje się wlew do tętnicy wątrobowej finansowany w ramach grupy JGP G13 (średnie zabiegi wątroby). Zabiegi są wykonywane w trybie hospitalizacji zwykłej. W analizie podstawowej uwzględniono koszty na podstawie wyceny z *Zarządzenia leczenie szpitalne.*

Koszt związany z wykonaniem zabiegów (ponoszony w całości przez NFZ) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Koszty związane z wykonaniem termoablacji wątroby w trybie hospitalizacji oraz embolizacji guzów wątroby – analiza podstawowa

Leczenie	Zabieg	Katalog	Wartość punktowa - hospitalizacja	Koszt świadczenia (PLN)	Wycena punktowa	Koszt roczny (PLN)
TACE (zabieg)	Embolizacja narządowa bez użycia leków	Q45 - Zabiegi endowaskularne	9 753	9 753,00	1,86	18 165,49
	Wlew do tętnicy wątrobowej	G14 Małe zabiegi wątroby; G15 Duże i średnie zabiegi wątroby*	4 527	4 527,50	1,87	8 466,24
Termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA)	Termoablacja zmiany wątroby	G11 Kompleksowe zabiegi wątroby	9 847	9 847,00	1,87	18 396,73
Średnia termoablacji oraz embolizacji guzów wątroby						22 514,23

W ramach analizy wrażliwości przetestowano maksymalny wariant kosztowy leczenia HCC. Przyjęto koszt roczny na podstawie danych kosztowych uwzględnionych w analizie ekonomicznej dla stanu HCC, w WZW typu C [Analiza ekonomiczna Maviret], zaktualizowanych na ceny z 2026 roku, uwzględniając wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem [Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych]. W tabeli poniżej zestawiono koszty roczne leczenia HCC uwzględnione w analizie wrażliwości.

Tabela 49.
Koszty HCC – analiza wrażliwości

Stan	Koszt roczny - analiza wrażliwości wariant min (PLN)	Koszt roczny - analiza wrażliwości wariant max (PLN)
Rak wątrobowokomórkowy (HCC) w perspektywie NFZ	22 514,23	61 542,90
Rak wątrobowokomórkowy (HCC) w perspektywie wspólnej	22 514,23	63 888,87

7.6.3.6. Przeszczepienie i leczenie po przeszczepieniu wątroby

W modelowaniu wyodrębniono koszty dla leczenia stanu przeszczepienia wątroby oraz stanu po przeszczepieniu wątroby. Koszt samego przeszczepienia przyjęto na podstawie średniej wyceny punktowej świadczeń dostępnych w Zarządzeniach Prezesa NFZ [Zarządzenie leczenie szpitalne]. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty. W analizie wrażliwości przetestowano minimalną oraz maksymalną wycenę punktową.

Tabela 50.
Wyceny punktowe przeszczepienia wątroby

Kod zakresu świadczeń	Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa produktu rozliczeniowego
03.4654.033.02	Przeszczepienie wątroby	5.54.01.0000001	wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok	239 493,50
		5.54.01.0000002	wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 lat od żywego dawcy	273 983,16
		5.54.01.0000003	wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok	204 535,61
		5.54.01.0000004	wariant 4 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy	227 826,57

W tabeli poniżej zestawiono uwzględnione w analizie koszty przeszczepienia wątroby.

Tabela 51.
Koszty przeszczepienia wątroby

Nazwa świadczenia	Średnia wartość hospitalizacji - analiza podstawowa (PLN)	Średnia wartość hospitalizacji - analiza wrażliwości min (PLN)	Średnia wartość hospitalizacji - analiza wrażliwości max (PLN)	Wycena punktowa
Przeszczepienie wątroby	416 169,09	359 982,67	482 210,36	1,76

Koszty opieki potransplantacyjnej w pierwszym roku i kolejnych latach oszacowano w oparciu o wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej dla leku Proursan opublikowanej w 2015 roku na stronie AOTMiT w terapii pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych [Analiza ekonomiczna Proursan]. W obliczeniach analizy wrażliwości rozważono również minimalne i maksymalne koszty podane w powyższej analizie. Dane przedstawione w analizie ekonomicznej dla leku Proursan zaktualizowano zgodnie ze wskaźnikiem cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem do cen z 2026 roku. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione koszty opieki potransplantacyjnej w pierwszym roku i kolejnych latach po przeszczepieniu.

Tabela 52.
Koszty opieki potransplantacyjnej

Wariant analizy	I rok opieki		II rok i kolejne lata opieki	
	Perspektywa NFZ/społeczna	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ/społeczna	Perspektywa wspólna
Analiza podstawowa	48 178,94	51 855,26	30 303,68	31 928,41
Scenariusz minimalny	44 246,01	47 798,79	29 349,43	30 922,33
Scenariusz maksymalny	52 809,70	56 474,17	31 748,05	33 450,26

7.6.4. Stany związane z leczeniem ostrego zapalenia trzustki

W związku z wyodrębnieniem stanów w modelu dla chorób związanych z trzustką w ramach szacowania kosztów wyodrębniono koszty leczenia ostrego zapalenia trzustki.

7.6.4.1. Leczenie ostrego zapalenia trzustki

Koszt leczenia ostrego zapalenia trzustki oszacowano biorąc pod uwagę wycenę następujących świadczeń: *Ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu* oraz *Ostre zapalenie trzustki* na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ. [Zarządzenie leczenie szpitalne]. W analizie przyjęto średni koszt ważony wskazanych powyżej świadczeń. Jako wagi uwzględniono liczbę hospitalizacji dla poszczególnych świadczeń z roku 2024 na podstawie *Statystyk NFZ*. W tabeli poniżej zestawiono oszacowane koszty ostrego zapalenia trzustki.

Tabela 53.
Koszty ostrego zapalenia trzustki – wycena punktowa z Zarządzenia Prezesa NFZ

Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wycena punktowa	Liczba hospitalizacji w roku 2024 (Statystyki NFZ)
Ostre zapalenie trzustki o ciężkim przebiegu	13 634	1,88	5 168
Ostre zapalenie trzustki	5 073	1,88	19 496
Średni ważony koszt ostrego zapalenia trzustki	12 924,79		

W analizie wrażliwości przetestowano minimalny koszt leczenia ostrego zapalenia trzustki równy 9 556,39 PLN oraz maksymalny koszt równy 25 631,92 PLN.

7.6.5. Stany związane z leczeniem retinopatii

7.6.5.1. Leczenie wczesnej retinopatii

W modelowaniu wyodrębniono oddzielny koszt leczenia wczesnej retinopatii. W ramach wyceny leczenia dla tego stanu wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia opieka ambulatoryjna.* Na podstawie odnalezionych danych określono, że u chorego będzie wykonywane badania dna oka oraz będzie on potrzebował konsultacji specjalistycznej [Retinopatia cukrzycowa leczenie] zgodnie z wyceną świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-go typu,* na podstawie *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem dla stanu uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 54.
Koszty leczenia wczesnej retinopatii w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej

Koszt	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktowa	Wycena roczna dla stanu (PLN)
Leczenie wczesnej retinopatii	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,76	154,85

7.6.5.1. Leczenie retinopatii proliferacyjnej

W modelowaniu wyodrębniono oddzielny koszt w ramach stanu leczenia retinopatii proliferacyjnej. W ramach wyceny leczenia dla tego kosztu wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.* Ze względu na odnalezienia więcej niż jednego

kosztu, który można by przypisać do danego stanu wycenę z zarządzenia zważono liczbą hospitalizacji z 2024 roku na podstawie danych ze *Statystyk NFZ.* W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 55.
Koszty leczenia retinopatii proliferacyjnej w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej

Koszt	Kod grupy	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa – hospitalizacja / świadczenie	Liczba hospitalizacji według Statystyk NFZ	Wycena punktowa	Wycena roczna dla stanu (PLN)
Leczenie retinopatii proliferacyjnej	b94 (bu94 od lipca 2026 r.)	Inne procedury w zakresie oka * (Inne procedury w zakresie oka - AE * nazwa od lipca 2026 r.)	207	5 760	1,79	713,25
	pz99	Inne procedury zabiegowe < 18 r.ż. *	652	3 724	1,91	

7.6.5.2. Leczenie obrzęku plamki

W modelowaniu wyodrębniono oddzielny koszt w ramach stanu leczenia obrzęku plamki. W ramach wyceny leczenia dla tego kosztu wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.* Ze względu na odnalezienia więcej niż jednego kosztu, który można by przypisać do danego stanu wycenę z zarządzenia zważono liczbą hospitalizacji z 2024 roku na podstawie danych ze *Statystyk NFZ.* W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 56.
Koszty leczenia obrzęku plamki w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej

Koszt	Kod grupy	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa - hospitalizacja	Liczba hospitalizacji według Statystyk NFZ	Wycena punktowa	Wycena roczna dla stanu (PLN)
Leczenie obrzęku plamki	B17	Zabiegi z wykonaniem witrektomii, w tym wieloproceduralne	7 031	11 435	1,84	12 354,90
	B17G	Zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii, w tym wieloproceduralne	7 808	4 218	1,86	
	PZB01	Zabiegi z wykonaniem fakowitrektomii <18 r.ż.	9 475	39	1,96	
	PZB02	Zabiegi z wykonaniem witrektomii <18 r.ż	8 614	183	1,96	

7.6.5.3. Ślepota

W modelowaniu wyodrębniono koszty w ramach stanu ślepoty dla pierwszego roku oraz kolejnych. W ramach wyceny leczenia dla kosztu w 1. roku wyodrębniono świadczenie na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.* Ze względu na odnalezienie więcej niż jednego kosztu, który można by przypisać do danego stanu wycenę z zarządzenia zważono liczbą hospitalizacji z 2024 roku na podstawie danych ze *Statystyk NFZ.* W celu leczenia ślepoty w kolejnych latach określono, że chory będzie odbywał jedną wizytę kontrolną w ciągu roku zgodnie z wyceną świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-go typu,* na podstawie *Zarządzenia opieka ambulatoryjna*. W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 57.
Koszty leczenia ślepoty w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej

Koszt	Kod grupy	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa – hospitalizacja / świadczenie	Liczba hospitalizacji według Statystyk NFZ	Wycena punktowa	Wycena dla stanu (PLN)
Leczenie ślepoty – 1 rok	p49	Leczenie zachowawcze okulistyczne < 18 r.ż.	2 361	8 941	1,90	4 110,69
	b98a	Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż.	2 386	10 076	1,87	
Leczenie ślepoty – 2 rok i kolejne	n/d	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	n/d	1,76	77,43

7.6.6. Stany związane z leczeniem neuropatii

7.6.6.1. Leczenie neuropatii

W modelowaniu wyodrębniono koszty dla leczenia stanu neuropatii. W ramach wyceny leczenia neuropatii określono, że chory będzie odbywał jedną kontrolą wizytę specjalistyczną w roku, a koszt tej wizyty zgodny będzie z wyceną świadczenia *W11-Świadczenie specjalistyczne 1-go typu.*

Tabela 58.
Koszty leczenia neuropatii w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej

Koszt	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wycena punktowa	Wycena roczna dla stanu
Leczenie neuropatii	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,76	77,43

7.6.6.1. Choroba tętnic obwodowych z amputacjami

W modelowaniu wyodrębniono dwa oddzielne koszty w ramach stanu choroby tętnic obwodowych z amputacjami w leczeniu neuropatii – koszt mniejszych amputacji oraz koszt średnich amputacji. W ramach wyceny leczenia dla tych kosztów wyodrębniono świadczenia na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne.* W przypadku odnalezienia więcej niż jednego

kosztu, który można by przypisać do danego stanu wycenę z zarządzenia zważono liczbą hospitalizacji na podstawie danych ze *Statystyk NFZ.* Koszty wskazanych amputacji zważono ostatecznie odsetkami – 75% dla mniejszych amputacji oraz 25% dla średnich amputacji, zaczerpniętymi z literatury [NICE TA597]. W poniższej tabeli przedstawiono wyróżnione dla danych stanów koszty z zarządzenia wraz z ostatecznym kosztem uwzględnionym w modelowaniu.

Tabela 59.
Koszty amputacji w leczeniu choroby tętnic obwodowych w neuropatii w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej

Koszt	Kod grupy	Przypisane świadczenie	Wartość punktowa – hospitalizacja / świadczenie	Liczba hospitalizacji według Statystyk NFZ	Wycena punktowa	Wycena stanu uwzględniona w modelowaniu	Wycena dla stanu (PLN)
Mniejsze amputacje	h74E	Mniejsze amputacje > 65 r.ż. *	2 255	1 301	1,88	3 297,42	5 564,13
	h74F	Mniejsze amputacje < 66 r.ż.	1 522	1 192	1,88		
Średnie amputacje	h72	Amputacje rozległe i duże	7 150	9 196	1,88	12 364,24	

Podsumowanie

W analizie podstawowej niniejszego modelowania uwzględniono wartości średnie wycen dla opisywanych powyżej stanów.

W analizie wrażliwości uwzględniono dwa oddzielne warianty minimalny oraz maksymalny, które zbiorczo uwzględniały wszystkie możliwe wyceny minimalne (lub maksymalne) kosztów dla opisywanych stanów. W przypadku wycen, w których brano pod uwagę ważone koszty kilku świadczeń, do poszczególnych wariantów wybierano skrajne wartości, chyba, że w treści powyższych podrozdziałów wskazano inaczej (wyróżniając oddzielnie alternatywny koszt leczenia danego stanu brany pod uwagę w analizie wrażliwości). Uwzględnione łączne koszty leczenia w stanach pod-modeli podsumowano w tabelach w poniższym rozdziale.

7.7. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości,

który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Dodatkowo w tabelach zaprezentowano jedynie koszty leczenia daną dawką metreleptyny, pamiętać należy przy tym, że model dopuszcza zmianę dawkowania w trakcie leczenia lub w przypadku chorych ważących ≤ 40 kg określa dawkę na podstawie masy ciała.

Tabela 60.
Różniące koszty leczenia metreleptyną w obu porównywanych ramionach w ujęciu rocznym (PLN) we wszystkich rozważanych perspektywach



Tabela 61.
Roczne różniące koszty stosowania leków w ramach leczenia wspomagające w obu porównywanych ramionach w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)



*Przy koszcie insuliny uwzględniono również koszt pasków do oznaczania poziomu glukozy we krwi
**Koszt naliczany również w ramieniu interwencji po zakończeniu leczenia metreleptyną

Tabela 62.
Roczne koszty monitorowania oraz diagnostyki różniące porównywane technologie

(PLN) w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej i perspektywie wspólnej w analizie podstawowej

[redacted]

Tabela 63.
Koszty leczenia w stanach pod-modeli w przeliczeniu na cykl (PLN) w analizowanych perspektywach, w analizie podstawowej

[redacted]



*Koszty w 1. roku obejmują koszty zdarzenia oraz leczeniu po zdarzeniu (odnoszą się do wskazanej nazwy stanu), natomiast koszty w 2. roku odnoszą się do stanów po zdarzeniu (np. stan po przeszczepieniu wątroby, stan po udarze, stan po przeszczepieniu nerki).

8. Założenia i dane wejściowe

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

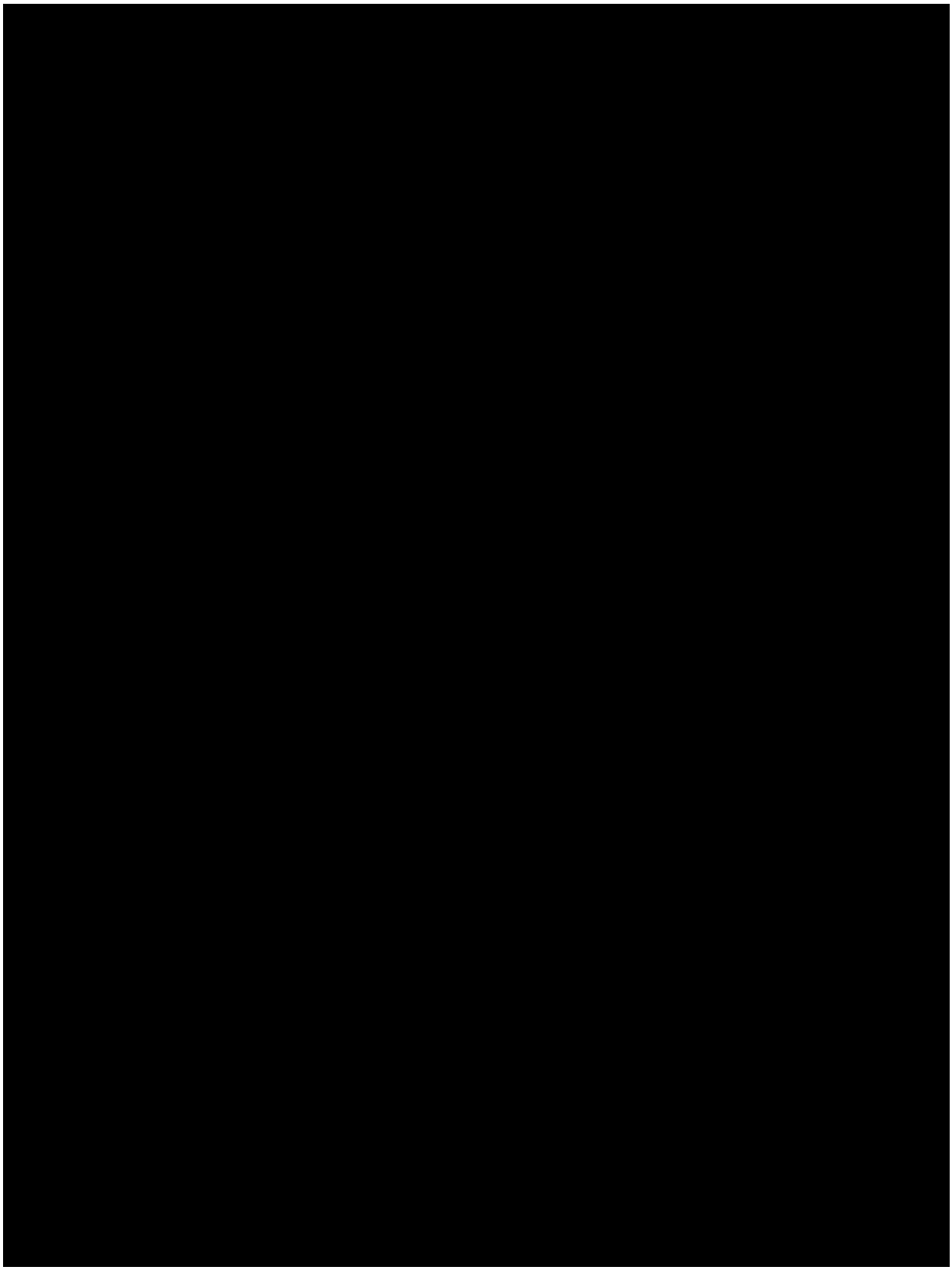
Tabela 64.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

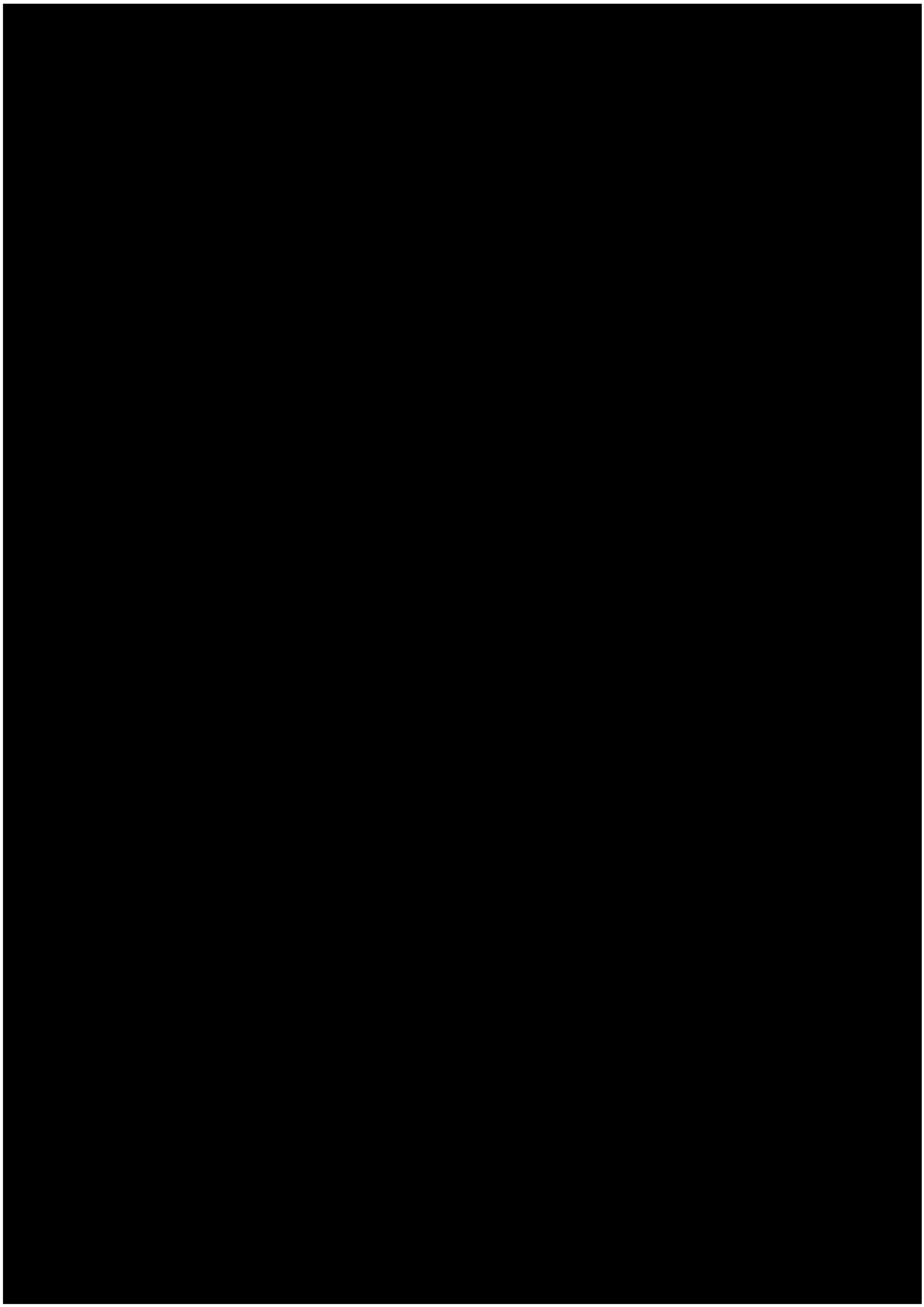
[redacted]

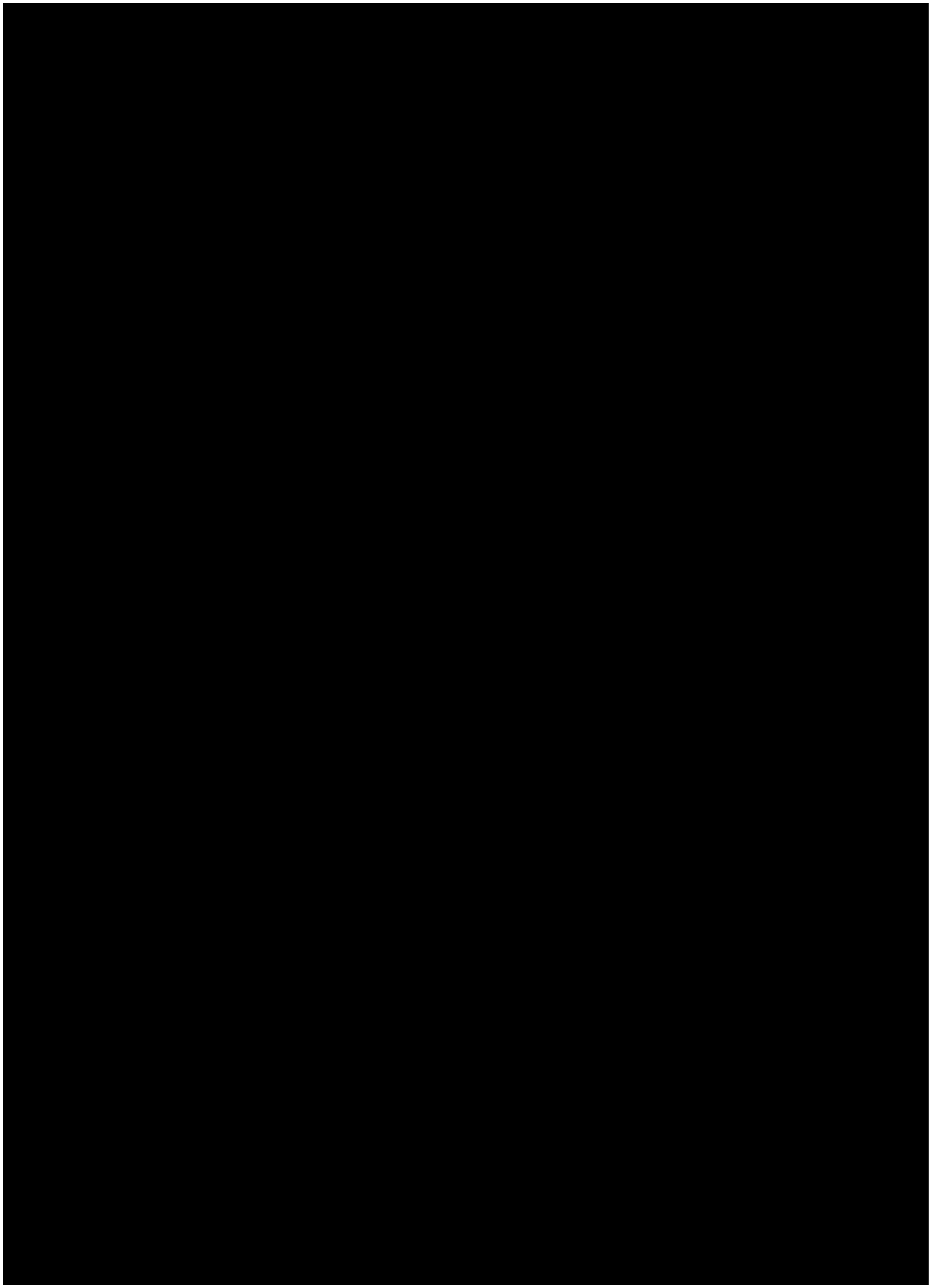


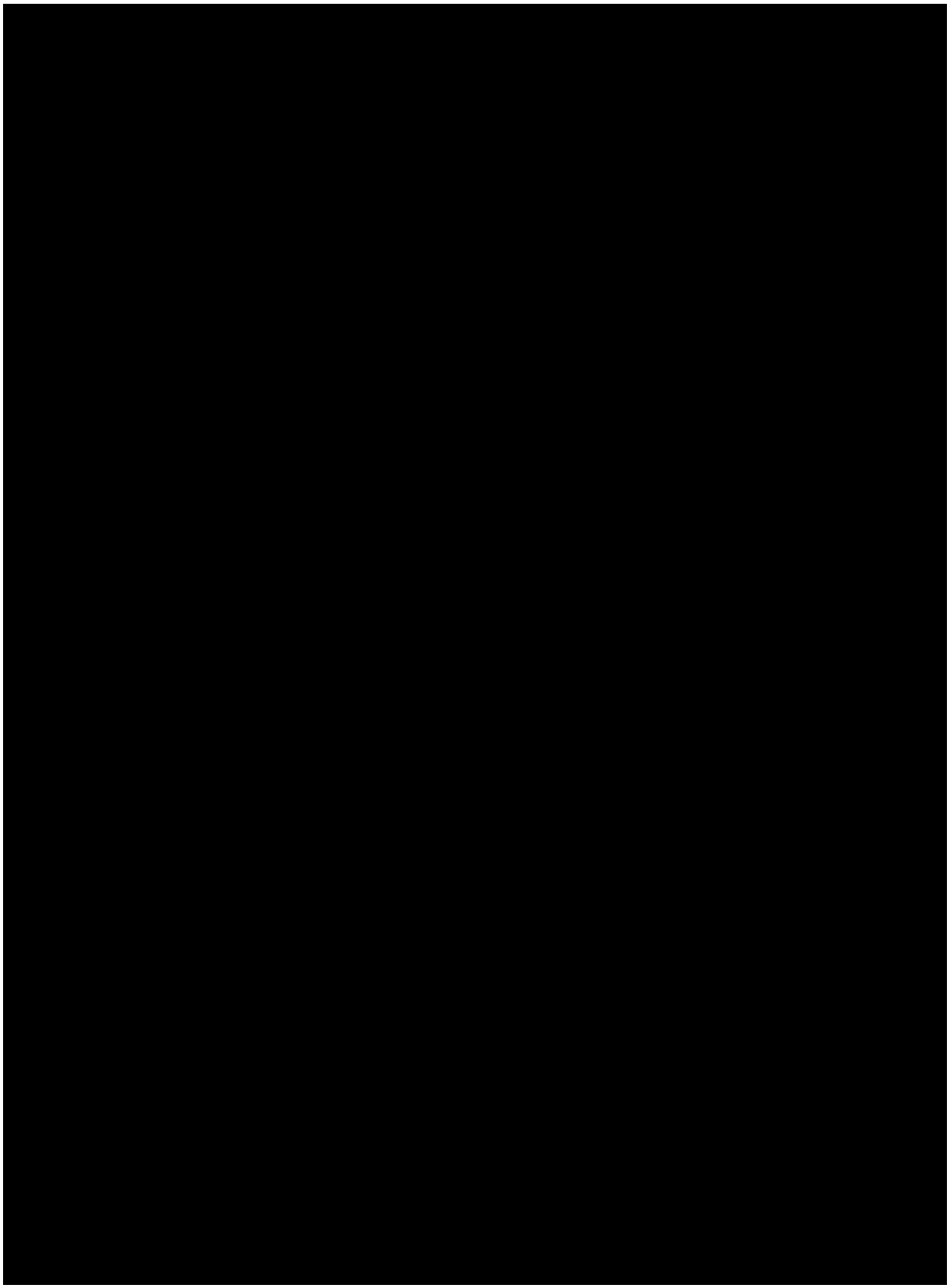
W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę wrażliwości obejmującą analizę scenariuszy oraz analizę parametrów skrajnych. Wybrane parametry analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Scenariusze oraz parametry analizy podstawowej i analizy wrażliwości









[redacted]

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności

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, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej.

Tabela 66.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

[redacted]



Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 67.
Inkrementalne wartości QALY oraz LY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, kosztów-efektywności i cena progowa leku

	3 040 014,23	4 574 607,47	4 573 905,18

[redacted]

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta[4]. Parametry te określono w rozdziale 8.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 8.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu.

[4] przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 68.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną, dla chorych na lipodystrofię (GLD + PLD)



10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

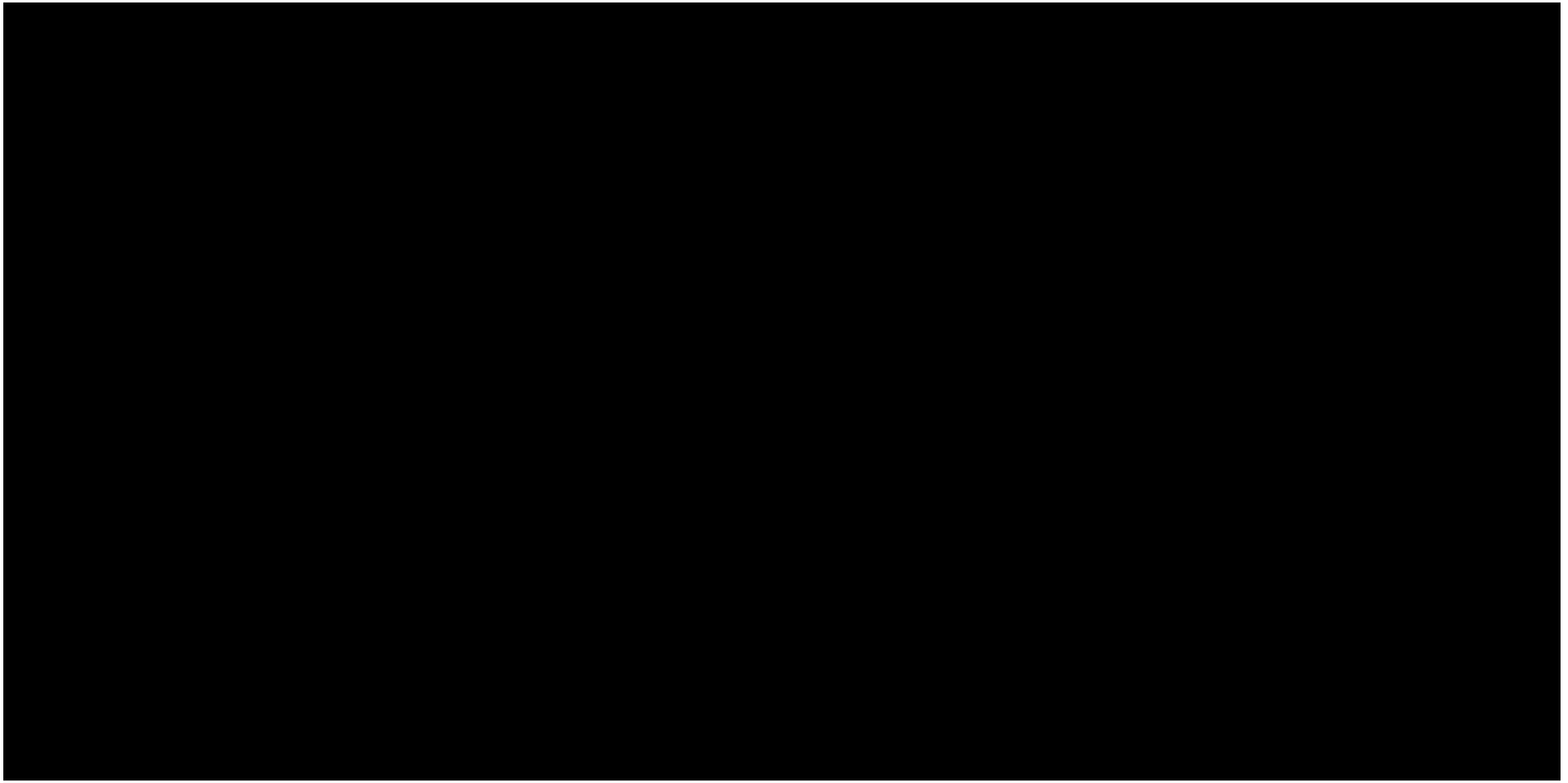
Wszystkie parametry oraz scenariusze w analizie wrażliwości szacowane były dla mniejszej liczby symulacji (tj. dla 200 pacjentów) niż w analizie podstawowej ze względu na skomplikowanie modelu oraz liczbę testowanych parametrów. Wyniki dla wszystkich uwzględnionych parametrów oraz scenariuszy (zmianę % ICUR) odniesiono jednak do wyniku analizy podstawowej przeprowadzonej dla tej samej liczby symulacji (dla 200 pacjentów) w celu określenia realnego wpływu uwzględnianych zmiennych na wyniki analizy.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 8.

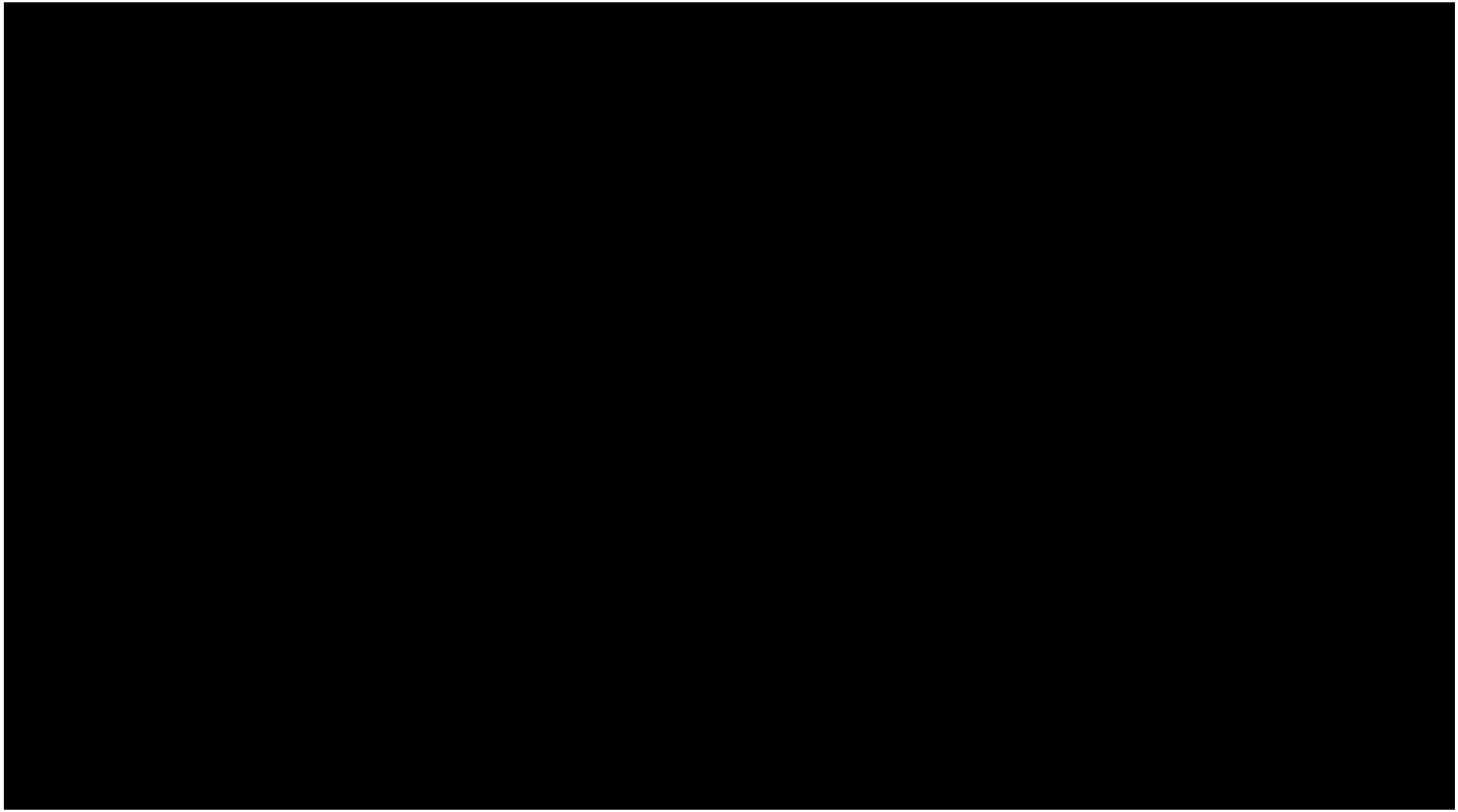
10.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy

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

Tabela 69.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MET vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika społecznej







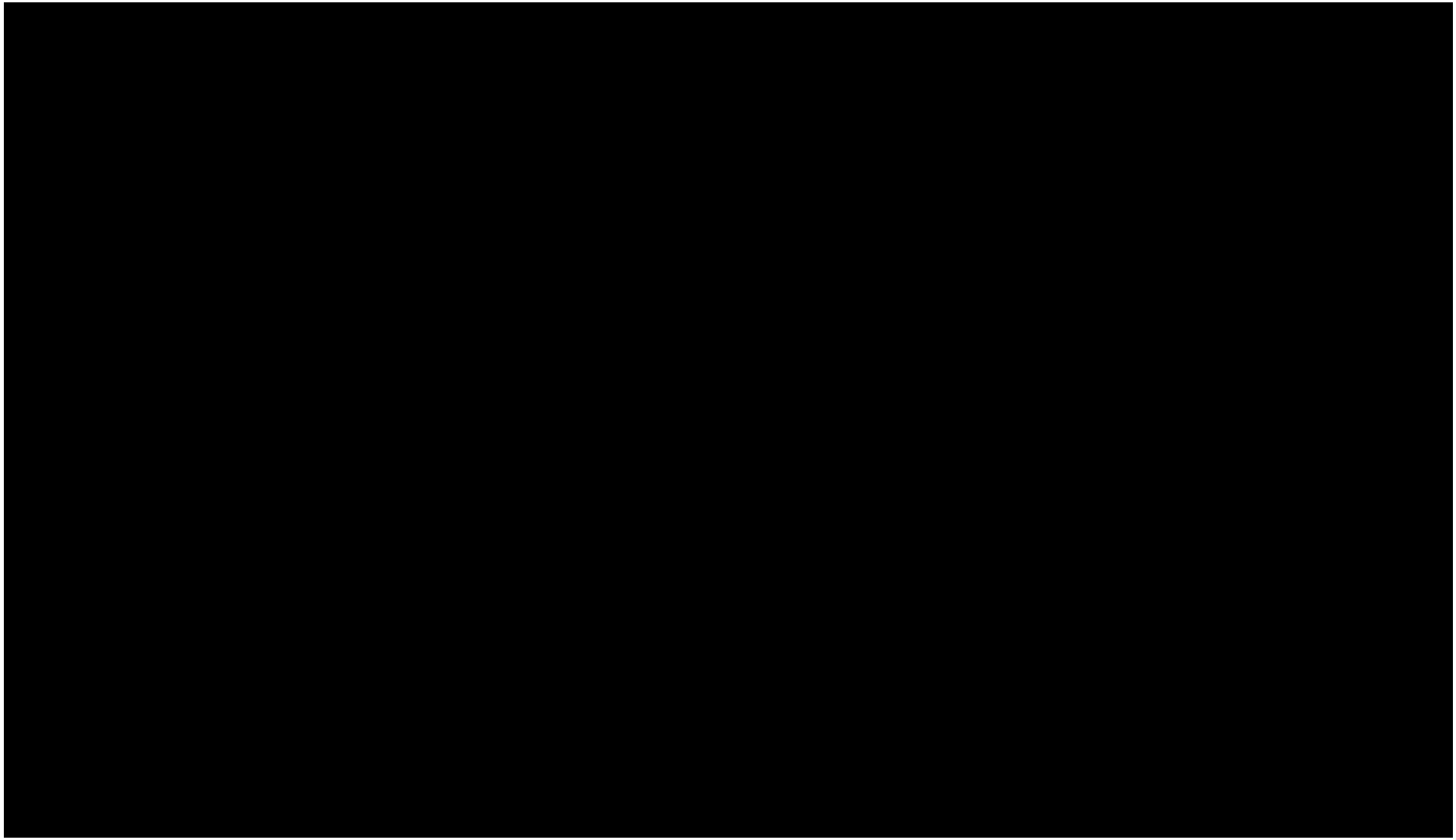




Tabela 70.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania dla porównania MET vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego







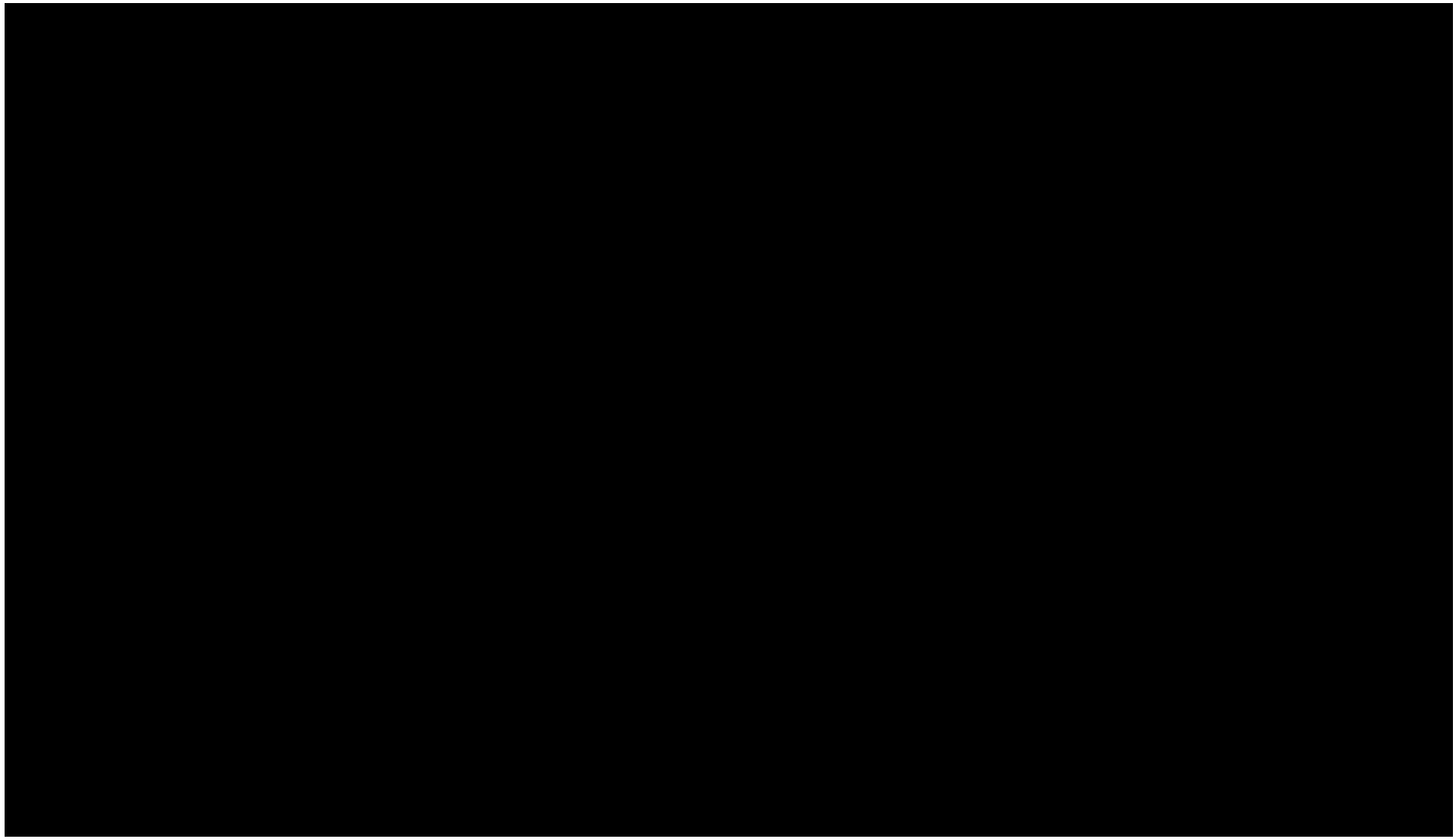
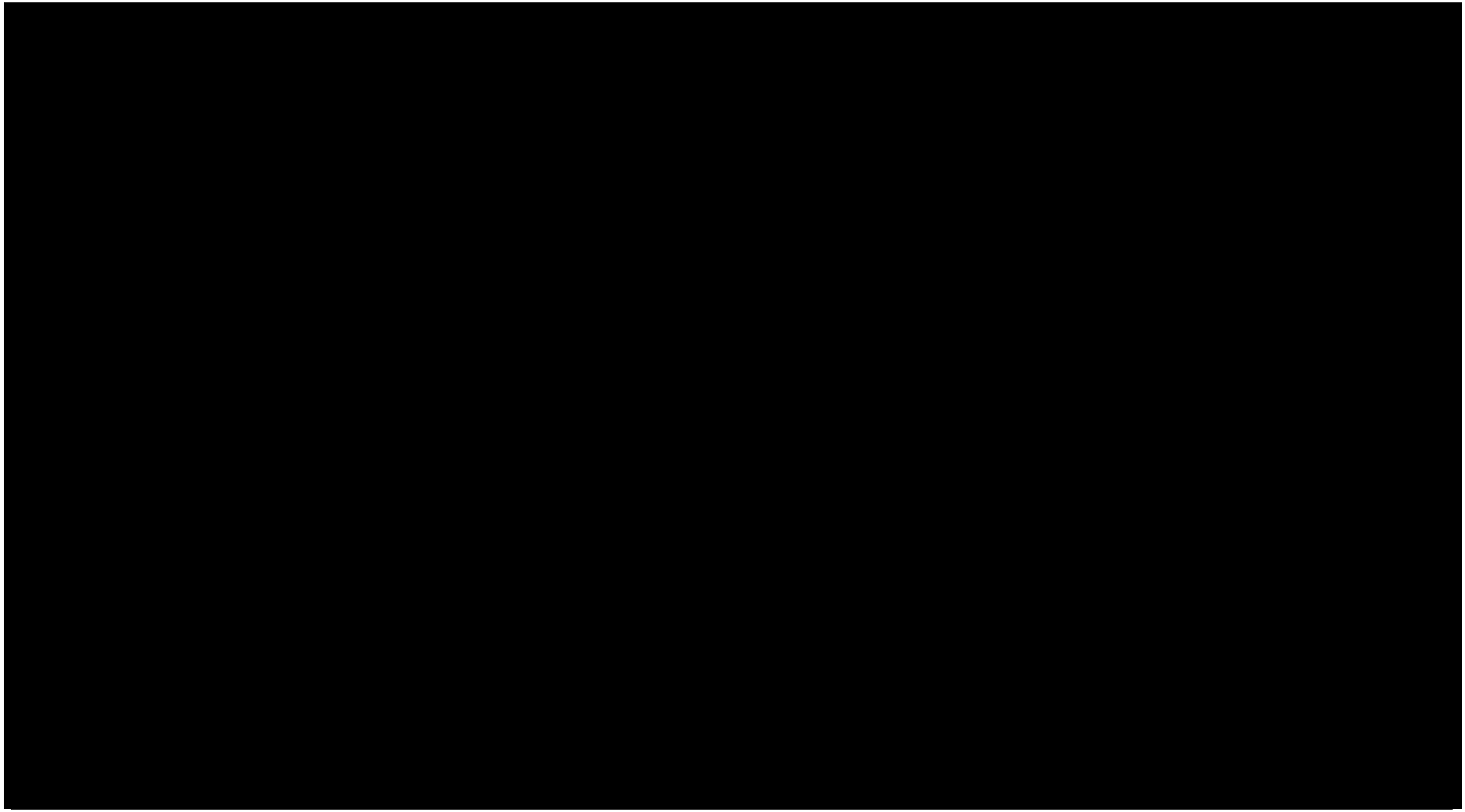


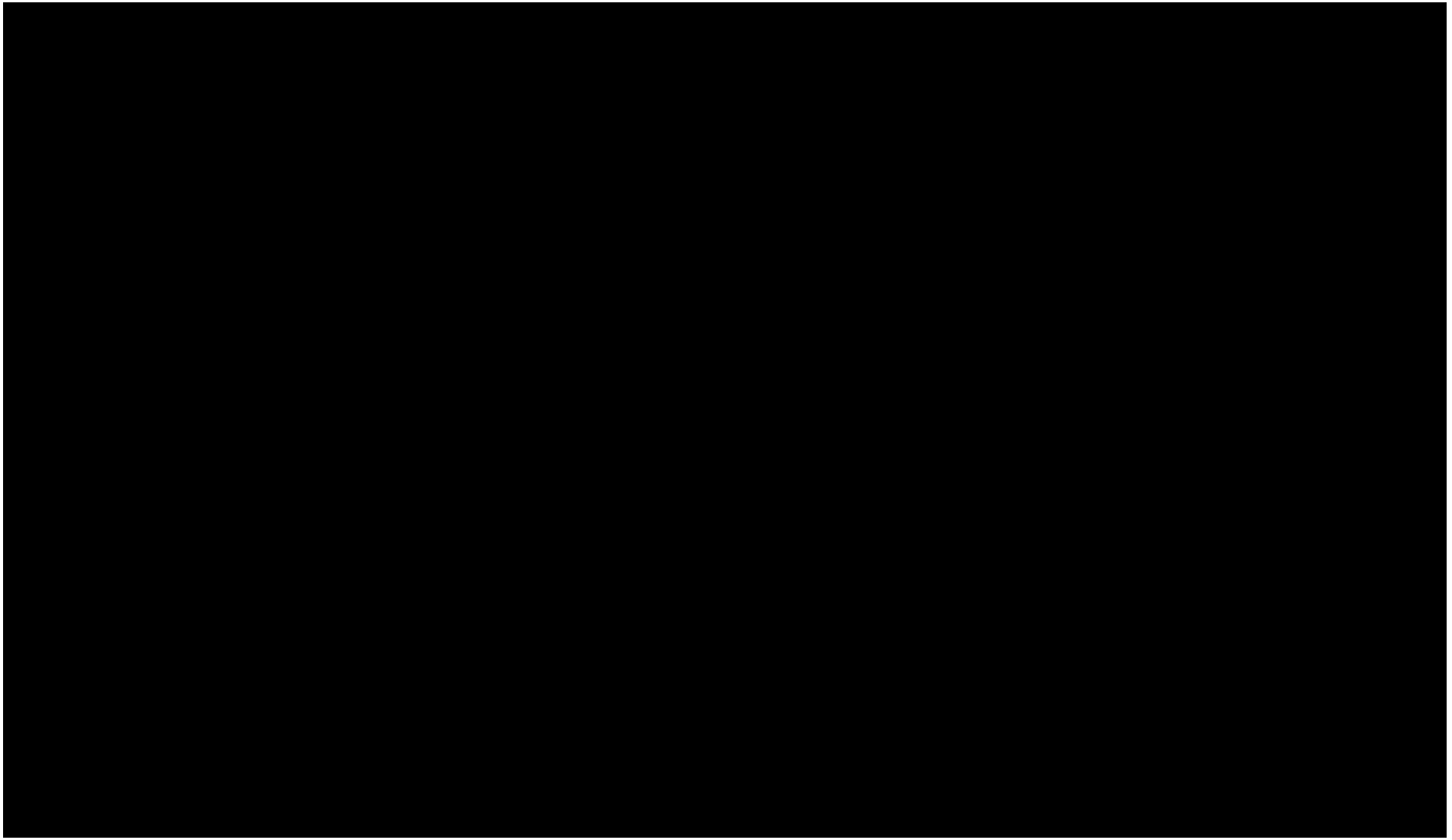


Tabela 71.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania dla porównania MET vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej











[redacted]

11. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości.

W niniejszej analizie w trakcie symulacji podstawowej, jak i probabilistycznej zmienia się część parametrów. Parametry te zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 72.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w symulacjach analizy podstawowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości



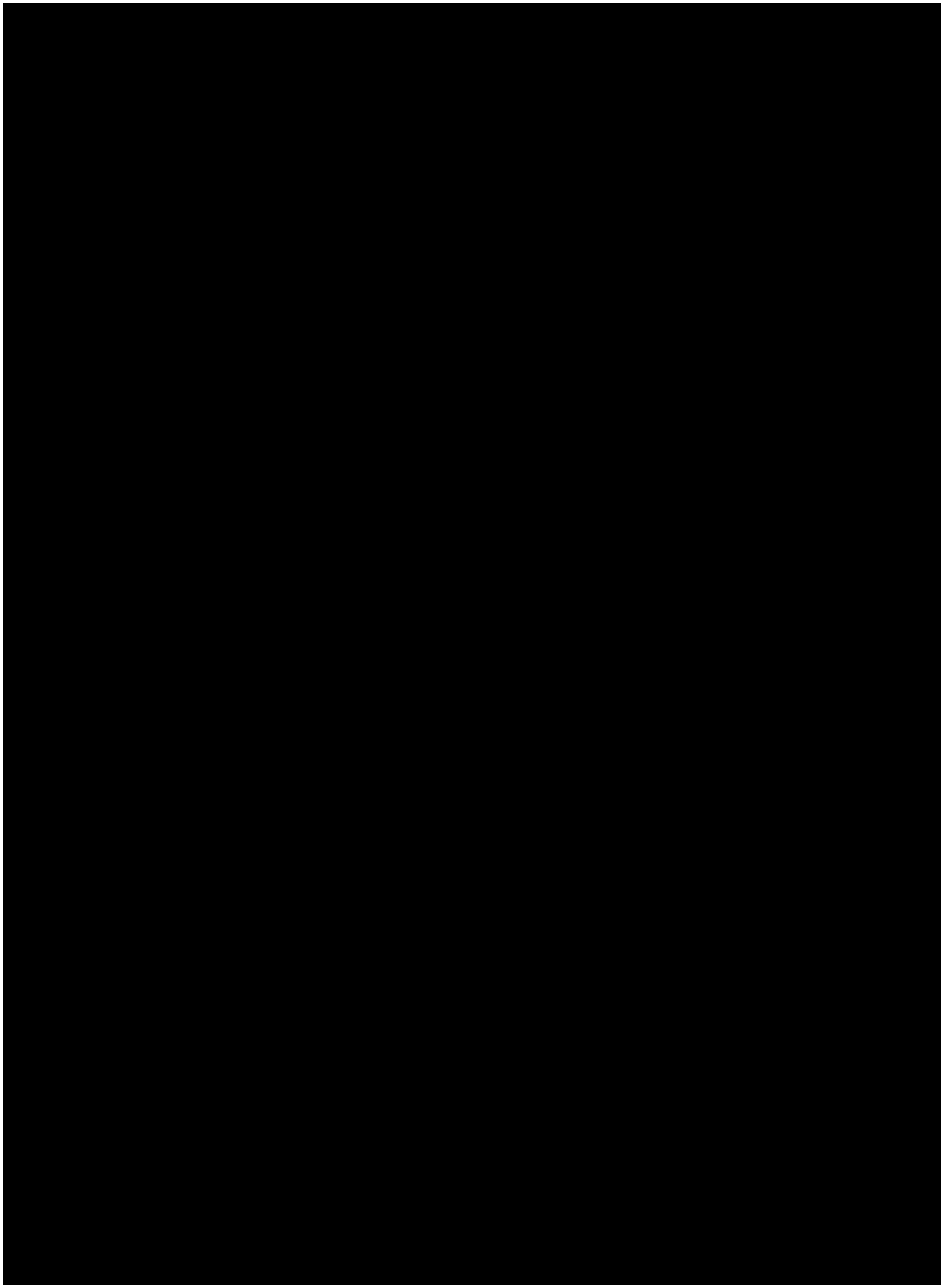


Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono parametry, co do których zebrane dane pozwalały na określenie rozkładów zmiennych lub mogą one mieć istotny wpływ na wyniki analizy (dla nich przyjęto błąd standardowy wielkości 0,2 z wartości średniej analizy). Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z przypisanymi rozkładami do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

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

Tabela 73.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





[redacted]

Część wartości w analizie probabilistycznej modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Beta oraz Gamma. Wartości średniej oraz błędu standardowego służą do określenia parametrów rozkładu – alfa oraz beta (przedstawiono je w powyższych tabelach). Rozkład Beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, np. prawdopodobieństwo od 0 do 1.

W przypadku części parametrów związanych z prawdopodobieństwami przejść wykorzystano również rozkład Dirichleta, który w każdej przeprowadzanej symulacji, pozwala na

jednoczesne przyjmowanie wartości w takiej konfiguracji, aby po zsumowaniu otrzymać wartość równą jedności.

Wartości przyjmowane przez zmienne modelowano także przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia oraz odchylenie standardowe (bądź błąd standardowy).

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 400 iteracji (kohort) uwzględniając 200 symulacji dla każdej z podgrup chorych w zależności od płci (przy użyciu programu MS Excel).

11.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia gorszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową (porównując wyniki analiz dla 200 pacjentów). Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 74.

[redacted]

Odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości dla perspektywy wspólnej oraz perspektywy społecznej, ze względu na skomplikowanie modelu wpływające na długość szacowanych obliczeń, jak również zbliżone wyniki w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej oraz brak uwzględnienia parametrów związanych z

użytecznościami w wielokierunkowej analizie wrażliwości (zbliżony kierunek zmian jeśli chodzi o wyniki dla perspektywy społecznej oraz perspektywy płatnika publicznego).

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

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora z rozdziałem na podtypy lipodystrofii i płeć.

Rysunek 9.

[redacted]

Wyniki ICUR dla każdej kohorty oszacowano biorąc pod uwagę odsetki płci i rozdziału GLD/PLD biorąc pod uwagę parametry z analizy podstawowej. Zebrane wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 10.

[redacted]



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego. [redacted]

Rysunek 11. [redacted]



12. 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 10.

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

12.1. 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 przedstawiono w poniższej tabeli. We wspomnianej tabeli w analizie podstawowej

przedstawiono wynik z podstawowego wyniku z analizy wrażliwości (dla określonej tam liczby symulacji), ze względu na konstrukcję analizy wrażliwości uwzględniającą również warianty walidacyjne.

Tabela 75.
Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego



*Walidacja przeprowadzona została dla 200 symulacji w celu sprawdzenia poprawności generowania wyników

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w pod-modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania dla :

- odsetek chorych w stanie brak choroby sercowo-naczyniowej + odsetek chorych w stanie z dławicą piersiową + odsetek chorych w stanie z zastoinową niewydolnością serca + odsetek chorych w stanie z zawałem mięśnia sercowego + odsetek chorych w stanie po zawale mięśnia sercowego + odsetek chorych w stanie z udarem + odsetek chorych w stanie po udarze = 1;
- odsetek chorych w stanie z bezobjawowym zwłóknieniem wątroby + odsetek chorych w stanie z zaawansowanym zwłóknieniem wątroby + odsetek chorych w stanie ze skompensowaną marskością wątroby + odsetek chorych w stanie z` zdekompensowaną marskością wątroby + odsetek chorych w stanie krwawienia + odsetek chorych w stanie z rakiem wątrobowokomórkowym + odsetek chorych w stanie przeszczepu wątroby + odsetek chorych w stanie po przeszczepie wątroby = 1;
- odsetek chorych w stanie bez przewlekłej choroby nerek + odsetek chorych w stanie z mikroalbuminurią + odsetek chorych w stanie z makroalbuminurią + odsetek chorych w stanie schyłkowej niewydolności nerek + odsetek chorych w stanie przeszczepu nerki + odsetek chorych w stanie po przeszczepie nerki = 1;
- odsetek chorych w stanie brak neuropatii obwodowej + odsetek chorych w stanie neuropatia obwodowa + odsetek chorych w stanie choroby tętnic obwodowych z amputacjami = 1;
- odsetek chorych w stanie bez retinopatii + odsetek chorych w stanie z wczesną retinopatią + odsetek chorych w stanie z retinopatią proliferacyjną + odsetek chorych w stanie ślepoty + odsetek chorych w stanie obrzęku plamki = 1.

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

Dodatkowo sprawdzono powtarzalność otrzymywanych wyników dla różnej liczby zastosowanych symulacji, nie identyfikując przy tym błędów.

12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego.

W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono dwie analizy ekonomiczne *NICE HST14* oraz CADTH 2024 [NICE HST14, CADTH 2024], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki analizy przedstawiono w rozdziale dotyczącym dyskusji – rozdział 15.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Model globalny, który został poddany adaptacji na potrzeby złożenia niniejszego wniosku, został wcześniej sprawdzony i zweryfikowany przez zewnętrznych akademickich ekspertów z dziedziny modelowania. [redacted]

Ponadto, przyrównano również modelowane dane dotyczące śmiertelności chorych z lipodystrofią z danymi dostępnymi w literaturze. Średni czas do śmierci dla chorych z GLD wyniósł 51,2 lata, natomiast w przypadku chorych z PLD – 66,6 lat [Akinci 2019]. Na poniższych rysunkach przedstawiono oczekiwaną długość życia dla chorych wchodzących do modelu. Można zauważyć, że modelowana śmiertelność oraz dane przedstawione na podstawie literatury są do siebie zbliżone.

Rysunek 12.

[redacted]



Rysunek 13.

[redacted]



Rysunek 14.

[redacted]



Rysunek 15.

[redacted]



Dodatkowo, jak zauważyła agencja NICE, autorzy modelowania globalnego przeprowadzili zadowalający proces walidacji, na tyle na ile pozwalają dostępne dane literaturowe (lipodystrofia należy do chorób ultra rzadkich).

W ramach procesu rekomendacyjnego w NICE, po ocenie i weryfikacji modelu przez brytyjską agencję [NICE HST14], autorzy modelu globalnego dokonali pewnych zmian – przede wszystkich uwzględnienia alternatywnych odsetków dyskontynuacji zbliżonych do danych z badań NIH, jak również dostosowanie średniej liczby opiekunów dla chorych z lipodystrofią. Brytyjska agencja potwierdziła zasadność i prawidłowość konstrukcji modelowania ze stratyfikacją na pod-modele opisujące komplikacje wielonarządowe związane z lipodystrofią. Przyjęła również za słuszne wykorzystane prawdopodobieństwa przejść oraz zastosowane w modelowaniu użyteczności związane z powikłaniami wielonarządowymi oraz obniżki użyteczności niezwiązane z występowaniem schorzeń w ramach pod-modeli.

Jak zauważył NICE, w procesie resubmisji raportu do brytyjskiej agencji, dostarczono również dodatkowe dane dla potwierdzenia skuteczności metreleptyny [NICE HST14]. Retrospektywne dane dotyczyły 36-miesięcznego okresu *follow-up* z programu wczesnego dostępu do metreleptyny ze szpitala Addenbrooke (wyniki dla 31 chorych) w obszarze charakterystyki chorych, komplikacji wieloorganowych spowodowanych chorobą, wartości badań laboratoryjnych oraz dawek metreleptyny. Zgodnie z komentarzem agencji dodatkowe dane potwierdziły wpływ metreleptyny na redukcję poziomu HbA1c oraz trójglicerydów. Przy czym zauważono jednak, że w trakcie trwania programu zmieniane były kryteria włączenia do leczenia (część z wcześniej włączanych do leczenia chorych nie spełniała restrykcyjnych kryteriów metabolicznych, które zostały wprowadzone w późniejszym czasie trwania programu). Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt, że niską liczebność grupy badanej, zwłaszcza w przypadku uogólnionej lipodystrofii, jak również brak informacji dotyczącej hiperfagii. Zgodnie z opinią NICE nie można jednoznacznie potwierdzić wyższej skuteczności terapii z dodaniem metreleptyny w dłuższym horyzoncie czasowym z wykorzystaniem danych ze szpitala z Addenbroke. W celu zebrania dodatkowych dowodów potwierdzających skuteczność leczenia metreleptyną konieczne byłoby przeprowadzenie badań w dłuższym horyzoncie czasowym na większej liczbie chorych. Przy czym trzeba mieć jednak na uwadze fakt, iż zebranie takich danych może być utrudnione przez utra-rzadki charakter rozważanej jednostki chorobowej.

Wyniki modelowane dla wnioskowanej technologii odbiegają od danych literaturowych, czego należało oczekiwać w związku z wykazaniem w *Analizie klinicznej*, iż zastosowanie wnioskowanej technologii wpływa na poprawę parametrów metabolicznych u chorych i najprawdopodobniej potencjalnie na wydłużenie przeżycia (względem BSC).

13. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością i ograniczeniami. W związku z tym w analizie wrażliwości testowano scenariusze, które badały alternatywne podejście w ramach modelowania efektu leczenia metreleptyną po czasie badania klinicznego.

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała) dla chorych na podstawie badań *NIH 991265/200110769* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

W niniejszym modelowaniu założono, że progresja chorób związanych z lipodystrofią będzie odbywać się w ramach 6 pod-modeli, charakteryzujących wielonarządowe powikłania chorych z LD:

- pod-model chorób sercowo-naczyniowych;
- pod-model nerki;
- pod-model chorób wątroby;
- pod-model trzustki;
- pod-model neuropatii;
- pod-model retinopatii.

Struktura uwzględnionych pod-modeli, jak również prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami wyróżnionych pod-modeli zostały oparte na wcześniejszych modelach, zwłaszcza dotyczących cukrzycy, składanych i walidowanych w brytyjskiej agencji NICE.

W analizie założono, że chorzy będą leczeni metreleptyną, jeśli osiągną minimalną odpowiedź kliniczną co jest warunkowane spełnieniem jednego z trzech warunków określonych w projekcie *Programu lekowego leczenia lipodystrofii.* [redacted]

[redacted]

W modelowaniu założono, że w analizie podstawowej stopień dyskontynuacji będzie równy założeniom z modelowania globalnego, uwzględnionym po weryfikacji modelu przez agencję NICE i będzie zbliżony do dyskontynuacji z badań nad metreleptyną. Wybrane odsetki dyskontynuacji dotyczą dożywotniego horyzontu modelowania, czyli horyzontu wykraczającego poza posiadane dane, łączy się to z pewnymi ograniczeniami. [redacted]

[redacted]

W niniejszym modelowaniu założono, że śmiertelność modelowana będzie na podstawie populacji generalnej oraz szacowana oddzielnie w ramach stanów uwzględnionych w pod-modelach. W analizie podstawowej przyjęto, że sposób naliczania śmiertelności będzie uwzględniał najwyższe ryzyko zgonu (ze wszystkich rozważanych stanów w pod-modelach) przyłożonego do śmiertelności w populacji generalnej. W analizie wrażliwości testowano alternatywne podejścia do liczenia śmiertelności.

Modelowanie jakości życia oparto na danych uwzględnionych w modelowaniu globalnym. Dane te zostały zaczerpnięte z modeli NICE, które posłużyły do stworzenia struktury pod-modeli, jak również z innych źródeł literatury (w tym także dla jakości życia populacji generalnej) [redacted]. Przyjęcie założeń opartych na różnych źródłach, w tym modelach, które bezpośrednio nie dotyczyły chorych z lipodystrofią wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Ze względu na rzadki charakter choroby nie było możliwe wykorzystanie innych użyteczności, przy czym uwzględnione wartości zostały zwalidowane i zweryfikowane przez agencję NICE. W przypadku krytycznych uwag ze strony agencji NICE, jak również w przypadku odnalezienia wartości w wykonanym na potrzeby niniejszej analizie przeglądzie do jakości życia, testowano alternatywne parametry lub scenariusze w analizie wrażliwości (np. alternatywna wartość dla zapalenia trzustki). Przyjęcie w modelowaniu wartości jakości życia dla brytyjskiej populacji generalnej również łączy się z pewnymi ograniczenia wynikającymi z braku możliwości odniesienia do populacji polskiej. Mimo wykonanego przeglądu dotyczącego jakości życia w populacji polskiej, zdecydowano się na pozostawienie w analizie podstawowej wartości dla populacji brytyjskiej ze względu na oparcie części pozostałych wartości dla danych z brytyjskich źródeł. W analizie wrażliwości uwzględniono jednak alternatywne warianty uwzględniające dane dla polskiej populacji generalnej.

W modelowaniu uwzględniono następujące koszty:

- leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;

- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty leczenia stanów (choroby trzustki, wątroby, nerek, sercowo-naczyniowe, choroby związane z retinopatią oraz neuropatią).

Założono również, że koszty działań niepożądanych nie będą uwzględnione oddzielnie w ramach niniejszej analizy, ze względu na ich łagodny lub umiarkowany charakter oraz niską częstotliwość występowania, powodując tym samym minimalny wpływ na wyniki analizy. Dodatkowo, część z działań/zdarzeń niepożądanych mogłaby zostać równocześnie ujęta w ramach wyceny leczenia stanów w pod-modelach.

W analizie uwzględniono dawkowanie metreleptyny na podstawie *ChPL Myalepta®* [redacted]

W ramach szacowania kosztów w ramieniu komparatora (BSC) oraz leczenia wspomagającego, które było także wykorzystane w ramieniu interwencji wzięto pod uwagę wskazane [redacted]

[redacted]

[redacted]

Ceny leków dostępnych w ramach leczenia wspomagającego zostały oparte na *Wykazie leków refundowanych*, w przeważającej większości jako wyróżnione ceny wybrano podstawy limitu w danych grupach substancji. W przypadku, gdy wyróżniona substancja nie stanowiła podstawy limitu szacowano koszt za mg wszystkich wyróżnionych w *Wykazie leków refundowanych* prezentacji dla danej substancji.

W przypadku leków zmniejszających stężenie lipidów we krwi (dostępność w Polsce w ramach importu docelowego) ceny oparto na źródłach literaturowych - *Rekomendacji Prezesa AOTMiT 2025.*

[redacted]

W analizie uwzględniono jednorazowy koszt podania dla metreleptyny biorąc pod uwagę *Zarządzenie programy lekowe* i wyróżniony tam koszt porady ambulatoryjnej.

W ramach diagnostyki, monitorowania oraz oceny skuteczności leczenia oszacowano ryczałtowy koszt diagnostyki w programie lekowym na podstawie wyróżnionych w projekcie *Programu lekowego leczenia lipodystrofii* badań, biorąc pod uwagę *Zarządzenie opieka ambulatoryjna*. Ze względu na zapisy w programie lekowym dotyczące możliwości zmiany dawkowania w analizie wrażliwości uwzględniono kosztowy wariant maksymalny, w którym założono dostosowaną do częstszych zmian dawkowania częstotliwość badań.

W ramach monitorowania w trakcie terapii BSC oraz po zakończeniu leczenia metreleptyną oszacowano koszty opierając się na *Zarządzeniu opieka ambulatoryjna* [redacted]

Koszty leczenia w stanach zostały oparte na danych literaturowych, jak również odpowiednich zarządzeniach – *Zarządzenie opieka ambulatoryjna* oraz *Zarządzenie leczenie szpitalne*. W przypadku wyodrębnienia kilku świadczeń, które mogą być przypisane do leczenia danego stanu do oszacowania ważonych kosztów korzystano ze *Statystyk NFZ*.

Ceny prezentacji leku Myalepta® rozważanych w niniejszej analizie otrzymano od *Wnioskodawcy.*

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach oddzielnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.4. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie prezentacja Myalepta®, 2,5 mg, zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji*.

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

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania metreleptyny względem BSC w leczeniu chorych:

- dorosłych oraz dzieci w wieku 2 lat i powyżej z potwierdzoną wrodzoną uogólnioną lipodystrofią (LD) (ang. *Berardinelli-Seip syndrome*) lub nabytą uogólnioną LD (ang. *Lawrence syndrome*),
- dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat, z potwierdzoną rodzinną LD częściową lub nabytą LD częściową (ang. *Barraquer-Simons syndrome*), u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej.

Zespoły lipodystrofii są rzadkimi, dziedzicznymi lub nabytymi zaburzeniami, które mogą zagrażać życiu. Chorzy z lipodystrofią cierpią na liczne powikłania metaboliczne, które mogą prowadzić do nefropatii cukrzycowej i retinopatii, ostrego zapalenia trzustki (z powodu skrajnej hipertrójglicerydemii i chylomikronemii), marskości wątroby i przedwczesnych chorób układu

krążenia. Stosowanie metreleptyny wpływa na poprawę przeżycia chorych, czego dowodzą wyniki *Analizy klinicznej*.

W analizie wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. w której jako miarę efektu zdrowotnego przyjęto lata życia skorygowane o jakość (QALY). Dodatkowo wykonano analizę kosztów-efektywności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), w której miarą efektu zdrowotnego przyjęto lata życia.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model symulacyjny, składający się z sześciu pod-modeli Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej* oraz na materiałach dostarczonych przez Wnioskodawcę (opublikowanych również w literaturze). Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych, Statystyk NFZ,* danych literaturowych *Rekomendacji Prezesa AOTMiT 2025* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu metreleptyną zamiast BSC jest wyższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Zastosowanie MET zamiast BSC jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. Wykazano ponadto, że całkowity koszt terapii metreleptyną jest wyższy niż koszt terapii BSC, co wynika z różnic w kosztach jednostkowych.

W 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).

[redacted]

Zbliżone wnioskowanie dotyczy analizy wrażliwości w pozostałych perspektywach.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie, wagę problemu zdrowotnego, brak alternatywnej skutecznej terapii oraz udowodnioną skuteczność leczenia metreleptyną, jej finansowanie u chorych z lipodystrofią przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego.

15. 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 16.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje *NICE HST14* oraz CADTH 2024.

W publikacji *NICE HST14,* która uwzględnia pozytywną rekomendacją finansową wydaną przez NICE dla metreleptyny, opisano wykonany *de novo* model symulujący progresję choroby na poziomie indywidualnego pacjenta. Model składa się z sześciu pod-modeli Markowa. Model, który posłużył do złożenia wniosku w NICE stanowi ten sam model, który zaadaptowano w niniejszej analizie. Charakteryzuje się więc tą samą strukturą, wykorzystanymi źródłami dla jakości życia chorych oraz prawdopodobieństw przejść. W niniejszym modelowaniu dostosowano koszty oraz zasoby do aktualnej praktyki klinicznej oraz zróżnicowano kryteria oceny skuteczności na podstawie oceny zaproponowanego projektu programu lekowego przez polskich ekspertów klinicznych. Wyniki analizy ekonomicznej dla

metreleptyny, przedstawione w publikacji *NICE HST14*, zostały zaprezentowane w trzech wariantach. Pierwszy z nich to wariant prezentujący wyniki modelowania z pierwotnej submisji. Drugi zestaw wyników obrazuje podstawowy scenariusz grupy ds. przeglądu dowodów (ERG) wykonany po przeprowadzonej walidacji oraz weryfikacji modelu. Trzeci zestaw wyników prezentuje wyniki modelu przy preferowanych przez Komisje założeniach, które uwzględniają zarówno scenariusze Wnioskodawcy jak i ERG. Wśród nich znajduje się:

- wykorzystanie oszacowania bezpośrednio uzyskanego z *Delphi Panel 2020* w celu dostosowania prawdopodobieństw przejścia w modelu wątroby (zamiast scenariusza bazującego na zmianach w poziomie enzymów wątrobowych);
- powrót HbA1c do poziomu wyjściowego po zaprzestaniu leczenia;
- utrzymanie korzystnego wpływu na wątrobę przez 1 rok po odstawieniu leczenia metreleptyną;
- nieuwzględnienie założeń dotyczących zakładanego utrzymania przez cały okres życia korzyści z leczenia i korzyści dla opiekuna po odstawieniu metreleptyny, na poziomie 50%;
- skorygowanie liczby opiekunów do 1,67.

W tabeli poniżej znajduje się zestawienie wyników zaprezentowanych w pozytywnych rekomendacjach finansowych dla metreleptyny [NICE HST14, CADTH 2024].

Tabela 76.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Analizowany zestaw wyników	Populacja	Współczynnik kosztów-efektywności [PLN/QALY*]
NICE HST14	Wariant podstawowy (analiza Wnioskodawcy)	Lipodystrofia	316 389,42
		Lipodystrofia uogólniona	240 120,00
		Lipodystrofia częściowa	425 868,48
	Podstawowy scenariusz ERG	Lipodystrofia	576 601,20
		Lipodystrofia uogólniona	483 335,46
		Lipodystrofia częściowa	680 343,48
	Scenariusz Komisji oceniającej przy uwzględnieniu scenariuszy Wnioskodawcy i ERG	Lipodystrofia	565 153,74
		Lipodystrofia uogólniona	456 984,90
		Lipodystrofia częściowa	697 423,32
CADTH 2024	Analiza podstawowa	Lipodystrofia	$5,308,188 (incremental costs: $6,895,438; incremental QALYs: 1.30)

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut: 1 GBP = 5,2 PLN

Znaczące różnice pomiędzy wynikami przedstawionymi w NICE HST14 a wynikami niniejszej analizy łączą się z dużym prawdopodobieństwem z wyborem wariantów dla modelowania utrzymywania się korzyści z leczenia metreleptyną (m. in. dotyczące wpływu na stan wątroby, naliczania użyteczności dla opiekunów oraz chorych po leczeniu), jak również z wyborem parametrów oceny skuteczności, które w przypadku niniejszej analizy są mniej restrykcyjne niż te z *NICE HST14*. Przy czym uwzględnione parametry niniejszej analizy, w celu umożliwienia potencjalnego leczenia dla jak największej liczby chorych, oparte zostały na *ChPL Myalepta*® i potwierdzone przez polskich ekspertów klinicznych w trakcie prac na projektem programu lekowego.

Leki sieroce, stosowane w chorobach ultra-rzadkich, charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach ultra-rzadkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [*Łanda 2009*]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

16. Załączniki

16.1. 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.

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

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja**: dorośli chorzy na lipodystrofię uogólnioną lub częściową;
- **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.

16.1.2. 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 77.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D OR "disability adjusted life"	84 893
#2	Lipodystrophy OR "Berardinelli-Seip syndrome" OR "Lawrence syndrome" OR "Barraquer-Simons syndrome" OR Lipodystrophies OR "Koberling-Dunnigan Syndrome" OR "Koberling Dunnigan Syndrome" OR "Dunnigan Syndrome" OR "lipid dystrophy" OR lipodystrophia OR "Berardinelli syndrome" OR "Lawrence-Seip syndrome" OR "Berardinelli Seip Syndrome" OR "Brunzell Syndrome" OR "Berardinelli-Seip Congenital" OR "Berardinelli Seip Congenital" OR "AGPAT2-Related Brunzell" OR "Congenital Lipoatrophic" OR "BSCL2-Related Brunzell" OR "Seip Syndrome" OR "Lipoatrophic Diabetes" OR "Bardet Biedl" OR "Bardet-Biedl" OR "biedl bardet" OR "biedl syndrome" OR "laurence-moon-biedl syndrome"	9 851
#3	#1 AND #2	15

Data ostatniego wyszukiwania: 18.04.2025

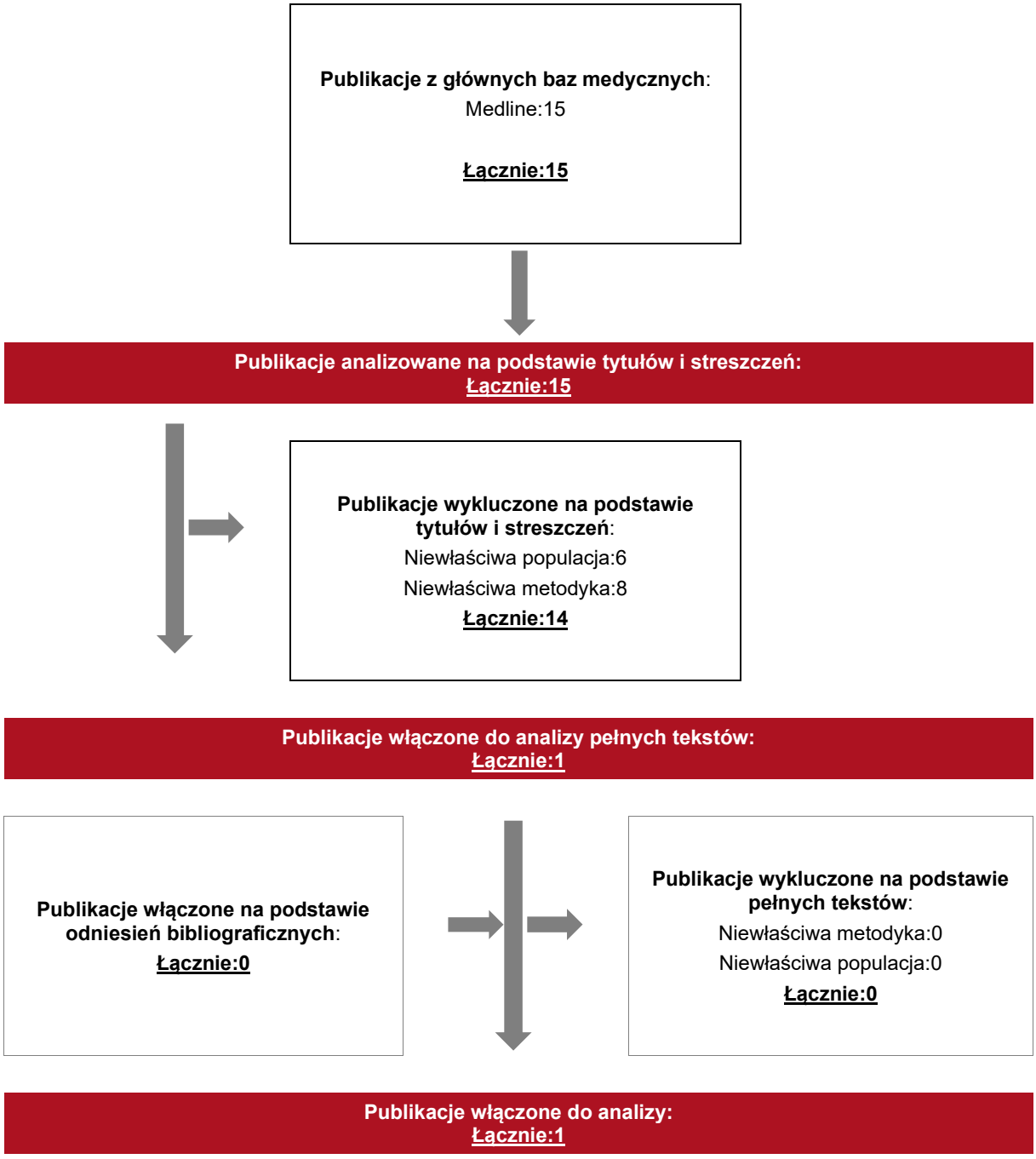
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

16.1.3. 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 16.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 15 publikacji w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 1 publikację. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych.

16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych - *Cook 2021b*.

W badaniu opisanym w publikacji *Cook 2021b* oszacowano wpływ metreleptyny na jakość życia pacjentów z lipodystrofią wykorzystując dane z kart medycznych na temat zmian atrybutów lipodystrofii u pacjentów leczonych w National Institutes of Health (NIH) oraz dane dotyczące wpływu tych atrybutów na jakość życia, wyznaczonych w ramach eksperymentu wyboru dyskretnego (ang. *discrete choice experiment, DCE*) przeprowadzonego na zdrowej populacji. W eksperymencie wzięło udział 250 respondentów ze Stanów Zjednoczonych oraz po 150 respondentów z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii. Dane uwzględnione w ramach DCE zostały zebrane w porozumieniu z ekspertami klinicznymi i obejmowały objawy uznane za potencjalne konsekwencje zespołów lipodystrofii. Informacje na temat każdego atrybutu zostały opisane w samouczku, z którym zapoznał się każdy z uczestników badania. Eksperyment polegał na wyborze przez respondenta pomiędzy dwoma hipotetycznymi profilami zdrowia, różniącymi się poziomem upośledzenia i oczekiwaną długością życia w celu określenia obniżek użyteczności związanych z różnymi cechami zespołów lipodystrofii. Ostatecznie stworzono 146 odrębnych kart wyboru z 2 hipotetycznymi scenariuszami zdrowotnymi. Karty te zostały losowo podzielone na 12 grup, a każda z grup zawierała 14 kart wyboru, z których 12 było unikalnych, a 2 z nich zostały uwzględnione we wszystkich grupach. Każdy respondent był losowo przydzielany do 1 z 12 grup i wybierał między dwoma scenariuszami dla każdej z kart. Wyznaczone obniżki użyteczności połączono

z danymi dotyczącymi rozpowszechnienia cech przed i po roku leczenia metreleptyną, aby ocenić konsekwencje dla jakości życia oraz wpływ metreleptyny na lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Wyniki pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia chorych podsumowano w poniższych tabelach.

Tabela 78.
Wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych

Autor badania i rok produkcji	Rodzaj lipodystrofii	Wartość jakości życia podczas leczenia BSC	Wartość jakości życia po leczeniu metreleptyną	Zmiana jakości życia
Cook 2021b	Lipodystrofia uogólniona	0,466	0,779	0,313
	Lipodystrofia częściowa	0,624	0,741	0,117

Tabela 79.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Rodzaj lipodystrofii	Atrybut choroby	Zmiana jakości życia
Cook 2021b	Lipodystrofia uogólniona	Zakłócenie funkcji rozrodczych kobiet	0,005
		Stężenie HbA1c większe niż 6,5% i mniejsze równe 8%	-0,001
		Stężenie HbA1c większe niż 8%	0,038
		Nieprawidłowości serca	-0,004
		Hiperfagia	0,050
		Upośledzony wygląd fizyczny	0,030
		Nieprawidłowości nerek	0,014
		Nieprawidłowości wątroby	0,038
		Zapalenie trzustki	0,018
		Powolny postęp uszkodzenia narządów	0,001
		Szybki postęp uszkodzenia narządów	0,039
		Stężenie trójglicerydów większe niż 200 mg/dl i mniejsze równe 500 mg/dl	0,001
		Stężenie trójglicerydów większe niż 500 mg/dl	0,009
		Niezdolność do pracy/uczęszczania do szkoły	0,076
	Lipodystrofia częściowa	Zakłócenie funkcji rozrodczych kobiet	0,003

Autor badania i rok publikacji	Rodzaj lipodystrofii	Atrybut choroby	Zmiana jakości życia
		Stężenie HbA1c większe niż 6,5% i mniejsze równe 8%	-0,003
		Stężenie HbA1c większe niż 8%	0,015
		Nieprawidłowości serca	-0,007
		Hiperfagia	0,044
		Upośledzony wygląd fizyczny	0,015
		Nieprawidłowości nerek	-0,003
		Nieprawidłowości wątroby	0,009
		Zapalenie trzustki	0,030
		Powolny postęp uszkodzenia narządów	-0,017
		Szybki postęp uszkodzenia narządów	0,006
		Stężenie trójglicerydów większe niż 200 mg/dl i mniejsze równe 500 mg/dl	<0,001
		Stężenie trójglicerydów większe niż 500 mg/dl	0,004
		Niezdolność do pracy/uczęszczania do szkoły	0,019

16.2. 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.

16.2.1. 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:

- **interwencja**: metreleptyna;

- **metodyka**: analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

16.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 80.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 938 727	110 451
#2	Myalepta OR metreleptin OR Myalept OR methionylleptin OR metHuLeptin OR "methionyl human leptin" OR "methionyl recombinant leptin"	309	58
#3	#1 AND #2	10	0

Data ostatniego wyszukiwania: 18.04.2025

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

Tabela 81.
Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Myalepta	1

Data ostatniego wyszukiwania: 18.04.2025

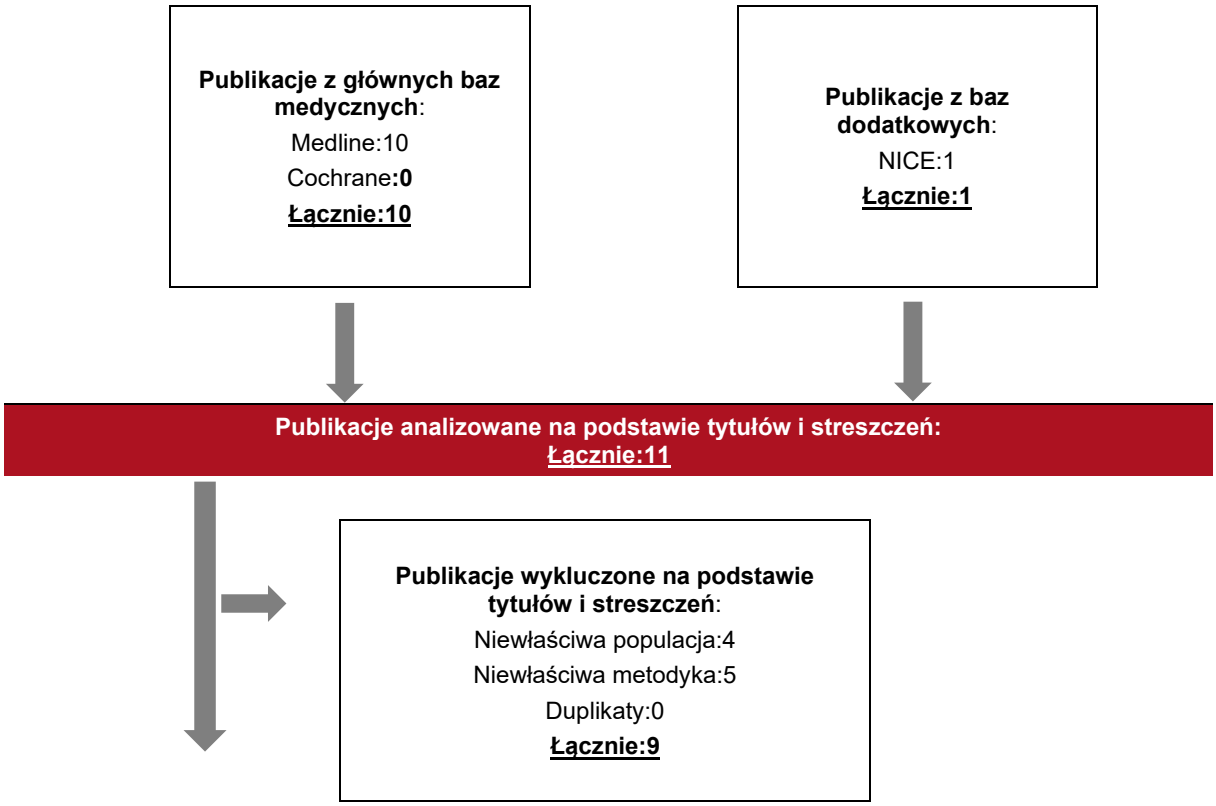
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

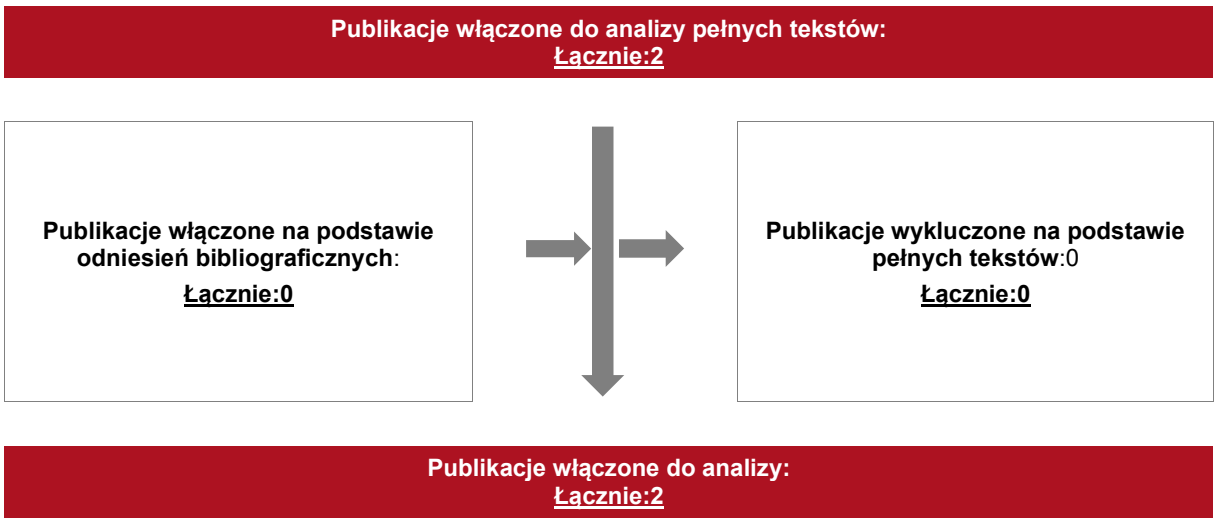
16.2.3. Selekcja badań

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 16.2.1.

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

Rysunek 17.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą





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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 11 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 10 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

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

16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono dwie analizy ekonomiczne, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania metreleptyny w leczeniu wrodzonej lub nabytej uogólnionej lipodystrofii u dorosłych chorych i dzieci powyżej 2 lat albo potwierdzonej rodzinnej lub nabytej częściowej LD u dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat, u których standardowe leki nie zapewniły osiągnięcia odpowiedniej kontroli metabolicznej.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 15.).

16.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej

16.3.1. 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:** populacja generalna w Polsce;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia w populacji generalnej.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przykładowo badania, w których dokonano oceny jakości życia wynikającej z konkretnej choroby;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacji w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

16.3.2. 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 82.
Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	114 739
#2	Poland or Polish	482 365
#3	general population	710 622

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#4	#1 AND #2 AND #3	118

Ostatnie wyszukiwanie: 28.04.2025

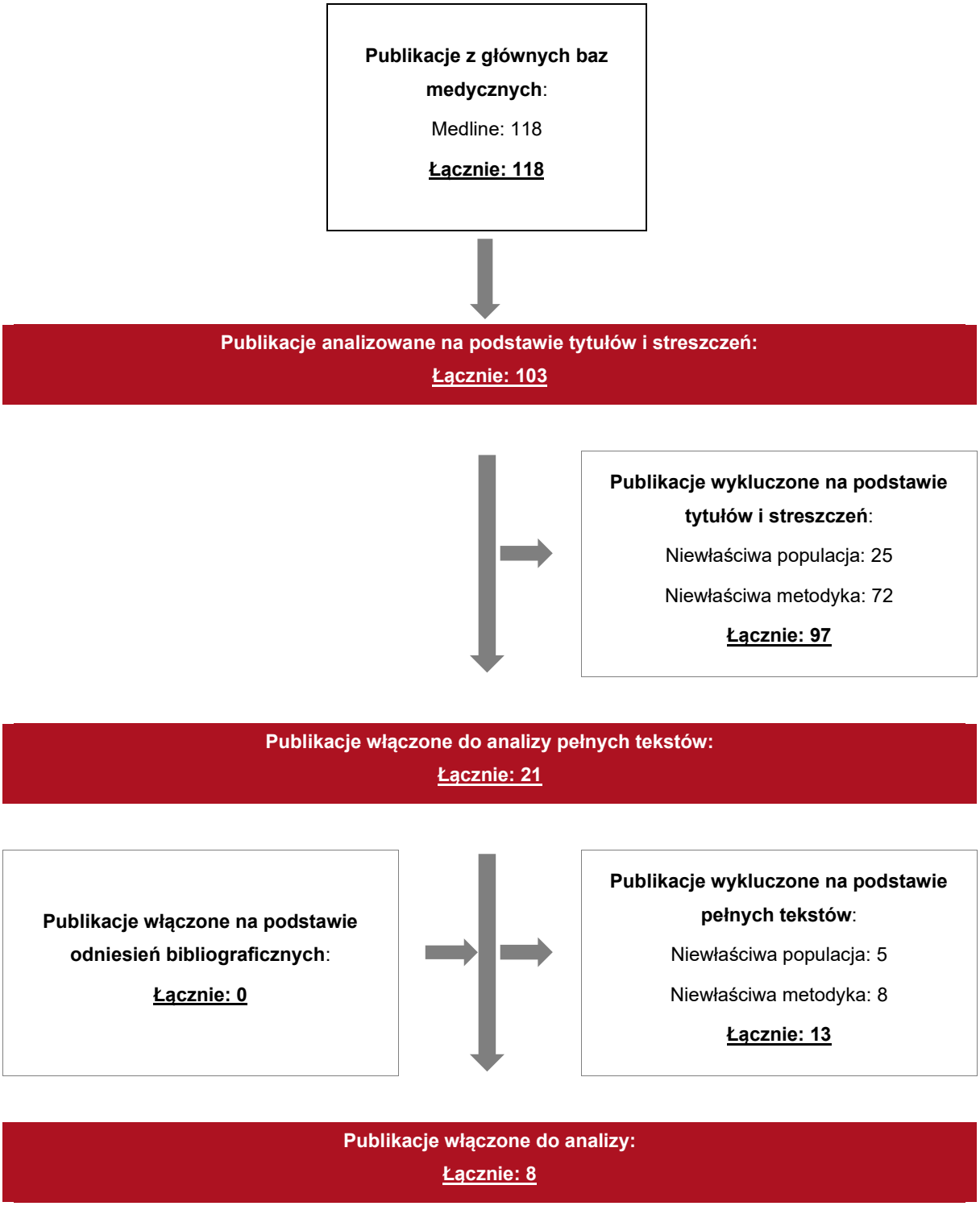
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości populacji generalnej.

16.3.3. 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, przedstawionym poniżej.

Rysunek 18
Digram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 103 publikacji w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 8 publikacji do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

- *Golicki 2010;*
- *Golicki 2015a;*
- *Golicki 2015b,*
- *Golicki 2017*;
- *Zrubka 2019;*
- *Młyńczak 2021;*
- *Golicki 2021;*
- *Jankowska 2021.*

16.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

W publikacji *Golicki 2010* zostało opisane badanie przeprowadzone w 2008 roku na małej grupie populacji w Polsce, aby ocenić jakość życia w zależności od grupy wiekowej dla populacji ogólnej w kraju. W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Tabela 83.
Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2010*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu	Procentowy udział w badaniu
Golicki 2010	EQ-5D	18-24	0,941		14,6%
		25-34	0,939		22,4%

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu	Procentowy udział w badaniu
		35-44	0,929	317 (167 kobiet i 150 mężczyzn)	17,9%
		45-54	0,900		19,5%
		55-64	0,894		16,7%
		65-74	0,798		8,9%

Celem badania *Golicki 2015a* było opracowanie norm populacyjnych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 941 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, typu i wielkości miejsca zamieszkania, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 84.
Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015a*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
Golicki 2015a	EQ-5D-3L	18-24	0,968	±0,003	456
		25-34	0,962	±0,003	613
		35-44	0,943	±0,003	647
		45-54	0,903	±0,006	610
		55-64	0,861	±0,006	794
		65-74	0,815	±0,009	523
		75≥	0,730	±0,014	298

Celem badania *Golicki 2015b* było porównanie jakości życia polskich pacjentów z cukrzycą typu drugiego oraz dobranej próby z populacji ogólnej w Polsce. W badaniu wzięło udział 274 chorych na cukrzycę typu drugiego oraz 214 osób reprezentujących populację ogólną. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D określono średnie wartości jakości życia oddzielnie dla obu grup.

Tabela 85.
Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015b*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
Golicki 2015b	EQ-5D	32-44	0,935	214

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
		45-54	0,900	
		55-64	0,894	
		65≥	0,798	

W badaniu *Golicki 2017* opracowanie normy populacyjne za pomocą kwestionariusz EQ-5D-5L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 963 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 86.
Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2017*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
Golicki 2017	EQ-5D-5L	18-24	0,963	±0,003	456
		25-34	0,953	±0,003	617
		35-44	0,938	±0,003	654
		45-54	0,898	±0,006	612
		55-64	0,856	±0,005	797
		65-74	0,813	±0,008	525
		75≥	0,723	±0,011	302

W badaniu *Zrubka 2019* wykorzystane zostały dane dotyczącej jakości życia dla Węgier, Polski oraz Słowenii. Dane dla Polski zaczerpnięte zostały z publikacji *Golicki 2015.* Ze względu na znaczy wpływ edukacji na kształtowanie się wartości EQ-5D-3L konieczna była kalibracja próby pod względem poziomu edukacji, płci oraz wieku. Ze względu na różnice pomiędzy krajami w zakresie wpływu tych czynników na wynik EQ-5D-3L, w publikacji założono jeden wspólny współczynnik kalibrujący dla 11 krajów środkowej i centralnej Europy. Na tej podstawie oszacowano wartości jakości życia dla ogólnej populacji Polski zależne od wieku oraz płci.

Tabela 87.
Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Zrubka 2019*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia kobiet	Wartość jakości życia mężczyzn	Liczebność próby w populacji
Zrubka 2019	TTO	18-24	0,950	0,953	3 941 (2 095 kobiet i 1 846 mężczyzn)
		25-34	0,940	0,950	
		35-44	0,927	0,924	
		45-54	0,876	0,891	
		55-64	0,855	0,858	
		65-74	0,805	0,843	
		75≥	0,731	0,781	

W badaniu *Młyńczak 2021* porównano własności psychometrycznych kwestionariusza EQ-5D-5L z wersją EQ-5D-3L i EQ-VAS na podstawie badania przeprowadzonego na próbie reprezentującej ogólną populację Polski. W tym celu między innymi wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Od marca do czerwca 2014 roku przebadano 3 978 osób w wieku od 18 do 87 lat.

Tabela 88.
Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Młyńczak 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
Młyńczak 2021	EQ-5D-3L	18-29	0,967	765
		30-39	0,952	642
		40-49	0,931	611
		50-59	0,881	701
		60-60	0,836	758
		70≥	0,761	501
	EQ-5D-5L	18-29	0,981	765
		30-39	0,971	642
		40-49	0,938	611
		50-59	0,899	701
		60-60	0,869	758
		70≥	0,832	501

W badaniu *Golicki 2021* zaktualizowano normy z 2017 r. dla wskaźnika EQ-5D-5L dla ogólnej populacji Polski. Posłużono się metodami bezpośrednimi takimi jak badaniem wyboru

warunkowego (DCE, ang. *discrete choice experiment*), lub metody handlowania czasem TTO (ang. *time trade-off*) a także wyznaczono średnie wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Normy populacyjne oszacowano na podstawie danych od 3 963 respondentów z przedziałem wiekowym 18-87 lat.

Tabela 89.
Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
Golicki 2021	EQ-5D-5L	Wszyscy respondenci	18-24	0,983	456
			25-34	0,975	617
			35-44	0,967	654
			45-54	0,935	612
			55-64	0,900	797
			65-74	0,860	525
			75≥	0,760	302
Golicki 2021	EQ-5D-5L	Mężczyźni	18-24	0,985	238
			25-34	0,978	311
			35-44	0,969	302
			45-54	0,947	295
			55-64	0,890	379
			65-74	0,880	228
			75≥	0,780	100
Golicki 2021	EQ-5D-5L	Kobiety	18-24	0,981	218
			25-34	0,973	306
			35-44	0,966	352
			45-54	0,924	317
			55-64	0,908	418
			65-74	0,845	297
			75≥	0,749	202

W publikacji *Jankowska 2021* przedstawiono wyniki jakości życia wśród chorych na cukrzycę w Polsce w porównaniu z ogólną populacją Polski, za pomocą kwestionariusza EQ-5L. Spośród 2 973 zgłoszonych osób, 255 to osoby z cukrzycą. Zatem wyniki jakości życia populacji generalnej oszacowano dla 2 715 respondentów. Tabela 90 przedstawia dokładne wyniki z podziałem na grupy wieku.

Tabela 90.
Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Jankowska 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wieku	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
Jankowska 2021	EQ-5D-5L	18-49	0,971	0,967-0,975	2 718
		50-64	0,915	0,905-0,925	
		65≥	0,822	0,825-0,858	

16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Myalepta® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („… w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny") dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Nazwa Myalepta® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Myalepta® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją metreleptyny może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Myalepta® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 91.
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 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10- 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.2.
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 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
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 9.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*, analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników 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, 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 8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
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 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 8.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 8.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	NIE
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 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*	TAK

16.6. Wyniki badania kwestionariuszowego

[redacted]

Tabela 92.

[redacted]

Tabela 93.

[redacted]

17. Spis tabel

Tabela 1. Parametry oraz punkty końcowe wykorzystane w modelowaniu niniejszej analizy 22

Tabela 2. Charakterystyka chorych uwzględniona w modelowaniu....34

Tabela 3 Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych 35

Tabela 4 Prawdopodobieństwa przejść między stanami w rozważanych pod-modelach 37

Tabela 5. Użyteczności wykorzystane w niniejszym modelowaniu 50

Tabela 6. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne 55

Tabela 7. Wycena punktów uwzględnionych w analizie świadczeń na podstawie *Informatora o umowach NFZ* 55

Tabela 8. Dawkowanie metreleptyny uwzględnione w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* 58

Tabela 9. [redacted] 58

Tabela 10. Ceny uwzględnionych w analizie prezentacji leku (PLN)....60

Tabela 11. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)....61

Tabela 12. Charakterystyka kosztowa podstawy limitu w grupie limitowej 219.2 (PLN) 63

Tabela 13. Koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy we krwi (PLN) 63

Tabela 14. Charakterystyka kosztowa podstawy limitu w grupie limitowej 251.0 (PLN) 65

Tabela 15. Koszty stosowania flozyn (PLN)....65

Tabela 16. Koszt lizynoprylu oraz enalaprylu stosowanych w ramach leczenia wspomagającego znajdujących się w *Wykazie leków refundowanych* 66

Tabela 17. Prezentacje substancji stosowanych w ramach leczenia wspomagającego nieznajdujących się w *Wykazie leków refundowanych* 66

Tabela 18. Populacja chorych zakwalifikowanych do korzystania z bezpłatnych leków z listy D1 oraz D2 z *Wykazu leków refundowanych* 67

Tabela 19. Koszty leczenia wspomagającego w perspektywie płatnika publicznego przed leczeniem metreleptyną 67

Tabela 20. Koszty leczenia wspomagającego w perspektywie wspólnej przed leczeniem metreleptyną 68

Tabela 21. Odsetki chorych korzystających z podanych substancji podczas leczenia wspomagającego 68

Tabela 22. [redacted] 69

Tabela 23. Roczny koszt leczenia wspomagającego jednego pacjenta uwzględniony w analizie podstawowej 69

Tabela 24. Roczny koszt leczenia wspomagającego jednego pacjenta w perspektywie płatnika publicznego uwzględniony w analizie wrażliwości 70

Tabela 25. [redacted] 71

Tabela 26. [redacted] 71

Tabela 27. Roczny koszt stosowania wspomagającego na pacjenta podczas stosowania metreleptyny, uwzględniony w analizie podstawowej 72

Tabela 28. Roczny koszt stosowania leczenia wspomagającego na pacjenta podczas stosowania metreleptyny, uwzględniony w analizie wrażliwości 72

Tabela 29. Diagnostyka wykonywana w ramach programu, w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej 74

Tabela 30. Koszty monitorowania oraz diagnostyki dla komparatora oraz po zakończeniu leczenia metreleptyną w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej 75

Tabela 31. Wycena świadczeń dla leczenia dławicy piersiowej w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej 76

Tabela 32. Koszty leczenia anginy wraz z czasem trwania choroby w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej 77

Tabela 33. Koszty leczenia choroby niedokrwiennej serca w perspektywie płatnika publicznego, społecznej oraz perspektywie wspólnej.....78

Tabela 34. Koszty leczenia niewydolności serca wraz z czasem trwania choroby w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie społecznej oraz perspektywie wspólnej.....79

Tabela 35. Koszty leczenia niewydolności serca wraz z czasem trwania choroby w perspektywie płatnika publicznego, społecznej oraz perspektywie wspólnej..80

Tabela 36. Koszty leczenia mikroalbuminurii 81

Tabela 37. Koszty leczenia makroalbuminurii.....81

Tabela 38. Koszty hemodializy i dializy otrzewnowej 82

Tabela 39. Koszty leczenia nerkozastępczego (dializoterapia) 82

Tabela 40. Koszty przeszczepienia nerki – wycena punktowa z Zarządzeń Prezesa NFZ....83

Tabela 41. Koszty przeszczepienia nerki uwzględniony w analizie 83

Tabela 42. Badania obserwacyjne wykonywane u chorych z marskością wątroby 85

Tabela 43. Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem wyrównanej marskości wątroby....85

Tabela 44. Koszt leczenia wyrównanej marskości wątroby (badania obserwacyjne i hospitalizacja), dla wszystkich rozpatrywanych perspektyw.....86

Tabela 45. Koszty leczenia niewyrównanej marskości wątroby 87

Tabela 46. Koszty DCC – analiza wrażliwości 87

Tabela 47. Koszty leczenia krwawienia 88

Tabela 48. Koszty związane z wykonaniem termoablacji wątroby w trybie hospitalizacji oraz embolizacji guzów wątroby – analiza podstawowa....90

Tabela 49. Koszty HCC – analiza wrażliwości 91

Tabela 50. Wyceny punktowe przeszczepienia wątroby 91

Tabela 51. Koszty przeszczepienia wątroby 91

Tabela 52. Koszty opieki potransplantacyjnej 92

Tabela 53. Koszty ostrego zapalenia trzustki – wycena punktowa z Zarządzenia Prezesa NFZ 93

Tabela 54. Koszty leczenia wczesnej retinopatii w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej 93

Tabela 55. Koszty leczenia retinopatii proliferacyjnej w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej 94

Tabela 56. Koszty leczenia obrzęku plamki w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej 95

Tabela 57. Koszty leczenia ślepoty w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej....96

Tabela 58. Koszty leczenia neuropatii w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej....96

Tabela 59. Koszty amputacji w leczeniu choroby tętnic obwodowych w neuropatii w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej oraz w perspektywie wspólnej....97

Tabela 60. Różniące koszty leczenia metreleptyną w obu porównywanych ramionach w ujęciu rocznym (PLN) we wszystkich rozważanych perspektywach 98

Tabela 61. Roczne różniące koszty stosowania leków w ramach leczenia wspomagające w obu porównywanych ramionach w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) 98

Tabela 62. Roczne koszty monitorowania oraz diagnostyki różniące porównywane technologie (PLN) w perspektywie płatnika publicznego, perspektywie społecznej i perspektywie wspólnej w analizie podstawowej.....98

Tabela 63. Koszty leczenia w stanach pod-modeli w przeliczeniu na cykl (PLN) w analizowanych perspektywach, w analizie podstawowej.....99

Tabela 64. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia 101

Tabela 65. Scenariusze oraz parametry analizy podstawowej i analizy wrażliwości 104

Tabela 66. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....108

Tabela 67. Inkrementalne wartości QALY oraz LY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, kosztów-efektywności i cena progowa leku 109

Tabela 68. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną, dla chorych na lipodystrofię (GLD + PLD).....111

Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania MET vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika społecznej 113

Tabela 70. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania dla porównania MET vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego.....118

Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania dla porównania MET vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej.....123

Tabela 72. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w symulacjach analizy podstawowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości.....129

Tabela 73. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości 130

Tabela 74. [redacted]
.....133

Tabela 75. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego 138

Tabela 76. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....152

Tabela 77. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 155

Tabela 78. Wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych 158

Tabela 79. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych.....158

Tabela 80. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....160

Tabela 81. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych 160

Tabela 82. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej 164

Tabela 83. Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2010* 167

Tabela 84. Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015a* 168

Tabela 85. Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015b* 168

Tabela 86. Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2017* 169

Tabela 87. Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Zrubka 2019*.....170

Tabela 88. Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Młyńczak 2021* 170

Tabela 89. Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2021* 171

Tabela 90. Grupy wiekowe i wartości pomiary jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Jankowska 2021* 172

Tabela 91. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....174

Tabela 92. [redacted] 177

Tabela 93. [redacted] 178

18. Spis rysunków

Rysunek 1 [redacted] 27

Rysunek 2 [redacted] 28

Rysunek 3 [redacted] 29

Rysunek 4 [redacted] 30

Rysunek 5 [redacted] 31

Rysunek 6 [redacted] 32

Rysunek 7 [redacted] 33

Rysunek 8. Schemat leczenia HCC u chorych z marskością wątroby – PTOK 2013 89

Rysunek 9. [redacted] 134

Rysunek 10. [redacted] 135

Rysunek 11. [redacted] 136

Rysunek 12. [redacted] 141

Rysunek 13. [redacted] 141

Rysunek 14. [redacted] 142

Rysunek 15. [redacted] 142

Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych 156

Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą 161

Rysunek 18 Digram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych) 166

19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Akinci 2019	Akinci B., Oral E., Neidert A., i in., *Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An international Chart Review Study*, J Clin Endocrinol Metab, November 2019, 104(11):5120-5135
Analiza ekonomiczna Maviret	*Maviret® w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym WZW C zakażonych HCV o genotypach 1-6,* Analiza ekonomiczna, HTA Consulting, Kraków 2017, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/170/AW/170_AW_OT_4331_9_MAVIRET_WZW_C_CUA_29.12.2017.pdf (data dostępu: 23.08.2026)
Analiza ekonomiczna Proursan	*Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby,* Warszawa, lipiec 2015 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/AW/101_AW_OT_4350_22_AE_Proursan_CFALD_PBC.pdf (data dostępu: 23.08.2026)
Analiza kliniczna	Dziadek K., Grąbczewska A., Furman A., i in., *Myalepta® (metreleptyna) wskazana do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią. Analiza kliniczna*, MAHTA 2026
Analiza problemu decyzyjnego	Dziadek K., Grąbczewska A., Furman A., i in., *Myalepta® (metreleptyna) wskazana do stosowania jako dodatek do diety w ramach terapii zastępczej w leczeniu powikłań wynikających z niedoboru leptyny u chorych z uogólnioną lub częściową lipodystrofią.. Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2026
Badanie kliniczne dla metreleptyny	Aegerion Pharmaceuticals Ltd. Clinical study report: Protocol 991265 AND 20010769 Metreleptin Long Term Efficacy and Safety of Leptin Replacement in the Treatment of Patients with Lipodystrophy. 2016.
Beaudet 2014	Beaudet A., Clegg J., Thuresson P-O., i in., *Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes,* Value in Health, June 2014; 17(4):462-70
Bebu 2020	Bebu I., Schade D., Brafett B., i in., *Risk Factors for First and Subsequent CVD Events in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study,* Diabetes Care, January 2020
Brown 2016	Brown R.J., Araujo-Vilar D., Cheung P.T., i in., *The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A multi-society practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(12):4500–11.
Brown 2018	Brown J.R., Oral E.A., Cochran E., i in., *Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy*, Endocrine. 2018; 60(3):479-489.
CADTH 2024	CADTH Reimbursement Recommendation, Metreleptin (Myalepta) Canadian Journal of Health Technologies, May 2024, Volume 4, Issue 5
Cardenas 2005	Cardenas A., Gines P., *Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation,* Journal of Hepatology 42(2005) S124-2133
[redacted]	[redacted]
Choroba niedokrwienna serca 2019	Pacjenci pod szczególnym nadzorem ZLO: Choroba niedokrwienna serca. Zespół Lecznictwa Otwartego. 2019. Strona internetowa: https://zlo-jaworzno.pl/pacjenci-pod-szczegolnym-nadzorem-zlo-choroba-niedokrwienna-serca/ (data dostępu: 23.12.2024)
ChPL Enarenal®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enarenal®

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Formetic 500®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Formetic 500®
ChPL Fortiga®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Fortiga®
ChPL Glibetic®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Glibetic®
ChPL Grofibrat S®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Grofibrat S®
ChPL Humulin M3®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humulin M3®
ChPL LisiHEXAL®	Charakterystyka Produktu Leczniczego LisiHEXAL®
ChPL Myalepta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myalepta®
ChPL Pioglitazone Bioton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pioglitazone Bioton®
ChPL Polhumin N®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polhumin N®
ChPL Ridlip®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ridlip®
Clarke 2002	Clarke P., Gray A. and Holman R., *Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62),* Medical Decision Making, 2002 Aug;22(4):340-9
Cook 2021a	Cook K., Ali O., Akinci B., i in., *Effect of Leptin Therapy on Survival in Generalized and Partial Lipodystrophy: A Matched Cohort Analysis*, J. Clin. Endocinol Metab/ 2021, . 106(8):e2953-e2967
Cook 2021b	Cook K., Adamski K., Gomes A. i in., *Effects of Metreleptin on Patient Outcomes and Quality of Life in Generalized and Partial Lipodystrophy,* Journal of the Endocrine Society, 2021, Vol.5, No.4, 1-16
Czyżewski 2014	Czyżewski Ł., Sańko-Resmer J., Wyzgał J., Kurowski A., *Assessment of health related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis,* Ann Transplant 2014; Nov 9; 19:576-85
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dart 2012	Dart A., Sellers E., Martens P., i in., *High Burden of Kidney Disease in Youth-Onset Type 2 Diabetes,* Diabetes Care 35:1265-1271, 2012
[redacted]	[redacted]
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*, PLoS Med 2009, 6 (7)
Drummond 2003	Drummond M., *Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia*, Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Eastman 1997	Eastman R., Javitt J., Herman W., i in., *Model of Complications of NIDDM. I Model construction and assumptions,* Diabetes Care, Volume 20, Number 5, May 1997
EMA 2018	European Medicines Agency, Assessment report Myalepta®, 2018
Golicki 2010	Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., *Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study, Pol Arch Med. Wewn. 2010l 120 (7-8): 276-281*
Golicki 2015a	Golicki D. i Niewada M., *General population reference value for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland,* Pol Arch Med Wewn. 1015; 125 (1-2): 18-26
Golicki 2015b	Golicki D., Dudzińska M., Zwolak A. i Tarach J., *Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes in Poland – Camparison with the General Population Using the EQ-5D Questionnaire,* Adv Clin Exp Med 2015, 14, 1, 139-146

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Golicki 2017	Golicki D. i Niewada M., *EQ-5D-5L Polish population norms,* Arch Med. Sci 2017; 13, 1:191-200
Golicki 2021	Golicki D., *General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set,* POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE 2021; 131 (5)
Gupta 2016	Gupta N., Asi N., Farah W., i in., *Clinical features and management of non-HIV related lipodystrophy in children: a systematic review*, J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(2):363-74
Hossain 2009	Hossain N., Afendy A., Stepanova M., i in., *Independent Predictors of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease,* Clinical Gastroenterology and Hepatology 2009; 7:1224-1229
Jankowska 2021	Jankowska A, Golicki D., *EQ-5D-5L-based quality of life normative data for patients with self-reported diabetes in Poland*. PLoS ONE 16(9): e0257998
Janseen 2018	Janssen M., Szende A., Cabases J., i in., *Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countires,* The European Journal of Health Economics, 2016;20(2):205-16
KDIGO 2012	Drabczyk R., *Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. Wytyczne KDIGO 2012 (cz. I i cz.II),* Medycyna Praktyczna 2012, https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/89603,postepowanie-w-przewleklej-chorobie-nerek-wytyczne-kdigo-2012-cz-i (data dostępu: 23.08.2026)
Kind 1998	Kind P., Dolan P., Gudex C. and Williams A., *Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey,* BMJ. March 1998, 7;316(7133):736-41
Krzakowski 2009	Krzakowski M., Zieniewicz K., Habior A. i in., *Rak wątrobowokomórkowy – rozpoznanie i leczenie,* Onkol. Prak. Klin. 2009; 5; 4: 125-140
Lee 2005	Lee A., Morgan C., Conway P. and Currie C., *Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure,* Current Medical Research and Opinion, October 2005;21(11):1777-83
Łanda 2009	Łanda K., *Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Małgorzewicz 2012	Małgorzewicz S., Czajka B., Kuczkan M., i in., *Niedożywienie białkowo-kaloryczne – rozpoznawanie i monitorowanie,* Forum Nefrologiczne 2013, 6(2): 77-83
Medycyna Praktyczna	Preparaty zawierające pioglitazon zawarte na stronie mp.pl, https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=5022 (data dostępu: 23.08.2026)
Młyńczak 2021	Młyńczak K. i Golicki D., *Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland*, Quality of Life Research (2021) 30:817-829
MP Przewlekła choroba nerek	Myśliwiec M., Drabczyk R., Grenda R., *Przewlekła niewydolność nerek,* Medycyna Praktyczna, 2015, https://www.mp.pl/pacjent/nefrologia/choroby/chorobyudoroslych/51919,przewlekla-niewydolnosc-nerek (data dostępu: 23.08.2026)
Myśliwiec 2011	Myśliwiec M., Rutkowski B., Wańkowicz Z., Durlik M., *Ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek.* W: Choroby wewnętrzne, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1353-1378
NICE HST14	National Institute for Health and Clinical Excellence, *Metreleptin for treating lipodystrophy,* NICE guidance HST14, February 2021
NICE NG17	National Institute for Health and Clinical Excellence, *Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management*, NICE guidance NG17, August 2015

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE NG49	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management [Internet]*. NICE; 2016 Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng49/evidence
NICE TA288	National Institute for Health and Clinical Excellence, *Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes,* NICE guidance TA288, 2016, https://www.nice.org.uk/guidance/ta288
NICE TA336	National Institute for Health and Clinical Excellence, *Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes,* NICE guidance TA336, March 2015
NICE TA358	National Institute for Health and Clinical Excellence, *Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease,* NICE guidance TA358, October 2015
NICE TA390	National Institute for Health and Care Excellence, *Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin as monotherapies or treating type 2 diabetes,* NICE guidance TA390, May 2016
NICE TA597	National Institute for Health and Clinical Excellence, *Dapagliflozin with insulin for treating type 1 diabetes,* NICE guidance TA597, August 2019, ttps://www.nice.org.uk/guidance/ta597/history
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021-2023
Oral 2019	Oral E.A., Gorden P., Cochran E., i in., *Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy*. Endocrine. 2019; 64(3):500-511
Orlewska 1999	Orlewska E., *Podstawy farmakoekonomiki*, Warszawa 1999, str. 180-192
Peasgood 2016	Peasgood T., Brennan A., Mansell P., i in., *The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes,* Medical Decision Making, November 2016; 38(8):1020-33
Poradnik po zawale 2018	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białej Podlaskiej, *Moje drugie życie, poradnik dla pacjentów po zawale mięśnia sercowego*, Biała Podlaska 2018 r.
Postępowanie u chorych z cukrzycą	*Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2021 — Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*, Diabetologia praktyczna, tom 7, nr 1, 2021
Program lekowy leczenia lipodystrofii	Projekt Programu lekowego „Leczenie lipodystrofii" (ICD-10 E88.1)
PTOK 2013	Redakcja Potemski P., Polkowski W., *Nowotwory układu pokarmowego Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej,* 2015
Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2025	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2025; 2025_01_13_BP_Rekomendacja_nr_4_2025 cholestyramina BIP.pdf
Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego	Małkowski P., Rekomendacje PTH dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) w oparciu o standardy American Association of the Study of the Liver Diseases (AASLD) oraz European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2005 roku z modyfikacjami z roku 2008
Retinopatia cukrzycowa leczenie	Strona internetowa: https://apteline.pl/artykuly/retinopatia-cukrzycowa-objawy-leczenie-laseroterapia (data dostępu 23.08.2026)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Robson 2008	Robson J., *Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease,* Heart 2008;94:1331-1332.
Rocznik GUS 2025	GUS https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2025,3,19.html
Rodriuquez 2015	Rodriguez A.J., Mastronardi C.A., Paz-Filho G.J. *New advances in the treatment of generalized lipodystrophy: Role of metreleptin*. Ther Clin Risk Manage. 2015;11:1391–400.
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
Smith 2019	Smith L., Atherly A., Campbell J., i in., *Cost-effectiveness of a statewide public health intervention to reduce cardiovascular disease risk,* BMC Public Health (2019) 19:1234
Song 2015	Song S., *Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population,* BMJ Open Diabetes Research and Care 2015;2:e000044.
Stratton 2000	Stratton I., Adler A., Neil A., i in., *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospectiv observational study,* BMJ 2000;321:405-12
Thokala 2014	Thokala P., Kruger J., Brennan A., i in., *Assessing the cost-effectiveness of type 1 diabetes interventions: the Sheffield type 1 diabetes policy model.* Diabet Met. 2014 2014 Apr;31(4):477-86.
Umowy NFZ	Informator o umowach NFZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 23.08.2026)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Wawrzynowicz-Syczewska 2014	Wawrzynowicz-Syczewska M., *Marskość wątroby,* Wrzesień 2014 https://www.mp.pl/pacjent/gastrologia/choroby/watroba/50969,marskosc-watroby (data dostępu: 23.04.2025)
Westwood 2018	Westwood M., Büyükkaramikli N., Corro Ramos I. i in., *Metreleptin for treating lipodystrophy,* Kleijnen Systematic Reviews Ltd. In collaboration with Erasmus University Rotterdam and Maastricht University, 2018

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Wróbel 2008	Wróbel P., *Prof. Wojciech Rowiński, konsultant krajowy w dziedzinie transplantologii: Nie bójmy się mówić o przeszczepach,* Rynek Zdrowia, 21 sierpnia 2008 https://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Prof-Wojciech-Rowinski-konsultant-krajowy-w-dziedzinie-transplantologii-Nie-bojmy-sie-mowic-o-przeszczepach,1130,8.html (data dostępu: 23.04.2026)
Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	*Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych*, Główny Urząd Statystyczny, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/ (data dostępu: 22.08.2026)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych*, Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 77/2026/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 lipca 2026 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 46/2026/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne z późn. zmianami (w zakresie załącznika 1w) Zarządzenie nr 74/2026/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 lipca 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne z późn. zmianami
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 75/2026/DGL Prezesa NFZ z dnia 23 lipca 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe z późn. zmianami
Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 23/2026/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 lutego 2026 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Zrubka 2019	Zrubka Z., Golicki D., Prevolnik-Rupel V. i in., *Towards a Central-Eastern European EQ-5D-3L population norm: comparing data from Hungarian, Polish and Slovenian population studies,* The European Journal of Health Economics (2019) 20(Suupl 1):S141-S154