

Produkt leczniczy Cerdelga  
(eliglustat) w długotrwałym  
leczeniu dorosłych pacjentów  
z chorobą Gauchera typu 1  
ze słabym, średnim lub szybkim  
metabolizmem z udziałem  
izoenzymu CYP2D6 – analiza  
ekonomiczna

Institut Arcana  
Ul. Plk. S. Dąbka 8  
30-732 Kraków  
Tel/Fax: +48 12 26 36 038  
www.inar.pl



## SPIS TREŚCI

|   |          |
|---|----------|
| [REDAKTOR]  | 4        |
| INDEKS SKRÓTÓW  | 5        |
| STRESZCZENIE  | 6        |
| <b>1. ANALIZA EKONOMICZNA</b>   | <b>9</b> |
| 1.1. METODYKA   | 9        |
| 1.1.1. Cel analizy  | 9        |
| 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego   | 9        |
| 1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej   | 10       |
| 1.1.4. Perspektywa  | 10       |
| 1.1.5. Horyzont czasowy   | 11       |
| 1.1.6. Dyskontowanie  | 11       |
| 1.1.7. Technika analityczna   | 11       |
| 1.2. MODEL DECYZYJNY  | 12       |
| 1.2.1. Opis modelu  | 12       |
| 1.2.2. Główne założenia modelu  | 16       |
| 1.2.3. Walidacja modelu   | 16       |
| 1.3. PARAMETRY MODELU   | 17       |
| 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu   | 17       |
| 1.3.2. Wyjściowy rozkład pacjentów w stanach zdrowotnych modelu   | 18       |
| 1.3.3. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami modelu   | 18       |
| 1.3.3.1. Krótkoterminowe prawdopodobieństwa przejść (cykl nr 1)   | 18       |
| 1.3.3.2. Długoterminowe prawdopodobieństwa przejść (cykl nr 2+)   | 19       |
| 1.3.4. Przerwanie leczenia prowadzące do zmiany terapii   | 19       |
| 1.3.5. Zdarzenia niepożądane  | 20       |
| 1.3.6. Śmiertelność   | 20       |
| 1.3.7. Dane dotyczące kosztów   | 21       |
| [REDAKTOR]  | 22       |
| [REDAKTOR]  | 23       |
| 1.3.7.3. Enzymatyczna terapia zastępcza – imigluceraza, welagluceraza alfa  | 24       |
| 1.3.7.4. Koszty podania leku  | 27       |
| 1.3.7.5. Koszty kwalifikacji i weryfikacji skuteczności leczenia choroby Gauchera typu 1 w ramach programu lekowego | 29       |
| 1.3.7.6. Koszty leczenia wspomagającego choroby Gauchera  | 30       |
| 1.3.7.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych  | 34       |
| 1.3.8. Compliance   | 35       |
| 1.4. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PROGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ                         | 35       |
| 1.5. OSZACOWANIA, O KTÓRYCH MOWA W §5 UST. 6 ROZPORZĄDZENIA O MINIMALNYCH WYMAGANIACH                               | 35       |
| 1.6. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU  | 36       |
| 1.7. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI   | 39       |
| 1.8. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW   | 40       |
| 1.8.1. Analiza podstawowa   | 40       |
| 1.8.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa   | 41       |
| 1.8.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości   | 41       |
| 1.8.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości   | 49       |
| 1.9. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH  | 49       |
| 1.10. OGRANICZENIA I DYSKUSJA   | 50       |
| 1.10.1. OGRANICZENIA ANALIZY  | 50       |
| 1.10.2. DYSKUSJA  | 50       |

|   |           |
|---|-----------|
| 1.11. WNIOSKI KOŃCOWE .....   | 51        |
| <b>2. ZAŁĄCZNIKI .....</b>  | <b>53</b> |
| 2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH .....                                  | 53        |
| 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych .....                                  | 55        |
| 2.2. LEKI UWZGLĘDNIONE W LECZENIU ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH .....                           | 55        |
| 2.3. KOSZTY LECZENIA POWAŻNYCH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH (SAEs) – ANALIZA WRAŻLIWOŚCI ..... | 57        |
| 2.4. ZESTAWIENIE BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH .....                | 60        |
| 2.5. DŁUGOTERMINOWE PRAWDOPODOBIEŃSTWA PRZEJŚĆ .....                                    | 62        |
| █ .....   | 67        |
| █ .....   | 69        |
| <b>3. PIŚMIENNICTWO .....</b>   | <b>72</b> |
| <b>4. SPIS TABEL .....</b>  | <b>74</b> |
| <b>5. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW .....</b>   | <b>76</b> |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## INDEKS SKRÓTÓW

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>AOTMIT</b>    | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych – AOTM)  |
| <b>AEs</b>       | Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)   |
| <b>ChPL</b>      | Charakterystyka produktu leczniczego  |
| <b>CI</b>        | Przedział ufności (ang. Confidence Interval)  |
| <b>DS3</b>       | Skala oceny stopnia zaawansowania choroby Gauchera (ang. Gaucher Disease Severity Score)  |
| <b>EM</b>        | Szybki metabolizm (ang. extensive metaboliser)  |
| <b>ERT / ETZ</b> | Enzymatyczna terapia zastępcza (ang. enzyme replacement therapy)  |
| <b>GD</b>        | Choroba Gauchera (ang. Gaucher disease)   |
| <b>GD1</b>       | Choroba Gauchera typu 1 (ang. Gaucher disease type 1)   |
| <b>GUS</b>       | Główny Urząd Statystyczny   |
| <b>HTA</b>       | Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)  |
| <b>ICD-10</b>    | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| <b>ICD 9</b>     | Międzynarodowa klasyfikacja procedur medycznych   |
| <b>IM</b>        | Średni metabolizm (ang. intermediate metaboliser)   |
| <b>IMH</b>       | Imigluceraza  |
| <b>j. m.</b>     | Jednostka międzynarodowa  |
| <b>m.c.</b>      | Masa ciała  |
| <b>MZ</b>        | Minister Zdrowia  |
| <b>nd</b>        | Nie dotyczy   |
| <b>NFZ</b>       | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>odpł.</b>     | Odpłatność  |
| <b>opak.</b>     | Opakowanie  |
| <b>persp.</b>    | Perspektywa   |
| <b>PICO</b>      | Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes)                                    |
| <b>PM</b>        | Słaby metabolizm (ang. poor metabolisers)   |
| <b>pkt</b>       | Punkt   |
| <b>r. z.</b>     | Rok życia   |
| <b>rozdz.</b>    | Rozdział  |
| <b>RSS</b>       | Instrument podziału ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)   |
| <b>SAEs</b>      | Poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)   |
| <b>SE</b>        | Błąd standardowy (ang. standard error)  |
| <b>SOR</b>       | Szpitalny oddział ratunkowy   |
| <b>SSC</b>       | Ciężkie powikłania kostne (ang. sever skeletal complication)  |
| <b>str.</b>      | Strona  |
| <b>VEL</b>       | Velagluceraza alfa  |
| <b>WHO</b>       | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)   |



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat, ELI) stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu 1 u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*.

Analiza obejmuje porównanie:

- eliglustat (ELI) vs imigluceraza (IMI),
- eliglustat (ELI) vs welagluceraza alfa (VEL),

w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów oraz populacji pacjentów stosujących wcześniej enzymatyczną terapię zastępczą.

### Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat), w leczeniu z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach programu *lekowego Leczenie choroby Gauchera typu 1 u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)* w porównaniu z enzymatyczną terapią zastępczą wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu 1 u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*. Są to dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Cerdelga zdefiniowanymi przez Charakterystykę Produktu Leczniczego [8].

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz tożsamą jej perspektywą wspólną (NFZ i świadczeniobiorca) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [8] oraz wyniki analizy klinicznej [7], z wykorzystaniem ekonomicznego modelu korporacyjnego udostępnionego przez Wnioskodawcę. W modelu zachowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych, które są zgodne z wynikami opracowanej analizy efektywności klinicznej [7], przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

Model ekonomiczny dostosowany do warunków polskich opracowano w celu oceny kosztów i efektów leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy

- nie byli wcześniej leczeni i rozpoczynają terapię doustnym eliglustatem lub enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) w postaci dożyłnej – dalej nazywaną w skrócie wcześniej nieleczeni (ang. *ERT-naïve*),
- otrzymują obecnie dostępne leczenie GD1 (enzymatyczna terapia zastępcza [ETZ] z udziałem leków Cerezyme oraz VPRIV) i pozostają na ETZ lub zmieniają leczenie na eliglustat – dalej nazywaną w skrócie wcześniej leczeni ETZ (ang. *stable on ERT*).

Z uwagi na charakter analizy minimalizacji kosztów, wynik niniejszej analizy przedstawiono w postaci kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

Model ekonomiczny został opracowany w programie Microsoft® Excel w celu śledzenia progresji choroby oraz kosztów u dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 w horyzoncie dożywotnym. Wykorzystany model kortowy uwzględnia

9 stanów zdrowotnych, w jakich może znaleźć się dorosły pacjent z chorobą Gauchera w zależności od nasilenia objawów choroby oraz wystąpienia powikłań kostnych, oraz stan terminalny – zgon.

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami w pierwszym cyklu (pierwszym roku) zaczerpnięto z badań klinicznych (ENGAGE [25, 26], ENCORE [10, 6]) jak również DS3 Score Study [40]. Od drugiego cyklu prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami zaczerpnięto z publikacji Weinreb 2015 (DS3 Score Study) [40], obejmującej dane z rejestru ICGG Gaucher Registry (International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry). Macierze długoterminowych prawdopodobieństw przejścia, dostosowane do statusu spełnionym oraz wyjściowego nasilenia choroby wg skali DS3 (nasilenie niewielkie, średnie, znaczne i poważne), uzyskano z wykorzystaniem współczynników uporządkowanego modelu regresji logistycznej. Model zakłada, że prawdopodobieństwa długoterminowe są niezależne od zastosowanego leczenia.

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono prostą analizę wrażliwości z uwzględnieniem wartości alternatywnych bądź skrajnych.

## Wyniki analizy

Poniżej zestawiono wyniki analizy ekonomicznej dla porównywanych opcji terapeutycznych w dożywotnim horyzoncie czasowym.



## Wnioski końcowe

Produkt leczniczy Cerdelga jest nową, niezmiernie ważną dla pacjentów dotkniętych postępującą i nieuleczalną chorobą Gauchera opcją terapeutyczną. Jego stosowanie pozwala chorym uniknąć kontynuacji dożywotniej terapii opartej o regularne dożylnie wlewy leków z grupy ETZ, a jednocześnie prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i maksymalnego przedłużenia życia, poprzez obniżenie prawdopodobieństwa wystąpienia nieodwracalnych zmian w narządach wewnętrznych czy układzie kostnym, które to w większości przypadków stanowią czynnik najbardziej upośledzający codzienne funkcjonowanie i jakość życia.

Wprowadzenie do polskiej praktyki klinicznej efilglustatu, jako leku sierocego, dzięki umożliwieniu dostępu do tej formy leczenia w ramach programu lekowego, stanowi szansę na poprawę stanu pacjentów oraz jakości ich życia, będąc zarazem zwińczeniem wieloletnich prac nad stworzeniem i rozpowszechnieniem leku, który w pełni zaspokajał będzie potrzeby osób zmagających się z tą rzadką chorobą. Wpisuje się w ogólnie przyjęte podejście polegające na priorytetowym traktowaniu metod terapeutycznych w chorobach rzadkich i podejmowaniu kluczowych pozytywnych decyzji refundacyjnych w tym zakresie.

Podsumowując, umożliwienie dostępu do produktu leczniczego Cerdelga® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim

lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.



## 1. ANALIZA EKONOMICZNA

### 1.1. Metodyka

#### 1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat, ELI) stosowanego w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (GD1, ang. *Gaucher disease type 1*) ze słabym (PM, ang. *poor metabolisers*), średnim (IM, ang. *intermediate metaboliser*) lub szybkim (EM, ang. *extensive metaboliser*) metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach wnioskowanego programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*.

W ramach analizy głównej przeprowadzono dwa porównania:

- eliglustat (ELI) vs imigluceraza (IMI),
- eliglustat vs welagluceraza alfa (VEL),

w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych oraz populacji leczonych wcześniej enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sanofi-Aventis Sp. z o.o.*

#### 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania produktu leczniczego Cerdelga (eliglustat), w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)* w porównaniu z enzymatyczną terapią zastępczą wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimisation analysis*).

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej [28]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

##### *Populacja (P)*

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego *Leczenie choroby Gauchera typu I u dorosłych z zastosowaniem eliglustatu (ICD-10 E75.2)*. Są to dorośli pacjenci z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Cerdelga zdefiniowanymi przez Charakterystykę Produktu Leczniczego [8].

##### *Interwencja (I)*

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Cerdelga (eliglustat), dostępny w postaci kapsulek (84 mg) do podania doustnego.

Substancja czynna produktu leczniczego Cerdelga, eliglustat, blokuje działanie enzymu uczestniczącego w procesie wytwarzania glukozyloceramidu i w przypadku GD typu 1 działa na zasadzie terapii redukcji substratu. Ze względu na to, że nagromadzenie tego tłuszczu w narządach, takich jak śledziona, wątroba i kości, prowadzi

do wystąpienia objawów choroby Gauchera typu 1, zmniejszenie wytwarzania tłuszczu pomaga zapobiegać jego nagromadzeniu, a tym samym wspomaga lepsze funkcjonowanie narażonych narządów. [7]

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [7].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenie Ministra Zdrowia preparat Cerdelga nie jest refundowany.

#### **Komparator (C)**

Mając na uwadze obowiązujące w Polsce regulacje prawne, standardy leczenia [redacted] [redacted] za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji we wskazaniu leczenie choroby Gauchera typu 1 u dorosłych pacjentów, uznano imiglicerazę (produkt leczniczy Cerezyme) oraz welaglicerazę alfa (produkt leczniczy VPRIV).

Szczegółowe uzasadnienie wraz z opisem komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [7].

#### **Efekty (O)**

Z uwagi na charakter analizy minimalizacji kosztów, wynik niniejszej analizy przedstawiono w postaci kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych (interwencji i technologii opcjonalnych) u jednego „uśrednionego” pacjenta z populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy ekonomicznej.

### **1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej**

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [8] oraz wyniki analizy klinicznej [7], z wykorzystaniem ekonomicznego modelu korporacyjnego udostępnionego przez Wnioskodawcę (*Cerdelaga\_EM\_Eliglustat vs ERT\_CMA Model v1.1 (20July2015)*). W modelu zachowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych strategii terapeutycznych, które są zgodne z wynikami opracowanej analizy efektywności klinicznej [7], przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

### **1.1.4. Perspektywa**

W sytuacji refundacji technologii medycznych w ramach programów lekowych nie dochodzi do współpłacenia ze strony świadczeniobiorców, dlatego niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia).

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [32] analizę należy przeprowadzić również z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Z uwagi na brak partycypowania świadczeniobiorców w kosztach zakupu rozważanych opcji terapeutycznych, przyjęto, iż wyniki z perspektywy wspólnej będą tożsame wynikiem z perspektywy płatnika publicznego.



### 1.1.5. Horyzont czasowy

Choroba Gauchera jest schorzeniem przewlekłym, której konsekwencje zdrowotne objawiają się w okresie całego życia chorego. Zarówno terapia redukcji substratowej (produkt Cerdelga) jak i enzymatyczna terapia zastępcza (produkty: Cerezyme, VPRIV) wskazane są do długotrwałego stosowania u chorych z GD1. Mając na uwadze powyższe w analizie minimalizacji kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy (obejmujący 100 lat).

### 1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 32]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [32] oraz z Wytycznymi HTA [1].

### 1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [32] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

Poniżej zamieszczono podsumowanie wyników analizy efektywności klinicznej [28] w rozważanych populacjach pacjentów:

- Populacja dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 wcześniej objętych enzymatyczną terapią zastępczą
  - ELI vs IMI: Mając na uwadze dostępne dowody naukowe, należy wnioskować, iż skuteczność leczenia eliglustatem pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy objęci byli wcześniej enzymatyczną terapią zastępczą, jest porównywalna z postępowaniem opartym o leczenie z zastosowaniem imiglucerazy.
  - ELI vs VEL: Nie odnaleziono badań porównawczych (z randomizacją lub bez randomizacji, typu *head-to-head*) bezpośrednio zestawiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla porównań eliglustatu z welaglucerazą alfa (VEL) w populacji pacjentów z typem 1 choroby Gauchera, którzy objęci byli wcześniej leczeniem. Dodatkowe wyszukiwanie przeprowadzone dla komparatora (VEL) celem odnalezienia prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z ELI przez wspólną grupę referencyjną w postaci imiglucerazy, nie wykazało badań porównujących efektywność leczenia choroby Gauchera typu 1 dla porównania VEL vs IMI. Brak jest zatem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ELI vs VEL dla ocenianej populacji pacjentów.
- Populacja dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu
  - ELI vs IMI oraz ELI vs VEL: W wyniku systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań *head-to-head* (z randomizacją lub bez randomizacji) dla porównań eliglustat vs imigluceraza

oraz eliglustat vs welagluceraza alfa w populacji pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 niepoddanych wcześniej leczeniu.

Przeprowadzone dodatkowe wyszukiwanie dla komparatorów nie wykazało badań porównawczych (z odpowiednią grupą referencyjną), co skutkuje brakiem możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej: ELI vs IMI oraz ELI vs VEL w tej populacji pacjentów.

Z uwagi na brak dowodów na wyższą efektywność kliniczną ELI nad IMI oraz VEL w leczeniu populacji docelowej [28], przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej, obliczony według wzoru:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{Koszt}_{\text{technologia oceniana}} - \text{Koszt}_{\text{technologia opcjonalna}}$$

Zastosowanie analizy minimalizacji kosztów w sytuacji, gdy wyniki analizy klinicznej nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi jest podejściem właściwym wg opinii analityków AOTMIT [3].

W ramach analizy progowej zastosowano zapisy §5 ust. 4 *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [32], tj. wyznaczono taką cenę zbytu netto produktu leczniczego Cerdelga, przy której różnica w kosztach stosowania interwencji i komparatora jest równa zero.

Z uwagi na fakt, iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (brak randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższość ocenianej interwencji nad komparatorami [28]) należy przedstawić kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i efektu wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztu i efektu technologii opcjonalnej. W praktyce analizy minimalizacji kosztów oznacza to oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Cerdelga, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia z zastosowaniem preparatu Cerezyme oraz preparatu VPRIV. Podejście takie jest akceptowane przez AOTMIT [4].

Wpływ kluczowych, „niepewnych” parametrów analizy (związanych z kosztami, efektami i założeniami) na wyniki i wnioski oceniono w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono prostą analizę wrażliwości z uwzględnieniem wartości alternatywnych bądź skrajnych.

## 1.2. Model decyzyjny

### 1.2.1. Opis modelu

W celu oceny opłacalności stosowania eliglustatu w leczeniu pacjentów dorosłych z chorobą Gauchera typu 1 posłużono się dostarczonym przez Zleceniodawcę kohortowym modelem Markowa:

Model ekonomiczny dostosowany do warunków polskich opracowano w celu oceny kosztów i efektów leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1, którzy:

- nie byli wcześniej leczeni i rozpoczynają terapię doustnym eliglustatem lub enzymatyczną terapią zastępczą (ETZ) w postaci dożyłnej – dalej nazywaną w skrócie wcześniej nieleczeni (ang. *ERT-naïve*),
- otrzymują obecnie dostępne leczenie GD1 (enzymatyczna terapia zastępcza (ETZ) z udziałem leków Cerezyme oraz VPRIV, refundowanych w ramach programów lekowych) i pozostają na ETZ lub zmieniają leczenie na eliglustat – dalej nazywaną w skrócie wcześniej leczeni ETZ (ang. *stable on ERT*).

Model ekonomiczny opracowany został w programie Microsoft® Excel w celu śledzenia progresji choroby oraz kosztów u dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 w horyzoncie dożywotnim. Wykorzystany model kohortowy uwzględnia:



- 9 stanów zdrowotnych, w jakich może znaleźć się dorosły pacjent chorobą Gauchera w zależności od nasilenia objawów choroby oraz wystąpienia powikłań kostnych, oraz
- stan terminalny – zgon.

Stany zdrowotne w modelu określono przy użyciu komponentów skali oceny stopnia nasilenia choroby Gauchera (DS3, ang. *Gaucher Disease Severity Score*; niewielkie nasilenie, średnie nasilenie, znaczne nasilenie oraz poważne nasilenie objawów hematologicznych i/lub trzewnych) oraz obecności lub braku specyficznych objawów i/lub manifestacji chorób kości (ból kostny lub ciężkie powikłania kostne) w celu zdefiniowania wzajemnie wykluczających się stanów zdrowotnych. Ból kostny oceniano w oparciu o obserwacje z ostatnich 30 dni, podczas gdy ciężkie powikłania kostne oceniano w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Stany zdrowotne uwzględnione w modelu zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 3).

Tabela 3. Opis stanów w modelu

| Nasilenie wg skali DS3 | Opis stanu zdrowia                                  | Skrajny stan używany w modelu oraz w dalszej części analizy |
|------------------------|---|---|
| Niewielkie (0; 3,5]    | Brak objawów klinicznych choroby kości <sup>a</sup> | Mild  |
|                        | Ból kostny <sup>b,c</sup>                           | Mild + bone pain  |
|                        | Ciężkie powikłania kostne <sup>d</sup>              | Mild + SSC  |
| Średnie (3,5; 6,5]     | Brak ciężkich powikłań kostnych <sup>a</sup>        | Moderate  |
|                        | Ciężkie powikłania kostne <sup>d</sup>              | Moderate + SSC  |
| Znaczne (6,5; 9,5]     | Brak ciężkich powikłań kostnych <sup>a</sup>        | Marked  |
|                        | Ciężkie powikłania kostne <sup>d</sup>              | Marked +SSC   |
| Poważne (9,5; 19)      | Brak ciężkich powikłań kostnych <sup>a</sup>        | Severe  |
|                        | Ciężkie powikłania kostne <sup>d</sup>              | Severe + SSC  |

Mild – niewielkie nasilenie choroby Gauchera wg skali DS3; Moderate – średnie nasilenie choroby Gauchera wg skali DS3; Marked – znaczne nasilenie choroby Gauchera wg skali DS3; Severe – poważne nasilenie choroby Gauchera wg skali DS3; bone pain – ból kostny SSC - ciężkie powikłania kostne (ang. *sever skeletal complication*)

<sup>a</sup>brak bólu kości lub stawów w ostatnich 30 dniach, brak kryzysu kostnego<sup>1</sup> w ostatnich 12 miesiącach

<sup>b</sup>obecność bólu kości lub stawów w ostatnich 30 dniach lub co najmniej 1 kryzys kostny w ostatnich 12 miesiącach

<sup>c</sup>brak nowych zmian litycznych, martwicy jałowej, lub złamań patologicznych w ostatnich 12 miesiącach

<sup>d</sup>nowe zmiany lityczne, martwica jałowa, lub złamanie patologiczne w ostatnich 12 miesiącach

Dane z badania *ENGAGE* [25, 26] (nieleczeni wcześniej) oraz dane z badania *ENCORE* [10, 6] (wcześniej leczeni ETZ) posłużyły do wyznaczenia początkowego rozkładu pacjentów w obrębie stanów zdrowotnych. Na koniec każdego cyklu, pacjenci mogą pozostać w tym samym stanie, przejść do innego stanu lub umrzeć (znaleźć się w stanie terminalnym „zgon”). Model ekstrapoluje wyniki badań klinicznych (*ENGAGE* [25, 26], *ENCORE* [10, 6]), które oceniały skuteczność eliglustatu odpowiednio u pacjentów wcześniej nieleczonych oraz chorych wcześniej leczonych ETZ.

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami w pierwszym cyklu (pierwszym roku) zaczerpnięto z badań klinicznych (*ENGAGE* [25, 26], *ENCORE* [10, 6]) jak również *DS3 Score Study* [40]. Od drugiego cyklu prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami zaczerpnięto z publikacji *Weinreb 2015 (DS3 Score Study)* [40], obejmującej dane z rejestru *ICGG Gaucher Registry (International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry)*. Macierze długoterminowych prawdopodobieństw przejścia, dostosowane do statusu spełniamy

<sup>1</sup> kryzys kostny (ang. *bone crisis*) – ból o ostrym początku, który wymaga unieruchomienia zajętego obszaru, podania środków przeciwbólowych w celu złagodzenia bólu, mogą mu również towarzyszyć jeden lub więcej z następujących objawów: nawarstwienia okostnowe (ang. *periosteal elevation*); podwyższona liczba białych krwinek, gorączka, osłabienie > 3 dni (definicja wg *ICGG Gaucher Registry*) [41]

oraz wyjściowego nasilenia choroby wg skali DS3 (nasilenie niewielkie, średnie, znaczne i poważne), uzyskano z wykorzystaniem współczynników uporządkowanego modelu regresji logistycznej. Model zakłada, że prawdopodobieństwa długoterminowe są niezależne od zastosowanego leczenia.

Na poniższym diagramie zamieszczono strukturę modelu uwzględniającą możliwość przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi.

Diagram 1. Struktura modelu

|                  | DO STANU |                  |            |          |                |        |             |        |              |      |
|------------------|----------|------------------|------------|----------|----------------|--------|-------------|--------|--------------|------|
| ZESTAW           | Mild     | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked +SSC | Severe | Severe + SSC | Zgon |
| Mild             | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Mild + bone pain | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Mild + SSC       | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Moderate         | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Moderate + SSC   | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Marked           | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Marked +SSC      | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Severe           | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Severe + SSC     | +        | +                | +          | +        | +              | +      | +           | +      | +            | +    |
| Zgon             | -        | -                | -          | -        | -              | -      | -           | -      | -            | +    |

„+” oznacza możliwość przejścia ze stanu w rzedzie oznaczonego na niebiesko do odpowiedniego stanu w kolumnie oznaczonego na czerwono, natomiast „-” oznacza brak możliwości przejścia pomiędzy odpowiednimi stanami, stan „Zgon” jest stanem pochłaniającym.

### 1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej podsumowano podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono na drodze adaptacji do warunków polskich modelu farmakoekonomicznego opracowanego na zlecenie firmy *Sanofi-Aventis sp. z o.o.* Adaptacja modelu do warunków polskich obejmowała przede wszystkim analizę kosztów i zużycia zasobów, a także dostosowanie modelu do proponowanej wersji projektu programu lekowego z udziałem produktu *Cerdega*.
- W modelu uwzględniono dziewięć wzajemnie wykluczających się stanów zdrowia oraz stan pochłaniający - zgon. Stany w modelu określono przy użyciu skali DS3 (niewielkie nasilenie, średnie nasilenie, znaczne nasilenie oraz poważne nasilenie objawów hematologicznych lub trzewnych) oraz obecność lub brak specyficznych objawów i/lub manifestacji chorób kości (ból kostny lub ciężkie powikłania kostne).
- Ze względu na przewlekły charakter schorzenia (koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia) uwzględniono dożywotni horyzont czasowy.
- W rozważanym modelu długość cyklu wynosi 1 rok. Przyjęto, że rok ma średnio 365,25 dni.
- Model zakłada możliwość przerwania leczenia podczas trzech pierwszych lat terapii. Parametr podlega możliwości edytowania w modelu. Należy mieć na uwadze, że w ramieniu eliglustatu przerwanie leczenia może nastąpić u pacjentek planujących ciążę, czyli można zakładać okres dłuższy niż 3 pierwsze lata horyzontu (wiek wyjściowy 32 i 38 lat odpowiednio w populacji wcześniej nieleczonych oraz leczonych wcześniej ETZ). Brak jednak informacji, jaka część przyjętego prawdopodobieństwa może odzwierciedlać prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, przez chore stosujące eliglustat.
- W ramach analizy podstawowej przyjęto śmiertelność specyficzną dla choroby Gauchera typu 1, zależną jedynie od wieku i płci chorych.
- Dane z badań *ENGAGE* oraz *ENCORE* posłużyły do oszacowania skuteczności leczenia podczas trwania badań klinicznych (odpowiednio 9 oraz 12 miesięcy), prawdopodobieństw przerwania leczenia oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Projektowanie wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzontie czasowych dokonano w oparciu o wyniki badania *DS3 Score Study*. Dane wejściowe modelu, które nie zostały zidentyfikowane w ww. źródłach danych zostały zaczerpnięte z przeglądu literatury, publicznych baz danych, [REDACTED] oraz jako założenia własne autorów modelu.
- Początkowe charakterystyki pacjentów określono na podstawie danych z badań klinicznych.
- W modelu uwzględniono koszty leków (wraz z kosztem ich podania) oraz koszty leczenia wspomagającego choroby Gauchera (w tym koszty monitorowania skuteczności programów lekowych).
- Ze względu na roczną długość cyklu przeprowadzono korektę połowy cyklu.
- W niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.

### 1.2.3. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.



W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

### 1.3. Parametry modelu

Zakres danych wejściowych modelu obejmuje następujące parametry:

- charakterystyka wyjściowa modelowanej populacji (wiek, waga, płeć),
- prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami dla porównywanych interwencji na podstawie badań klinicznych,
- koszty związane ze stosowaniem zdefiniowanych interwencji i schematów leczenia (koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia), koszty leczenia wspomagającego choroby Gauchera,
- stopy dyskontowe (dla kosztów i efektów zdrowotnych).

Na potrzeby niniejszej analizy model modyfikowano w zakresie następujących parametrów: koszty, schemat wydania eliglustatu, stopy dyskontowe oraz tablice trwania życia. Dla danych klinicznych przyjęto wartości domyślne zdefiniowane w modelu. Ze względu na brak polskich danych ( ) podobnie postąpiono w przypadku zużycia zasobów leczenia wspomagającego w chorobie Gauchera.

#### 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Uwzględnione w modelu cechy charakteryzujące populację dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera obejmują parametry demograficzne takie jak wiek, waga, odsetek osób danej płci oraz odsetek chorych poddanych zabiegowi usunięcia śledziony. Na potrzeby analizy ekonomicznej twórcy modelu przeprowadzili analizę statystyczną danych z badań klinicznych *ENGAGE* [25, 26] oraz *ENCORE* [10, 6] odpowiednio dla populacji wcześniej nieleczonych oraz leczonych wcześniej ETZ. Dane dotyczące płci pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 zaczerpnięto z pracy *Jurecka 2011* [20] prezentującej wyniki dla pacjentów leczonych ETZ w Polsce, dlatego uznano je za najbardziej wiarygodne źródło informacji.

W poniższej tabeli zestawiono wyjściowe charakterystyki, które wykorzystywano w modelowaniu w analizie podstawowej.

Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa dorosłych pacjentów z chorobą GD1

| Parametr     | Wcześniej nieleczeni | Wcześniej leżeni ETZ | Referencje                                     |
|--------------|----------------------|----------------------|--|
| Wiek [lata]  | 32                   | 38                   | <i>ENGAGE</i> [25, 26] / <i>ENCORE</i> [10, 6] |
| Splenektomia | 0%                   | 25%                  | <i>ENGAGE</i> [25, 26] / <i>ENCORE</i> [10, 6] |
| Waga [kg]    | 69,7                 | 69,7                 | <i>ENCORE</i> [10, 6]                          |
| Płeć         | 40% mężczyzn         | 40% mężczyzn         | <i>Jurecka 2011</i> [20]*                      |

\* dane uwzględniają również pacjentów pediatrycznych jednak dane z rejestru *ICGG Gaucher Registry* [40], gdzie odsetek mężczyzn odnotowano na zbliżonym poziomie, tj. 39%, potwierdzają przyjętą wartość.

### 1.3.2. Wyjściowy rozkład pacjentów w stanach zdrowotnych modelu

Wyjściowy rozkład populacji wcześniej nieleczonych oraz leczonych ETZ w zależności od stopnia nasilenia objawów choroby Gauchera (wg skali DS3) oraz chorób kości wyznaczony odpowiednio z badań klinicznych *ENGAGE* oraz *ENCORE* przedstawiono w poniższej tabeli. Rzeczony rozkład określono dla wszystkich pacjentów włączonych do poszczególnych badań.

Tabela 5. Wyjściowy rozkład pacjentów w stanach zdrowotnych w modelu

| Stan zdrowotny   | Wcześniej leżeni ETZ<br><i>ENCORE</i> [10, 6] | Wcześniej nieleżeni<br><i>ENGAGE</i> [25, 26] |
|------------------|---|---|
| Mild             | 77,12%  | 17,50%  |
| Mild + bone pain | 12,71%  | 0,00%   |
| Mild + SSC       | 0,00%   | 0,00%   |
| Moderate         | 10,17%  | 77,50%  |
| Moderate + SSC   | 0,00%   | 0,00%   |
| Marked           | 0,00%   | 5,00%   |
| Marked +SSC      | 0,00%   | 0,00%   |
| Severe           | 0,00%   | 0,00%   |
| Severe + SSC     | 0,00%   | 0,00%   |

### 1.3.3. Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami modelu

Na prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami składają się dwa zestawy macierzy prawdopodobieństw przejścia, jedna dla krótkoterminowych przejść (Rok 1, odpowiadający pierwszemu cyklowi modelu) oraz drugi dla długoterminowych przejść (Rok  $\geq 2$ , odpowiadające pozostałym cyklom).

#### 1.3.3.1. Krótkoterminowe prawdopodobieństwa przejść (cykl nr 1)

Macierze przejścia otrzymane z badań klinicznych eliglustatu [25, 26, 10, 6] oraz z badania *DS3 Score Study* [40] wykorzystano do oszacowania rozkładu pomiędzy stanami zdrowia dla pierwszego cyklu modelu. Dane z ramienia eliglustatu w badaniu *ENGAGE* posłużyły do wyznaczenia nieskorygowanych prawdopodobieństw przejść dla pacjentów wcześniej nieleczonych. Dla populacji dorosłych pacjentów leczonych wcześniej ETZ macierze przejścia wyznaczono w oparciu o połączone wyniki dla eliglustatu i imiglucerazy zaczerpnięte z badania *ENCORE*, zakładając porównywalną skuteczność wskazanych substancji czynnych. Uwzględniono przy tym wyniki dla 118 pacjentów z badania *ENCORE*, dla których dostępne były dane dla początku okresu obserwacji oraz po 52 tygodniach *follow-up*.

Z uwagi na fakt, iż badanie *ENGAGE* trwało niepełny rok (9 miesięcy) dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych w ostatnich 13 tygodniach pierwszego cyklu przyjęto prawdopodobieństwa przejścia jak w drugim roku (drugim cyklu).

Tabela 6. Niezerowe prawdopodobieństwa przejścia dla pierwszych 9 miesięcy leczenia chorych wcześniej nieleczonych – badanie *ENGAGE* (N= 20)

| Zę stanu | Do stanu | Mild (SE)       | Moderate (SE)   |
|----------|----------|-----------------|-----------------|
| Mild     |          | 1,0000 (0,0000) | -               |
| Moderate |          | 0,1765 (0,0925) | 0,8235 (0,0925) |
| Marked   |          | -               | 1,0000 (0,0000) |



Tabela 7. Niezerowe prawdopodobieństwa przejścia dla pierwszego roku (pierwszy cykl) leczenia chorych leczonych ETZ (dane łączne dla eliglustatu i imiglucerazy) – badanie *ENCORE* (N=118)

| Do stanu<br>Ze stanu | Mild (SE)       | Mild + bone pain<br>(SE) | Mild + SSC (SE) | Moderate (SE)   | Moderate + SSC<br>(SE) |
|----------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| Mild                 | 0,8571 (0,0367) | 0,0330 (0,0187)          | 0,0440 (0,0215) | 0,0110 (0,0109) | 0,0549 (0,0239)        |
| Mild + bone pain     | 0,6667 (0,1217) | 0,2667 (0,1142)          | -               | -               | 0,0667 (0,0644)        |
| Marked               | 0,1667 (0,1076) | 0,0833 (0,0798)          | -               | 0,6667 (0,1361) | 0,0833 (0,0798)        |

### 1.3.3.2. Długoterminowe prawdopodobieństwa przejść (cykl nr 2+)

Macierz przejścia dla prawdopodobieństw długoterminowych wyprowadzono z równań regresji dopasowanych przy użyciu danych zaobserwowanych u pacjentów z badania *DS3 Score Study*. Oszacowano równania osobno dla każdej z analizowanych grup (wcześniej nieleczonych oraz wcześniej leczonych ETZ). Równania regresji uwzględniają następujące parametry:

- czas leczenia,
- wyjściowe nasilenie choroby w skali DS3 (ocenianej przy rozpoczęciu leczenia u chorych wcześniej nieleczonych oraz podczas trzeciego roku leczenia u pacjentów wcześniej leczonych ETZ),
- oraz status splenektomii.

Otrzymane prawdopodobieństwa nie zależą od przyjętej opcji leczenia.

Autorzy modelu założyli, że populacja chorych wcześniej nieleczonych oraz populacja osób wcześniej leczonych ETZ, o ile ma nienaruszoną śledzoną, nie przejdzie zabiegu splenektomii do końca okresu obserwacji w modelu.

Szczegółowe informacje zamieszczono w macierzach przejść w załączniku w rozdziale 2.5 str. 62.

### 1.3.4. Przerwanie leczenia prowadzące do zmiany terapii

Odsetki użyte w modelu do określenia przerwania terapii prowadzącego do zmiany opcji leczenia pochodzą z odpowiednich badań i piśmiennictwa. Wskaźniki przerwania leczenia dla eliglustatu oraz ETZ oszacowano na podstawie danych z badań [6-11]. Model zakłada możliwość przerwania leczenia podczas trzech pierwszych lat terapii.

Poniższa tabela zestawia prawdopodobieństwo przerwania leczenia użyte w modelu.

Tabela 8. Roczne ryzyko przerwania leczenia z podziałem na interwencje (liczba zdarzeń na 100 osobo-lat)

| Interwencja        | Wcześniej nieleczeni | Wcześniej leżeni ETZ | Czas trwania (lata) | Referencje |
|--------------------|----------------------|----------------------|---------------------|------------|
| Eliglustat         | 6,52                 | 1,89                 | 3                   | [12, 11]   |
| Imigluceraza       | 5,88                 | 1,51                 | 3                   | [12, 11]   |
| Welagluceraza alfa | 1,85                 | 2,50                 | 3                   | [12, 11]   |

Ze względu na brak danych na temat konsekwencji zdrowotnych zmiany leczenia, model zakłada, że pacjenci po zmianie terapii przechodzą dalej przez model zgodnie z tymi samymi prawdopodobieństwami, co przed zmianą terapii. Oznacza to brak wpływu zmiany leczenia na skuteczność terapii ETZ/SRT. Przerwanie i zmiana leczenia

eliglustatem uwzględniona jest w modelu jedynie poprzez zastosowanie odpowiednich kosztów leków, skalkulowanych jako średnia ważona dwóch pozostałych opcji terapeutycznych stosowanych przez pozostały czas pacjenta w modelu (tj. przez resztę życia chorego lub do końca horyzontu czasowego). W wariancie podstawowym rzeczona średnia ważona wyliczona została w oparciu o liczebność osób dorosłych z chorobą Gauchera typu 1 stosującej aktualnie imiglucerazę (84%) oraz welaglucerazę alfa (16%) w ramach programów lekowych leczenia choroby Gauchera typu 1 w Polsce. Szczegóły kalkulacji częstości zastosowania poszczególnych produktów ETZ w Polsce zamieszczono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [21]. Założono, że w przypadku przerwania leczenia jednej z opcji enzymatycznej terapii zastępczej pacjentki zmieniają terapię na leczenie drugą z dostępnych ETZ, czyli IMI – zmiana terapii na VEL, natomiast VEL – zmiana terapii na IMI.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia nieuwzględnia sytuacji pacjentek, które to na okres ciąży i karmienia piersią czasowo rezygnują z leczenia eliglustatem i zostają objęte enzymatyczną terapią zastępczą. Jednocześnie brak jest informacji o częstości wystąpienia ciąży u pacjentek z typem 1 choroby Gauchera leczonych w ramach programów lekowych w Polsce. Dlatego określenie prawdopodobieństwa przerwania terapii eliglustatem na okres ciąży i laktacji będzie możliwe dopiero po retrospektywnej analizie skutków wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu Cerdelga.

### 1.3.5. Zdarzenia niepożądane

Model uwzględnia trzy osobne zdarzenia niepożądane (AEs), które różnią się pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi. Uwzględniono zdarzenia niepożądane wskazane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) eliglustatu [8], jako występujące z częstością >2% populacji oraz znamienne częściej w porównaniu z placebo. Nie wskazano dodatkowych AEs dla imigluceraży oraz welagluceraży alfa w oparciu o ChPL przy użyciu tych samych kryteriów.

Częstość występowania działań niepożądanych dla ramienia eliglustatu oraz ETZ zaczerpnięto z badań klinicznych [26, 10, 13 - 11]. Założono, że występowanie zdarzeń niepożądanych jest niezależne od stanu zdrowia oraz jest uwzględnione podczas wszystkich cykli modelu. W analizie podstawowej przyjęto ryzyko wystąpienie zdarzeń niepożądanych w całym horyzoncie analizy. Roczne ryzyko AEs zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń na 100 osobo-lat)

| AEs         | Wcześniej nieleczeni |       |       | Wcześniej leczeni ETZ |      |       |
|-------------|----------------------|-------|-------|-----------------------|------|-------|
|             | ELI                  | IMI   | VEL   | ELI                   | IMI  | VEL   |
| Ból głowy   | 23,91                | 11,76 | 35,19 | 13,21                 | 1,54 | 30,00 |
| Biegunka    | 13,04                | 0,00  | 16,00 | 12,26                 | 7,69 | 10,00 |
| Ból brzucha | 6,52                 | 0,00  | 21,62 | 10,38                 | 1,54 | 15,00 |

### 1.3.6. Śmiertelność

Model zezwala użytkownikowi na wybór spośród dwóch profili śmiertelności:

- śmiertelności specyficznej dla choroby Gauchera typu 1,
- śmiertelności w polskiej populacji ogólnej.

Dla każdego profilu śmiertelności dopasowano tablice trwania życia i otrzymano równania przeżycia, które zostały użyte w modelu do prognozowania prawdopodobieństw śmiertelności w zadanym wieku pacjenta. Specyficzne dla GD1 dane o śmiertelności zaczerpnięto z publikacji *ICGG Gaucher Registry* (publikacja *Weinreb 2008* [39]), natomiast śmiertelność w populacji ogólnej pochodzi z najbardziej aktualnych danych Głównego Urzędu Statystycznego (Tablice Trwania Życia w 2016 roku [14]).



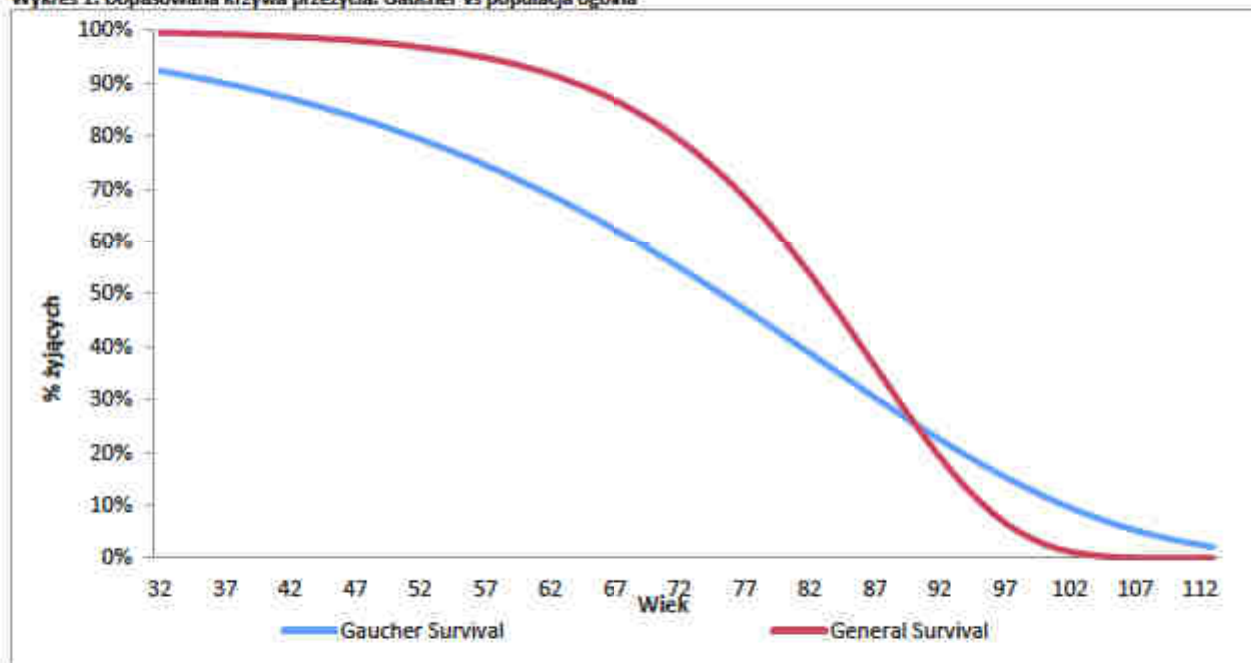
Przyjęto, że śmiertelność specyficzna dla choroby Gauchera typu 1 jest jednakowa dla wszystkich pacjentów niezależnie od aktualnego stanu zdrowotnego lub wyjściowego statusu splenektomii (tj. po zabiegu usunięcia śledziony bądź z nienaruszoną śledzioną). Innymi słowy, model rozważa śmiertelność, jako funkcję zależną wyłącznie od wieku i płci, nie uwzględniając stanu zaawansowania choroby. Dodatkowo w analizie podstawowej (zaznaczenie opcji: *Gaucher mortality* w arkuszu *Settings*) dla każdego cyklu w modelu zastosowano korektę polegającą na porównaniu wartości prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej z prawdopodobieństwem zgonu dla choroby Gauchera typu 1 i każdorazowym wyborem większej wartości (poprzez funkcję MAX w MS Excel następuje wybór większej wartości prawdopodobieństwa).

Poniżej zamieszczono wyznaczone parametry krzywej przeżycia Gompertza wykorzystane w ramach analizy podstawowej (śmiertelność specyficzna GD1) oraz w analizie wrażliwości (śmiertelność ogólna).

Tabela 10. Krzywa przeżycia Gompertza – parametry

| Parametr  | Lambda   | Gamma    |
|---|----------|----------|
| Śmiertelność specyficzna dla choroby Gauchera typu 1 – analiza podstawowa | 0,001119 | 0,044600 |
| Śmiertelność ogólna – analiza wrażliwości                                 | 0,000019 | 0,098200 |

Wykres 1. Dopasowana krzywa przeżycia: Gaucher vs populacja ogólna



### 1.3.7. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia kosztów porównywanych w analizie terapii, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ) oraz tożsamą jej perspektywę wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków (SRT, ETZ),
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i weryfikacji skuteczności leczenia choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych w ramach programu lekowego,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia wspomagającego choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych.



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





Zalecana dawka leku enzymatycznej terapii zastępczej zależy od ciężkości objawów choroby i wynosi 15-60 j.m./kg m.c. podawanych co 14 ±3 dni w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych. Ustalenie dawki leku odbywa się indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o osiągnięte i utrzymane cele terapeutyczne [30].

W badaniu klinicznym *ENCORE* wyjściowa dawka enzymatycznej terapii zastępczej podawana co 14 dni, u ponad połowy pacjentów wynosiła co najmniej 35 j.m./kg m.c. Średnia dawka ETZ przyjęta w modelu korporacyjnym to 42,4 j.m./kg m.c. Poniższa tabela zestawia kalkulację wielkości średniej rocznej dawki ETZ zakładając wyjściową wagę pacjentów (69,7 kg - zobacz Tabela 4) oraz podanie leku średnio, co 14 dni.

Tabela 19. Średnie roczne zużycie ETZ – badanie kliniczne *ENCORE*

| Leczenie | Średnia dawka <sup>1</sup><br>(j.m./kg m.c.) | Masa ciała (kg) | Liczba podań/rok <sup>2</sup> | Średnie zużycie leku /<br>rok (liczba j.m.) |
|----------|--|-----------------|-------------------------------|---|
| ETZ      | 42,4   | 69,7            | 26,09<br>(=365,25/14)         | 77 101                                      |

<sup>1</sup>na podstawie badania *ENCORE*; <sup>2</sup>przyjęto, że rok ma średnio 365,25 dni

W celu kalkulacji zużycia leku na jednego chorego z GD wykorzystano dane o liczbie pacjentów objętych leczeniem w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60 w Polsce [35]. Uwzględnienie w kalkulacjach danych dotyczących dawkowania nie tylko dla dorosłych, ale również dzieci może prowadzić do zaniżenia średniej dawki produktów ETZ w porównaniu z rzeczywistą średnią dawką w populacji pacjentów w wieku, co najmniej 18 lat. Należy zaznaczyć, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie udostępnia danych o dawkowaniu leków w programach lekowych w podziale na dzieci i dorosłych [35], a z danych dostarczonych przez NFZ wynika, że dorośli stanowią większość (91% [29]) wśród chorych objętych terapią w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60. Założenie takie jest założeniem wysoce konserwatywnym, działającym na niekorzyść ocenianej interwencji. Równocześnie w celu urealnienia średniego zużycia ETZ na pacjenta wykorzystano najnowsze dane NFZ za 2017 rok [35] dotyczące liczby pacjentów, u których wykonywano badania diagnostyczne (tj. monitorowanie terapii zgodnie z opisem programów lekowych [30]) wraz z liczbą faktycznie rozliczonych jednostek za diagnostykę w programie. Zaproponowane podejście jest powszechnie akceptowalną praktyką w przypadku programów lekowych w ramach, których świadczeniodawcy zobowiązani są do gromadzenia w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowego ich przedstawiania na żądanie kontrolerów NFZ. Uwzględnienie korekty dotyczącej rzeczywistego poziomu udziału chorych w programach lekowych pozwala na wiarygodne oszacowanie w modelu ekonomicznym średniej pojedynczej dawki ETZ (j.m./kg m.c.), u pacjenta stosującego lek przez cały rok przy założonym 100% poziomie *compliance* (patrz rozdział 1.3.8).

Przykładowo w programie B.23:

- Spośród 65 pacjentów, którzy otrzymali IMI w 2017 roku (patrz Tabela 20), prawdopodobnie u 4 chorych lek był podawany tylko przez krótki okres czasu, gdyż nie zostali oni uwzględnieni w badaniach diagnostycznych w programie B.23 (tzn. nie rozliczono nawet części ryczałtu rocznego za diagnostykę u tych pacjentów);
- W przypadku pozostałych 61 chorych świadczeniodawcy rozliczyli tylko 49,95 jednostek za diagnostykę (tj. produktów rozliczeniowych 5.08.08.0000030), wobec przysługujących 61,00 jednostek. Prawdopodobnie z powodu decyzji lekarzy prowadzących i/lub uwarunkowań samego chorego/opiekunów u części pacjentów czasowo odkładano leczenie IMI i tym samym nie przeprowadzano wymaganych badań kontrolnych.

- Korekta dotycząca rzeczywistego poziomu udziału chorych w programie lekowym B.23 wyniesie 76,8% (=49,95 jednostek diagnostycznych / 65 pacjentów, u których zastosowano, co najmniej jedną dawkę IMI)

W oparciu o powyższe informacje uwzględnienie w dalszych kalkulacjach średniej dawki rocznej na pacjenta, jako prostego ilorazu liczby rozliczonych jednostek IMI oraz łącznej liczby osób, którym podano, co najmniej jedną dawkę IMI w 2017 roku, spowodowałoby znaczące niedoszacowanie realnego rocznego zużycia leku u chorych leczonego ETZ przez cały rok (tj. pacjentów uwzględnionych w modelu ekonomicznym – patrz rozdział 1.3.8).

Tabela 20. Średnie roczne zużycie imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa na pacjenta stosującego ETZ przez cały rok – polska praktyka kliniczna w 2017 roku (dane NFZ)

| Substancja czynna  | Liczba zrefundowanych opakowań leków | Liczba jednostek rozliczeniowych [j.m.] | Liczba osób otrzymujących dane leczenie | Liczba pacjentów monitorowana w programie* | Zużycie substancji na osobę [j.m.]** | Referencje  |
|--------------------|--------------------------------------|---|---|--|--------------------------------------|---|
| Imigluceraza       | 6 956,00                             | 2 782 400                               | 65                                      | 61 (49,95)                                 | 55 708                               | Liczba zrefundowanych opakowań z roku 2017 r. [17]<br>Liczba pacjentów w programach: B.23 i B.60 [35] |
| Welagluceraza alfa | 834,00                               | 333 600                                 | 9                                       | 8 (6,99)                                   | 47 706                               |   |

\* W nawiasie przedstawiono rzeczywistą liczbę rozliczonych jednostek za diagnostykę w programie (tzn. poziom wykonania badań diagnostycznych/monitorujących leczenie u pacjentów w programach B.23 oraz B.60 zgodnie z opisem programów zawartym w Obwieszczeniu MZ [30])

\*\* Matematycznie, uwzględnienie korekty dotyczącej rzeczywistego poziomu udziału chorych w programach B.23 oraz B.60 sprowadza się do prostego ilorazu łącznej liczby jednostek rozliczonych [j.m.] odpowiednio IMI oraz VEL (tj. kolumna 3 w powyższej tabeli) oraz łącznej liczby rozliczonych jednostek za diagnostykę w programach B.23 oraz B.60 (tj. kolumna 5 – wartości przedstawione w nawiasach)

Dawkowanie przyjęte w modelu korporacyjnym (77 101 j.m., zobacz Tabela 19) przekracza dawkę sprawozdawaną przez NFZ (Tabela 20) o odpowiednio 38% dla IMI i 62% dla VEL.

Z uwagi na powyższe w niniejszej analizie przyjęto konserwatywnie, że wariant podstawowy stanowiło będzie realne zużycie leków ETZ w Polsce (Tabela 22), natomiast dane uwzględnione pierwotnie w modelu korporacyjnym zostaną przetestowane w ramach analizy wrażliwości (Tabela 23).

Parametrem wyjściowym w modelu jest dawka leków enzymatycznej terapii zastępczej podawana podczas jednego wlewu choremu. Dlatego bazując na danych dotyczących uśrednionego zużycia leków ETZ w Polsce (Tabela 20), średniej wyjściowej wagi dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 (Tabela 4) oraz średniej liczby podań/rok ETZ (zobacz Tabela 19) oszacowano średnią jednostkową dawkę imiglucerazy i osobno, ze względu na różnice w dawkowaniu poszczególnych substancji, welaglucerazy alfa.

Tabela 21. Średnia jednostkowa dawka imigluceraza oraz welaglucerazy alfa – polska praktyka kliniczna

| Substancja czynna  | Zużycie substancji na osobę [j.m.] | Waga [kg] | Liczba podań/rok | Średnia jednostkowa dawka [j.m./kg m.c.] |
|--------------------|------------------------------------|-----------|------------------|--|
| Imigluceraza       | 55 708                             | 69,7      | 26,09            | 30,6352                                  |
| Welagluceraza alfa | 47 706                             |           |                  | 26,2346                                  |

do dalszych kalkulacji zastosowano dawki zaokrąglone do czterech miejsc po przecinku

Poniżej zamieszczono zarówno koszty pojedynczego podania enzymatycznej terapii zastępczej, jak również roczne koszty stosowania ETZ przy uwzględnieniu aktualnych cen zaczerpniętych z Obwieszczenia MZ



oraz rzeczywistych kosztów w oparciu o dane publikowane w komunikatach DGL. Dodatkowo przedstawiono koszty z uwzględnieniem zużycia leków w oparciu o dawkowanie z modelu testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 22. Koszt jednostkowej dawki oraz koszt roczny stosowania imiglicerazy oraz welaglicerazy alfa – polska praktyka kliniczna; analiza podstawowa

| Parametr  | Imigliceraza | Welagliceraza alfa |       |
|---|--------------|--------------------|-------|
|   |              | Bez RSS            | Z RSS |
| Średnia jednostkowa dawka [j.m./kg m.c.]              | 30,6352      | 26,2346            |       |
| Waga [kg]   | 69,7         |                    |       |
| Średnia jednostkowa dawka/pacjent [j.m.] <sup>1</sup> | 2 135,27     | 1 828,55           |       |
|   |              |                    |       |
|   |              |                    |       |
| Liczba podań/rok <sup>1</sup>                         | 26,09        |                    |       |
|   |              |                    |       |
|   |              |                    |       |

Tabela 23. Koszt jednostkowej dawki oraz koszt roczny stosowania imiglicerazy oraz welaglicerazy alfa – dawkowanie zaczerpnięte z modelu korporacyjnego; analiza wrażliwości

| Parametr  | Imigliceraza | Welagliceraza alfa |       |
|---|--------------|--------------------|-------|
|   |              | Bez RSS            | Z RSS |
| Średnia jednostkowa dawka [j.m./kg m.c.]              | 42,4         |                    |       |
| Waga [kg]   | 69,7         |                    |       |
| Średnia jednostkowa dawka/pacjent [j.m.] <sup>1</sup> | 2 955,28     |                    |       |
|   |              |                    |       |
|   |              |                    |       |
| Liczba podań/rok <sup>1</sup>                         | 26,09        |                    |       |
|   |              |                    |       |
|   |              |                    |       |

#### 1.3.7.4. Koszty podania leku

Eliglustat dostępny jest w postaci doustnej, dlatego przyjęto, iż wydanie leku pacjentom odbywało się będzie w ramach procedury: „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. [REDACTED]

[REDACTED] Wnioskowana wielkość opakowania to 56 twardych kapsulek, przy czym każdy blister zbiorczy zawiera 14 kapsulek. Przyjmując brak możliwości podziału blistra pomiędzy pacjentów określono, częstość, z jaką pacjenci zgłaszać się będą po lek uwzględniając jednocześnie zalecane dawkowanie, które uzależnione jest od szybkości metabolizmu.



Tabela 24. Częstość wydania eliglustatu

| Parametr                   | Dawka dobową [liczba kapsułek] | Liczba blisterów na okres nieprzekraczający 3 miesięcy <sup>1</sup> | Okres, na jaki wydawany jest lek [liczba dni] | Odszetek pacjentów [%] | Liczba wydań leku/rok <sup>2</sup> |
|----------------------------|--------------------------------|---|---|------------------------|------------------------------------|
| Średni i szybki metabolizm | 2                              | 13  | 91  | 96%                    | 4,03                               |
| Słaby metabolizm           | 1                              | 6   | 84  | 4%                     |                                    |

<sup>1</sup>założono brak możliwości podziału blistera pomiędzy pacjentów; <sup>2</sup>obliczono jako  $365,25 / (91 \times 96\% + 84 \times 4\%)$ , do dalszych obliczeń wykorzystano wartość niezaokrągloną

Imigłuceraza oraz welagłuceraza alfa podawane są średnio co 14 dni ( $\pm 3$  dni) w postaci jednogodzinnych wlewów dożylnych. Dane sprawozdawane przez NFZ [37,35]

Dane dotyczące kosztów jednostkowych świadczeń w zakresie leczenia ambulatoryjnego oraz szpitalnego w programie lekowym zaczerpnięto z *Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe)* stanowiącego załącznik do zarządzenia nr 68/2018/DGL Prezesa NFZ [51].

Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z wydaniem/podaniem leków

| Substancja czynna  | Nazwa świadczenia   | Kod świadczenia | Koszt jednostkowy [PLN] <sup>1</sup> |
|--------------------|---|-----------------|--------------------------------------|
| Eliglustat         | Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu | 5.08.07.0000004 | 108,16                               |
| Imigłuceraza       | Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu       | 5.08.07.0000003 | 486,72                               |
| Welagłuceraza alfa |   |                 |                                      |

<sup>1</sup>oszacowane jako iloczyn wyceny punktowej zaczerpniętej z Zarządzenia Prezesa NFZ [51] oraz ceny za punkt wynoszącej 1,00 PLN

Poniższa tabela zestawia roczne koszty podania leków z uwzględnieniem częstości wydania/podania.

Tabela 26. Koszty świadczeń związanych z wydaniem/podaniem leków

| Substancja czynna  | Koszt jednostkowy [PLN] | Liczba wydań/podań / rok | Koszt roczny wydania/podania [PLN] |
|--------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Eliglustat         | 108,16                  | 4,03                     | 435,47                             |
| Imigłuceraza       | 486,72                  | 26,09                    | 12 698,18                          |
| Welagłuceraza alfa |                         | (=365,25/14)             |                                    |

Poniższa tabela zestawia alternatywny koszt wydania eliglustatu. W związku z faktem, iż od zarządzenia nr 125/2017/DGL Prezesa NFZ [47] wprowadzono obowiązek wykonywania świadczeń w trybie ambulatoryjnym, natomiast wybranie innego trybu musi być uzasadnione ograniczeniem skuteczności stosowanej terapii, w ramach analizy wrażliwości założono, że podanie ETZ odbywać się będzie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Tabela 27. Koszty świadczenia związanego z wydaniem eliglustatu – analiza wrażliwości

| Substancja czynna  | Koszt jednostkowy [PLN] | Liczba wydań/podań / rok | Koszt roczny wydania/podania [PLN] |
|--------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Eliglustat         | 108,16                  | 13,04<br>(=365,25/28)    | 1 410,91                           |
| Imigłuceraza       | 108,16                  | 26,09                    | 2 821,82                           |
| Welagłuceraza alfa |                         | (=365,25/14)             |                                    |



| Nazwa świadczenia   | Kod świadczenia | Koszt jednostkowy [PLN] | Częstość /rok | Łączny roczny koszt [PLN] |
|---|-----------------|-------------------------|---------------|---------------------------|
| Diagnostyka w programie leczenia choroby Gauchera typu I                          | 5.08.08.0000067 |                         |               |                           |
| Kwalifikacja do leczenia chorób ultrazadkowych oraz weryfikacja jego skuteczności | 5.08.07.0000007 | 338,00                  | 2             |                           |

Koszty monitorowania leczenia pacjentów w ramach programów lekowych uwzględnione zostaną w ramach jednej z kategorii kosztów związanych z leczeniem wspomagającym choroby Gauchera (zobacz rozdz. 1.3.7.6), jako składowa kosztów uzależnionych od stanu zdrowotnego, w jakim znalazł się pacjent w modelu.

### 1.3.7.6. Koszty leczenia wspomagającego choroby Gauchera

Z uwagi na brak specyficznych dla warunków polskich danych, [REDAKTOR] zużycie zasobów związane z chorobą Gauchera przyjęto przy uwzględnieniu wyników ankiety przeprowadzonej wśród 132 pacjentów z GD1 leczonych w Wielkiej Brytanii [42]. Koszty te nie stanowią kosztów różniących pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi jednak są kosztami specyficznymi dla zadanych stanów zdrowotnych, dlatego postanowiono ich nie pomijać.

W ramach kosztów związanych z opieką nad pacjentem dorosłym z chorobą Gauchera typu 1 uwzględniono:

- koszty opieki ambulatoryjnej i POZ, obejmujące
  - lekarz POZ,
  - psycholog,
  - Inni specjaliści (np. ortopeda),
  - fizykoterapeuta,
- koszty opieki w ośrodku specjalistycznym, w celu monitorowania stanu chorego,
- koszty leczenia szpitalnego, w szczególności:
  - hospitalizacji z powodu chorób wątroby/płuc,
  - hospitalizacji ortopedycznej (wymiana stawu),
  - hospitalizacji ortopedycznej (niezwiązana z wymianą stawu),
  - opieki na SOR
- koszty stosowania bisfosfonianów.

#### Koszty opieki ambulatoryjnej

Poniżej zamieszczono koszty jednostkowe zasobów wykorzystanych do wyznaczenia kosztów opieki ambulatoryjnej. Nie uwzględniono kosztów lekarza POZ, z uwagi na sposób rozliczania kosztów Podstawowej Opieki Zdrowotnej, tj. ustalona stawka kapitacyjna wypłacana świadczeniodawcy niezależnie od liczby porad świadczeniobiorcy u lekarza pierwszego kontaktu [46].

Tabela 29. Koszty jednostkowe świadczeń

| Nazwa świadczenia                                      | Kod świadczenia | Wycena punktowa | Cena za punkt [PLN] | Koszt jednostkowy [PLN] | Referencje |
|--|-----------------|-----------------|---------------------|-------------------------|------------|
| W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu <sup>1</sup> | 5.30.00.0000001 | 33              | 1,0                 | 33,00                   | [50]       |
| Porada psychologiczna                                  | 5.15.12.0000259 | 8,74            | 8,35                | 72,98                   | [49]       |
| Wizyta fizjoterapeutyczna                              | 5.11.00.0000003 | 13              | 1,01                | 13,13                   | [53]       |

<sup>1</sup>inni specjaliści (np. ortopeda)



Poniżej zamieszczono całkowite koszty roczne opieki ambulatoryjnej nad pacjentami z chorobą Gauchera, w podziale na poszczególne stany zdrowotne, w jakich może znaleźć się chory.

Tabela 30. Opieka ambulatoryjna – leczenie wspomagające choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych

| Stan zdrowotny          | Lekarz POZ |              | Inni specjaliści |              | Psycholog |              | Fizjoterapeuta |              | Całkowity koszt roczny [PLN] |
|-------------------------|------------|--------------|------------------|--------------|-----------|--------------|----------------|--------------|------------------------------|
|                         | % osób     | Liczba porad | % osób           | Liczba porad | % osób    | Liczba porad | % osób         | Liczba wizyt |                              |
| Koszt jednostkowy [PLN] | 0,00       |              | 33,00            |              | 72,98     |              | 13,13          |              |                              |
| Mild                    | 100%       | 1            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 0%             | 0            | 4,10                         |
| Mild + bone pain        | 100%       | 4            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 0%             | 0            | 4,10                         |
| Mild + SSC              | 100%       | 4            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 100%           | 3            | 43,49                        |
| Moderate                | 100%       | 1            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 0%             | 0            | 4,10                         |
| Moderate + SSC          | 100%       | 4            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 100%           | 3            | 43,49                        |
| Marked                  | 100%       | 4            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 0%             | 0            | 4,10                         |
| Marked +SSC             | 100%       | 4            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 100%           | 3            | 43,49                        |
| Severe                  | 100%       | 4            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 0%             | 0            | 4,10                         |
| Severe + SSC            | 100%       | 4            | 4%               | 1            | 1%        | 2            | 100%           | 3            | 43,49                        |

#### Koszty opieki w ośrodku specjalistycznym

Z uwagi na fakt, iż koszty opieki w ośrodku specjalistycznym obejmują głównie koszty monitorowania osób dorosłych z chorobą Gauchera typu 1, przyjęto, że będą się one pokrywać z kosztami monitorowania chorych w ramach programów lekowych leczenia GD (2 136,16 PLN / rok; patrz Tabela 28)

#### Koszty leczenia szpitalnego

Poniżej zamieszczono koszty jednostkowe zasobów wykorzystanych do wyznaczenia kosztów leczenia szpitalnego. Z uwagi na sposób rozliczania Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (ryczałt dobowy [52]) nie doliczono dodatkowych kosztów opieki na SOR.

Tabela 31. Koszty jednostkowe świadczeń w zakresie leczenia szpitalnego

| Parametr                                    | Grupa JGP | Nazwa grupy JGP   | Koszt jednostkowy [PLN] <sup>1</sup> | Koszt uśredniony [PLN] <sup>2</sup> |
|---|-----------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Hospitalizacja z powodu chorób wątroby/płuc | G18A      | Przewlekłe choroby wątroby bez pw > 17 r.ż.   | 2 271,00                             | 3 677,50                            |
|   | D53       | Nadciśnienie płucne > 17 r.ż.   | 5 084,00                             |                                     |
| Hospitalizacja ortopedyczna (wymiana stawu) | H01       | Endoprotezoplastyka łokcia, barku, nadgarstka, stawu skokowo-goleniowego, pierwotna częściowa kolana  | 8 066,00                             | 10 058,80                           |
|   | H02       | Endoprotezoplastyka pierwotna częściowa stawu biodrowego  | 5 462,00                             |                                     |
|   | H13       | Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra  | 10 800,00                            |                                     |
|   | H14       | Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita biodra z rekonstrukcją kostną, endoprotezoplastyka stawu biodrowego z zastosowaniem trzpienia przynasadowego, kapoplastyka stawu biodrowego | 13 528,00                            |                                     |
|   | H15       | Endoprotezoplastyka pierwotna całkowita kolana  | 12 438,00                            |                                     |

| Parametr  | Grupa JGP | Nazwa grupy JGP                           | Koszt jednostkowy [PLN] <sup>1</sup> | Koszt uśredniony [PLN] <sup>2</sup> |
|---|-----------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Hospitalizacja ortopedyczna (niezwiązana z wymianą stawu) | H89D      | Choroby niezapalne kości i stawów > 3 dni | 2 271,00                             | 2 271,00                            |

<sup>1</sup>wycena punktowa na podstawie [44], średnia cena punktu = 1 PLN, <sup>2</sup>średnia arytmetyczna

Tabela 32. Leczenie szpitalne – leczenie wspomagające choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych

| Stan zdrowotny          | Hospitalizacja z powodu chorób wątroby/płuc |        | Hospitalizacja ortopedyczna (wymiana stawu) |        | Hospitalizacja ortopedyczna (niezwiązana z wymianą stawu) |        | SOR    |        | Całkowity koszt roczny [PLN] |
|-------------------------|---|--------|---|--------|---|--------|--------|--------|------------------------------|
|                         | % osób                                      | Liczba | % osób                                      | Liczba | % osób  | Liczba | % osób | Liczba |                              |
| Koszt jednostkowy [PLN] | 3 677,50                                    |        | 10 058,80                                   |        | 2 271,00  |        | 0,00   |        |                              |
| Mild                    | 0   | 0      | 0%  | 0      | 0%  | 0      | 0%     | 0      | 0,00                         |
| Mild + bone pain        | 0   | 0      | 0%  | 0      | 0%  | 0      | 0%     | 0      | 0,00                         |
| Mild + SSC              | 0   | 0      | 10%   | 1      | 90%   | 1      | 5%     | 2      | 3 049,78                     |
| Moderate                | 0   | 0      | 0%  | 0      | 0%  | 0      | 0%     | 0      | 0,00                         |
| Moderate + SSC          | 0   | 0      | 10%   | 1      | 90%   | 1      | 5%     | 2      | 3 049,78                     |
| Marked                  | 100%  | 0,5    | 0%  | 0      | 0%  | 0      | 0%     | 0      | 1 838,75                     |
| Marked +SSC             | 100%  | 0,5    | 10%   | 1      | 90%   | 1      | 5%     | 2      | 4 888,53                     |
| Severe                  | 100%  | 0,5    | 0%  | 0      | 0%  | 0      | 0%     | 0      | 1 838,75                     |
| Severe + SSC            | 100%  | 0,5    | 10%   | 1      | 90%   | 1      | 5%     | 2      | 4 888,53                     |

### Koszty bisfosfonianów

Ponieważ bisfosfoniany są powszechnie stosowane w leczeniu osteoporozy, która często występuje u pacjentów z chorobą Gauchera, autorzy modelu postanowili uwzględnić koszty bisfosfonianów w ramach opieki nad chorymi z GD1. Całkowity koszt leczenia bisfosfonianami, oszacowano jako roczny koszt terapii przemnożony przez maksymalny czas stosowania bisfosfonianów (6 lat), rozłożony w ustalonym przedziale czasowym (30 lat). Z uwagi na brak danych o stosowaniu leczenia przeciwosteoporotycznego u chorych z GD1 w warunkach polskich przyjęto założenia czasu stosowania bisfosfonianów za autorami modelu. Przyjęte założenie można dowolnie edytować w arkuszu „Detailed Costs”.

Do oszacowań przyjęto średni ważony liczbą sprzedanych dawek koszt bisfosfonianów doustnych refundowanych w Polsce we wskazaniu leczenie osteoporozy. Bisfosfoniany do podawania pozajelitowego (kwas alendronowy, kwas ryzendronowy, kwas zoledronowy, kwas pamidronowy) nie są refundowane we wskazaniu osteoporoza.

Tabela 33. Uśredniony koszt leków na osteoporozę za dawkę jednostkową

| Nazwa handlowa, postać i dawka | Zawartość opakowania (liczba dawek) | Liczba sprzedanych opakowań* | Liczba sprzedanych dawek | Udział w sprzedaży | Odpłatność NFZ/opak. [PLN]** | Odpłatność NFZ/dawkę [PLN] |
|--------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------------|
| Alendran 70, tabl., 70 mg      | 4                                   | 3 995                        | 15 980                   | 1,5%               | 8,36                         | 2,09                       |

| Nazwa handlowa, postać i dawka               | Zawartość opakowania (liczba dawek) | Liczba sprzedanych opakowań <sup>a</sup> | Liczba sprzedanych dawek | Udział w sprzedaży | Odpłatność NFZ/opak. [PLN] <sup>a,b</sup> | Odpłatność NFZ/dawkę [PLN] |
|--|-------------------------------------|--|--------------------------|--------------------|---|----------------------------|
| Alendrogen, tabl., 70 mg                     | 4                                   | 21 530                                   | 86 120                   | 8,0%               | 7,07                                      | 1,77                       |
| Alendronat Bluefish, tabl., 70 mg            | 4                                   | 1 484                                    | 5 936                    | 0,6%               | 6,25                                      | 1,56                       |
| Alendronate Arrow, tabl., 70 mg              | 4                                   | 8 664                                    | 34 656                   | 3,2%               | 7,76                                      | 1,94                       |
| Alendronic Acid Genoptim, tabl., 70 mg       | 4                                   | 2 083                                    | 8 332                    | 0,8%               | 7,04                                      | 1,76                       |
| Ostemax 70 comfort, tabl., 70 mg             | 4                                   | 36 370                                   | 145 480                  | 13,6%              | 8,36                                      | 2,09                       |
| Osteril 70, tabl., 70 mg                     | 4                                   | 63 129                                   | 252 516                  | 23,6%              | 8,36                                      | 2,09                       |
| Osteril 70, tabl., 70 mg                     | 6                                   | 23 371                                   | 140 228                  | 13,1%              | 12,42                                     | 2,07                       |
| Ostolek, tabl. powł., 70 mg                  | 4                                   | 40 220                                   | 160 880                  | 15,0%              | 8,36                                      | 2,09                       |
| Risendros 35, tabl. powł., 35 mg             | 12                                  | 10 645                                   | 127 744                  | 11,9%              | 25,07                                     | 2,09                       |
| Risendros 35, tabl. powł., 35 mg             | 4                                   | 23 239                                   | 92 956                   | 8,7%               | 8,36                                      | 2,09                       |
| <b>Uśredniona odpłatność NFZ/dawka [PLN]</b> |                                     |  |                          |                    |   | <b>2,05</b>                |

<sup>a</sup>na podstawie informacji o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków z okresu styczeń – kwiecień 2018 roku [2]; <sup>b</sup>różnica pomiędzy ceną detaliczną a odpłatnością świadczeniobiorcy na podstawie Otwieszczenia Ministra Zdrowia [30]

Tabela 34. Koszt jednostkowy podania bisfosfonianów dożylnych

| Nazwa świadczenia                                   | Kod świadczenia | Koszt jednostkowy [PLN] <sup>1</sup> |
|---|-----------------|--------------------------------------|
| Hospitalizacja z przyczyn nie ujętych gdzie indziej | 5.52.01.0001384 | 541,00                               |

<sup>1</sup>wycena punktowa na podstawie [45], średnia cena punktu = 1 PLN

Tabela 35. Koszt roczny stosowania bisfosfonianów

| Droga podania                             | Koszt jednostkowy [PLN] | Koszt roczny [PLN]                          | Średni koszt roczny [PLN] |
|---|-------------------------|---|---------------------------|
| Bisfosfoniany doustne                     | 2,03                    | 105,92<br>(=2,03 × (365,25/7)) <sup>1</sup> | 323,46                    |
| Bisfosfoniany do podawania pozajelitowego | 541,00                  | 541,00 <sup>2</sup>                         |                           |

<sup>1</sup>opakowanie jednostkowe wystarcza na 4 tygodnie (28 dni) terapii, <sup>2</sup>w osteoporozie zalecane jest podanie leku raz na rok

Tabela 36. Podanie bisfosfonianów – leczenie wspomagające choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych

| Stan zdrowotny                       | Bisfosfoniany w leczeniu osteoporozy | Całkowity koszt roczny [PLN] |
|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Koszt roczny [PLN]                   | 323,46                               |                              |
| Średni czas stosowania [lata]        | 6                                    |                              |
| Uwzględniony horyzont czasowy [lata] | 30                                   |                              |
| % osób                               |                                      |                              |
| Mild                                 | 0%                                   | 0,00                         |
| Mild + bone pain                     | 10%                                  | 6,47                         |
| Mild + SSC                           | 10%                                  | 6,47                         |
| Moderate                             | 10%                                  | 6,47                         |
| Moderate + SSC                       | 45%                                  | 29,11                        |
| Marked                               | 45%                                  | 29,11                        |
| Marked +SSC                          | 45%                                  | 29,11                        |
| Severe                               | 45%                                  | 29,11                        |



| Stan zdrowotny                       | Bisfosfoniany w leczeniu osteoporozy | Całkowity koszt roczny [PLN] |
|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Koszt roczny [PLN]                   | 323,46                               |                              |
| Średni czas stosowania [lata]        | 6                                    |                              |
| Uwzględniony horyzont czasowy [lata] | 30                                   |                              |
|                                      | % osób                               |                              |
| Severe + SSC                         | 45%                                  | 29,11                        |

Poniżej przedstawiono koszty roczne dla wyszczególnionych kategorii jak i łączne koszty opieki na chorymi w zależności od stanów zdrowotnych, w jakich mogą się znaleźć.

Tabela 37. Leczenie wspomagające choroby Gauchera – całkowite roczne koszty [PLN]

| Stan zdrowotny   | Koszty opieki ambulatoryjnej | Koszty opieki w ośrodku specjalistycznym | Koszty leczenia szpitalnego | Koszty bisfosfonianów | Całkowity koszt roczny |
|------------------|------------------------------|--|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
| Mild             | 4,10                         | 2 136,16                                 | 0,00                        | 0,00                  | 2 140,26               |
| Mild + bone pain | 4,10                         | 2 136,16                                 | 0,00                        | 6,47                  | 2 146,73               |
| Mild + SSC       | 43,49                        | 2 136,16                                 | 3 049,78*                   | 6,47                  | 5 235,90               |
| Moderate         | 4,10                         | 2 136,16                                 | 0,00*                       | 6,47                  | 2 146,73               |
| Moderate + SSC   | 43,49                        | 2 136,16                                 | 3 049,78                    | 29,11                 | 5 258,54               |
| Marked           | 4,10                         | 2 136,16                                 | 1 838,75                    | 29,11                 | 4 008,12               |
| Marked +SSC      | 43,49                        | 2 136,16                                 | 4 888,53                    | 29,11                 | 7 097,29               |
| Severe           | 4,10                         | 2 136,16                                 | 1 838,75                    | 29,11                 | 4 008,12               |
| Severe + SSC     | 43,49                        | 2 136,16                                 | 4 888,53                    | 29,11                 | 7 097,29               |

\* Zgodnie z przyjętym zużyciem zasobów u pacjentów w stanie „Moderate” nie odnotowuje się hospitalizacji, natomiast chorzy w stanie „Mild + SSC” z powikłaniami kostnymi wymagają hospitalizacji

### 1.3.7.7. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty zużytych zasobów wynikających z leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowaniem eliglustatu oraz enzymatycznej terapii zastępczej (ból głowy, biegunka i ból brzucha) powinny w minimalny sposób wpływać na wydatki płatnika publicznego. Ponadto wykorzystana w modelu częstość występowania zdarzeń niepożądanych uwzględnia wszystkie stopnie ciężkości AEs, a nie tylko stopień 3 i 4, co utrudnia określenie dokładnego kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych.

Poniżej podjęto próbę oszacowania kosztów leczenia farmakologicznego zdarzeń niepożądanych. Szczegóły oszacowań zamieszczono w załączniku 2.2, str. 55.

Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

| AEs         | Substancja czynna | DOD [g] | Koszt/opakowanie [PLN] |                     |
|-------------|-------------------|---------|------------------------|---------------------|
|             |                   |         | Perspektywa NFZ        | Perspektywa wspólna |
| Ból głowy   | paracetamol       | 3 g     | 0,00                   | 11,68               |
| Biegunka    | loperamid         | 10 mg   | 3,78                   | 7,56                |
| Ból brzucha | paracetamol       | 3 g     | 0,00                   | 11,68               |

Koszty leczenia działań niepożądanych w porównaniu z kosztami programu lekowego leczenia choroby Gauchera typu 1 (koszty leków i ich podania, koszty diagnostyki, monitorowania leczenia) wydają się być znikome.

Z uwagi na powyższe w niniejszej analizie postanowiono nie uwzględniać dodatkowych kosztów leczenia działań niepożądanych związanych z zastosowaną terapią. Należy zaznaczyć, że model pozwala użytkownikowi na wprowadzenie kosztów leczenia AEs, a tym samym badanie wpływu przyjętych wartości na wyniki analizy.

### 1.3.8. Compliance

Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby oraz miejsce podania enzymatycznej terapii zastępczej (szpital) w niniejszej analizie przyjęto współczynnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) równy 100%. [REDACTED]

W związku z brakiem danych dla ramienia eliglustatu w niniejszej analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%. Jest to założenie konserwatywne.

## 1.4. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [38] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W Obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 44 838 PLN [43].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 134 514 PLN/QALY (3 x 44 838 PLN).

## 1.5. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji [33], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowanie wskazanych w §5 ust. 6 rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [32] współczynników CER (ang. cost-effectiveness ratio) dla wnioskowanej technologii (produkt Cerdelga<sup>®</sup>) oraz technologii opcjonalnych (odpowiednio Cerezyme i VPRIV) [REDACTED]





| Parametr modelu   | Wartość w analizie podstawowej                           | Wartość w analizie wrażliwości |  | Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości   |
|---|--|--------------------------------|--|---|
|   |  | Minimum                        | Maksimum   |   |
|   |  |                                |  |   |
|   |  |                                |  |   |
| <b>Koszt VEL (cykl)</b>                                       | wariant z RSS: 672 167,21<br>wariant bez RSS: 806 062,54 | -                              | wariant z RSS: 1 086 347,41<br>wariant bez RSS: 1 302 747,19 |   |
| <b>Koszt wydania eliğustatu (cykl)</b>                        | 435,47   | -                              |  | Założenia analizy podstawowej - zobacz Tabela 26  |
| <b>Koszt podania ETZ (cykl)</b>                               | 12 698,18  | -                              | 2 821,82   | Szczegóły kalkulacji zobacz Tabela 26<br>W związku z faktem, iż od zarządzenia nr 125/2017/DGL Prezesa NFZ [47] wprowadzono obowiązek wykonywania świadczeń w trybie ambulatoryjnym, założono, że podanie ETZ odbywać się będzie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” – szczegóły kalkulacji zobacz Tabela 27 |
| <b>Koszty leczenia wspomagającego choroby Gauchera (cykl)</b> | Tabela 37  | -                              | -  | Szczegóły kalkulacji zamieszczono w rozdz. 1.3.7.6  |
| <b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych</b>                  | 0,00   | -                              | 3 028,68   | Szczegóły zobacz rozdz. 1.3.7.7<br>W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszty leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w ramieniu eliğustatu w ramach badania ENCORE, niezwiązanych z zastosowanym leczeniem – szczegóły kalkulacji rozdz. 2.2  |
| <b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>                    |  |                                |  |   |
| <i>Populacja chorych wcześniej nieleczonych</i>               |  |                                |  |   |
| <b>Wiek [lata]</b>  | 32   | -                              | -  | ENGAGE [25, 26]   |
| <b>Splenektomia</b>   | 0%   | -                              | -  | ENGAGE [25, 26]   |
| <b>Waga [kg]</b>  | 69,7   |                                |  | ENCORE [10, 6] /  |
| <b>Płeć</b>   | 40% mężczyzn   | -                              | 50% mężczyzn   | W analizie podstawowej przyjęto odsetek mężczyzn na podstawie publikacji Jurecka 2011 [20] (pacjenci z GD1 w Polsce, dane uwzględniają również dzieci) /<br>W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dotyczące płci zaczerpnięte z badania ENGAGE   |

| Parametr modelu  | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości |              | Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości  |
|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------|--|
|  |                                | Minimum                        | Maksimum     |  |
| Wyjściowy rozkład populacji w zależności od stopnia nasilenia objawów choroby Gauchera | Tabela 5                       | -                              | -            | ENGAGE [13, 14]  |
| <i>Populacja pacjentów wcześniej leczonych ETZ</i>                                     |                                |                                |              |  |
| Wiek [lata]  | 38                             | -                              | -            | ENCORE [10, 6]   |
| Splenektomia   | 25%                            | -                              | -            | ENCORE [10, 6]   |
| Waga [kg]  | 69,7                           | ■                              | ■            | ENCORE [10, 6] /   |
| Płeć   | 40% mężczyzn                   | -                              | 47% mężczyzn | W analizie podstawowej przyjęto odsetek mężczyzn na podstawie publikacji Jurecka 2011 [20] (pacjenci z GD1 w Polsce, dane uwzględniają również dzieci) / W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane dotyczące płci zaczerpnięte z badania ENCORE |
| Wyjściowy rozkład populacji w zależności od stopnia nasilenia objawów choroby Gauchera | Tabela 5                       | -                              | -            | ENCORE [10, 6]   |
| <i>Parametry kliniczne</i>   |                                |                                |              |  |
| <i>Populacja chorych wcześniej nieleczonych</i>  |                                |                                |              |  |
| Krótkoterminowe prawdopodobieństwa przejść (cykl nr 1)                                 | Tabela 6                       | -                              | -            | ENGAGE [25, 26]  |
| Długoterminowe prawdopodobieństwa przejść (cykl nr 2+)                                 | Tabela 59                      | -                              | -            | DS3 Score Study [40]   |
| Przerwanie leczenia prowadzące do zmiany terapii                                       | Tabela 8                       | -                              | -            | [12, 11]   |
| Czas, w którym może nastąpić przerwanie leczenia                                       | 3 lata                         | 1 rok                          | 10 lat       | Założenie / W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne założenia dotyczące czasu, w którym może nastąpić przerwanie leczenia  |
| Śmiertelność   | Tabela 10                      | -                              | Tabela 10    | W analizie podstawowej wykorzystano śmiertelność specyficzną dla choroby Gauchera typu 1 / W analizie wrażliwości uwzględniono śmiertelność w populacji ogólnej (szczegóły rozdz. 1.3.6, str. 20)  |
| <i>Populacja pacjentów wcześniej leczonych ETZ</i>                                     |                                |                                |              |  |
| Krótkoterminowe prawdopodobieństwa przejść (cykl nr 1)                                 | Tabela 7                       | -                              | -            | ENCORE [10, 6]   |
| Długoterminowe prawdopodobieństwa przejść (cykl nr 2+)                                 | Tabela 60                      | -                              | -            | DS3 Score Study [40]   |
| Przerwanie leczenia prowadzące do zmiany terapii                                       | Tabela 8                       | -                              | -            | [12, 11]   |
| Śmiertelność   | Tabela 10                      | -                              | Tabela 10    | W analizie podstawowej wykorzystano śmiertelność specyficzną dla choroby Gauchera typu 1 / W analizie wrażliwości uwzględniono śmiertelność w populacji ogólnej (szczegóły rozdz. 1.3.6, str. 20)  |
| <i>Pozostałe parametry</i>   |                                |                                |              |  |
| Compliance ełigłustat  | 100%                           | -                              | -            | Szczegóły rozdz. 1.3.8, str. 35  |
| Compliance ETZ   | 100%                           | -                              | -            | Szczegóły rozdz. 1.3.8, str. 35  |

| Parametr modelu  | Wartość w analizie podstawowej | Wartość w analizie wrażliwości |          | Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości  |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|--|
|                  |                                | Minimum                        | Maksimum |  |
| Horyzont czasowy | Dożywotni                      | 1 rok                          |          | W ramach analizy wrażliwości przyjęto jednoroczny horyzont czasowy, który jest zbliżony do okresu obserwacji w badaniach klinicznych eliglustatu |
| Stopa dyskontowa | Koszty 5%, efekty 3,5%         | Koszty 0%, efekty 0%           | -        | Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [32] oraz z Wytycznymi HTA [1].      |

## 1.7.Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Konsekwencje zdrowotne przedstawiono w przeliczeniu na jednego dorosłego pacjenta dla dożywotniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji wcześniej nieleczonej

| Parametr  | EU               | IMI     | VEL     |       |
|---|------------------|---------|---------|-------|
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
|   |                  |         |         |       |
| Koszt podania leku [PLN]                            | 37 468           | 211 867 | 211 867 |       |
| Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]          | 0                | 0       | 0       |       |
| Koszt opieki nad pacjentem z chorobą Gauchera [PLN] | 23 420           | 23 420  | 23 420  |       |
| <i>Kategoria wyniku zdrowotnego</i>                 |                  |         |         |       |
| Liczba zyskanych lat życia [LYG]                    | 21,39            | 21,39   | 21,39   |       |
| Lata życia w stanie                                 | Mild             | 13,98   | 13,98   | 13,98 |
|   | Mild + bone pain | 2,57    | 2,57    | 2,57  |
|   | Mild + SSC       | 0,15    | 0,15    | 0,15  |
|   | Moderate         | 4,44    | 4,44    | 4,44  |
|   | Moderate + SSC   | 0,12    | 0,12    | 0,12  |
|   | Marked           | 0,08    | 0,08    | 0,08  |
|   | Marked +SSC      | 0,05    | 0,05    | 0,05  |
|   | Severe           | 0,00    | 0,00    | 0,00  |











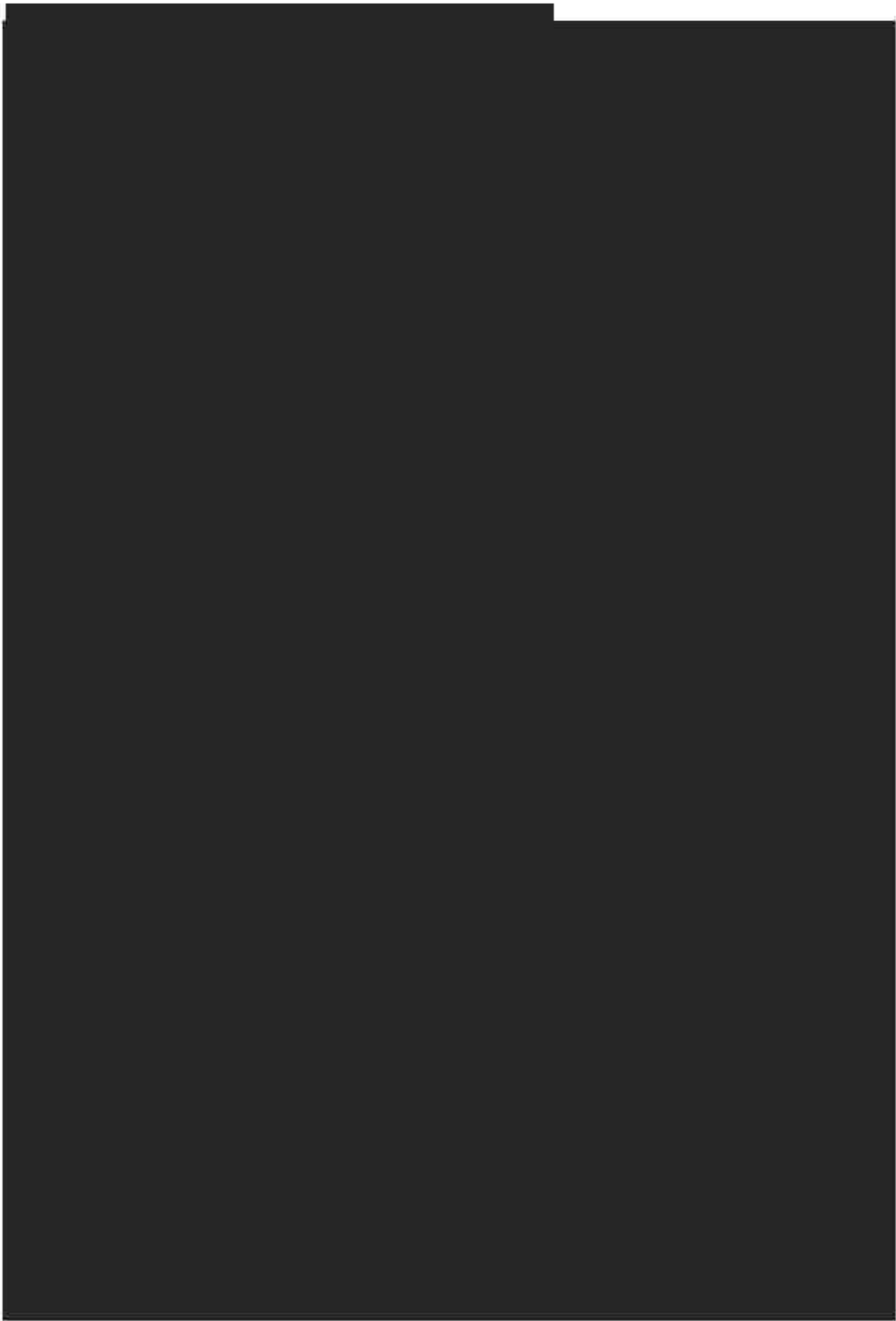


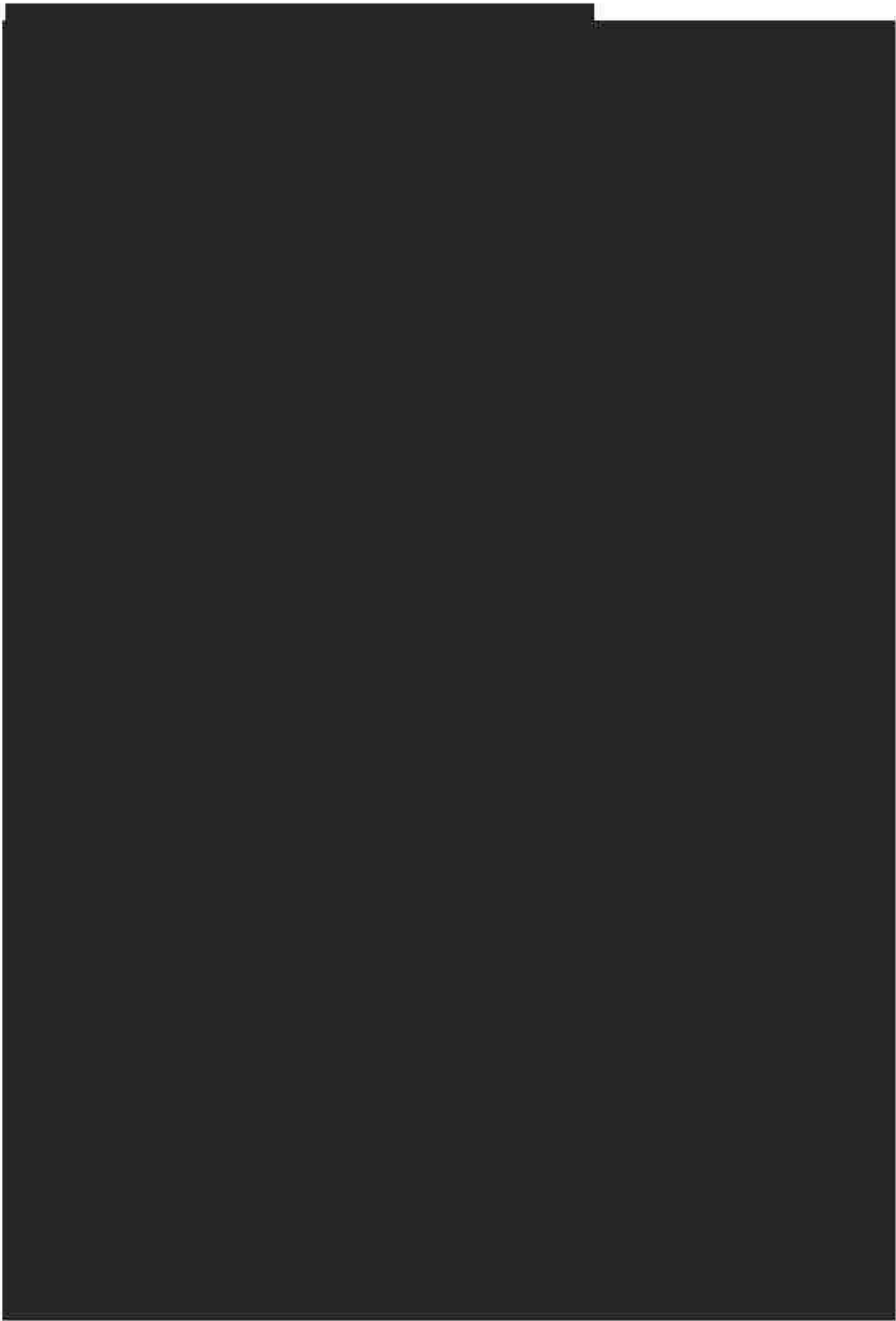














### 1.8.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Z uwagi na technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości. Podejście takie jest zgodne z Wytycznymi HTA [1], które pozwalają na odstępianie od analizy probabilistycznej w sytuacji, gdy analiza ekonomiczna jest w formie porównania kosztów. Wpływ zmiany parametrów na wyniki analizy testowano w ramach szeroko wykonanej prostej, deterministycznej analizy wrażliwości, która potwierdziła stabilność wyników.

## 1.9. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania eliglustatu w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową eliglustatu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1], przeszukano również strony internetowe ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research), PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne) oraz SMDM (Society for Medical Decision Making).

Wyszukiwanie zakończono dnia 09 marca 2018 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających stosowanie eliglustatu w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. W jednej z prac Hayes 2015 [16] zamieszczono jedynie informacje o koszcie miesięcznej terapii eliglustatem u chorych z GD typu 1.

## 1.10. Ograniczenia i dyskusja

### 1.10.1. Ograniczenia analizy

Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Poniżej przedstawiono potencjalne ograniczenia analizy:

- Do ograniczeń analizy należy zaliczyć nieuwzględnienie w ramach modelu ekonomicznego możliwości powrotu na leczenie eliglustatem pacjentek, u których na okres ciąży i karmienia piersią została zastosowana enzymatyczna terapia zastępcza. Jednocześnie brak jest informacji o częstotliwości wystąpienia ciąży u pacjentek z typem 1 choroby Gauchera leczonych w ramach programów lekowych w Polsce. Dlatego określenie prawdopodobieństwa przerwania terapii eliglustatem na okres ciąży i laktacji będzie możliwe dopiero po retrospektywnej analizie skutków wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu Cerdelga.
- Ograniczeniem niniejszej analizy jest również fakt braku polskich danych dotyczących zużycia zasobów związanych z leczeniem dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1. O ile dane dotyczące prowadzonych programów lekowych leczenia choroby Gauchera (B.23, B.60), co do liczby pacjentów oraz liczby wykonanych procedur medycznych są gromadzone i udostępniane przez NFZ, [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. Z uwagi na powyższe w analizie postanowiono pozostawić zużycie w chorobie Gauchera typu 1 na podstawie danych z rejestru. Koszty te nie stanowią kosztów różniących pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi jednak są kosztami specyficznymi dla zadanych stanów zdrowotnych, dlatego postanowiono ich nie pomijać.
- Uwzględnienie w kalkulacjach danych dotyczących dawkowania nie tylko dla dorosłych, ale również dzieci może prowadzić do заниzenia średniej dawki produktów ETZ w porównaniu z rzeczywistą średnią dawką w populacji pacjentów w wieku, co najmniej 18 lat. Należy zaznaczyć, że Narodowy Fundusz Zdrowia nie udostępnia danych o dawkowaniu leków w programach lekowych w podziale na dzieci i dorosłych [34], a z danych dostarczonych przez NFZ wynika, że dorośli stanowią większość (91% [21]) wśród chorych objętych terapią w ramach programów lekowych B.23 oraz B.60. Założenie takie jest założeniem konserwatywnym, działającym na niekorzyść ocenianej interwencji.

### 1.10.2. Dyskusja

W celu oceny opłacalności stosowania preparatu Cerdelga w długotrwałym leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6, w ramach wnioskowanego programu lekowego posłużono się wielokrotnie walidowanym modelem, w związku z powyższym zastosowane metody wyznaczania prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami i sposób modelowania należy uznać za wiarygodne.

Ocenę opłacalności stosowania eliglustatu w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) opierającej się na dostarczonej przez Wnioskodawcę modelu skonstruowanym w programie MS Excel. Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest koszt inkrementalny wyrażający różnicę w kosztach technologii medycznych o porównywalnej efektywności klinicznej. Przyjęty



dożywni horyzont czasowy zapewnił uwzględnienie w modelu wszystkich zdarzeń klinicznych i kosztów występujących u każdego z pacjentów do momentu zgonu.

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami w pierwszym cyklu (pierwszym roku) zaczerpnięto z badań klinicznych (*ENGAGE* [25, 26], *ENCORE* [10, 6]) jak również *DS3 Score Study* [40]. Od drugiego cyklu prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami zaczerpnięto z publikacji *Weinreb 2015 (DS3 Score Study)* [40], obejmującej dane z rejestru *ICGG Gaucher Registry (International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry)*. Macierze długoterminowych prawdopodobieństw przejścia, dostosowane do statusu spełnionym oraz wyjściowego nasilenia choroby wg skali DS3 (nasilenie niewielkie, średnie, znaczne i poważne), uzyskano z wykorzystaniem współczynników uporządkowanego modelu regresji logistycznej. Model zakłada, że prawdopodobieństwa długoterminowe są niezależne od zastosowanego leczenia.

Kosztami różniącymi pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi były jedynie koszty ponoszone na zakup leków oraz koszty ich podania. Enzymatyczna terapia zastępcza wymaga podania w warunkach hospitalizacji jednodniowej – [redacted] dane sprawozdawane przez NFZ [34]. Wydanie eliglustatu natomiast odbywać się będzie w ramach procedury: „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” [redacted]. Natomiast koszty leczenia wspomagającego związanego z aktualnym stanem pacjenta (stopniem zaawansowania choroby Gauchera typu 1) przy założeniu braku różnic w skuteczności pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie stanowią kosztów różniących.

Pominięto uwzględnienie kosztów działań niepożądanych, jednak jak pokazują wyniki analizy wrażliwości przyjęcie kosztów SAEs nie wpływa w znaczący stopniu na wyniki wariantu podstawowego analizy (wzrost kosztu inkrementalnego o 0,1%).

Jednym z parametrów, którego zmiana w największym stopniu wpływają na wyniki analizy jest przyjęcie dawkowania ETZ jak w badaniu klinicznym *ENCORE*. W większości wariantów analizy eliglustat jest w takim przypadku terapią tańszą od leczenia ETZ. Należy zaznaczyć, że w ramach wariantu podstawowego przyjęto rzeczywiste dawkowanie leków enzymatycznej terapii zastępczej stosowanych w ramach programów lekowych leczenia GD oraz liczby pacjentów objętych leczeniem w ramach ww. programów. Należy mieć na względzie, że tak skalkulowana dawka jednostkowa może być zaniżona, szczególnie, że do kalkulacji uwzględniono również dane dla populacji pediatrycznej oraz założono *compliance* na poziomie 100%.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania eliglustatu u dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1.

## 1.11. Wnioski końcowe

### Odniesienie do progu opłacalności

Biorąc pod uwagę strategię analityczną przeprowadzonej analizy (analiza minimalizacji kosztów) dla porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami brak jest możliwości odniesienia się do progu opłacalności.

### Wnioski

Produkt leczniczy Cerdelga jest nową, niezmiernie ważną dla pacjentów dotkniętą postępującą i nieuleczalną chorobą Gauchera opcją terapeutyczną. Jego stosowanie pozwala chorym uniknąć kontynuacji dożywniej terapii opartej o regularne dożylnie wlewy leków z grupy ETZ, a jednocześnie prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów i maksymalnego przedłużenia życia, poprzez obniżenie prawdopodobieństwa wystąpienia nieodwracalnych zmian w narządach wewnętrznych czy układzie kostnym, które to w większości przypadków stanowią czynnik najbardziej upośledzający codzienne funkcjonowanie i jakość życia.



Wprowadzenie do polskiej praktyki klinicznej eliglustatu, jako leku sierocego, dzięki umożliwieniu dostępu do tej formy leczenia w ramach programu lekowego, stanowi szansę na poprawę stanu pacjentów oraz jakości ich życia, będąc zarazem zwieńczeniem wieloletnich prac nad stworzeniem i rozpowszechnieniem leku, który w pełni zaspokajał będzie potrzeby osób zmagających się z tą rzadką chorobą. Wpisuje się w ogólnie przyjęte podejście polegające na priorytetowym traktowaniu metod terapeutycznych w chorobach rzadkich i podejmowaniu kluczowych pozytywnych decyzji refundacyjnych w tym zakresie.

Podsumowując, umożliwienie dostępu do produktu leczniczego Cerdelga® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia dorosłych pacjentów z chorobą Gauchera typu 1 ze słabym, średnim lub szybkim metabolizmem z udziałem izoenzymu CYP2D6 oraz stanowi szansę podwyższenia jakości ich życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 2. ZAŁĄCZNIKI

### 2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania eliglustatu.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 09-03-2018r.)

| Lp. | Słowa kluczowe  | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 1   | "eliglustat" [Supplementary Concept]  | 33                  |
| 2   | (eliglustat OR cerdelga OR "eliglustat tartrate" OR genz112638 OR "genz 112638" OR "n [1 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 1 hydroxy 3 (pyrrolidin 1 yl) propan 2 yl) octanamide" OR "n [2 (1, 4 benzodioxan 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide" OR "n [2 (2, 3 dihydro 1, 4 benzodioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (1 pyrrolidinylmethyl) ethyl] octanamide" OR "octanoic acid [2 (2, 3 dihydrobenzo [1, 4] dioxin 6 yl) 2 hydroxy 1 (pyrrolidin 1 ylmethyl) ethyl] amide tartaric acid salt") | 60                  |
| 3   | 1 OR 2  | 60                  |
| 4   | (economic* OR economics OR economic OR cost OR costs OR costing OR cost-effectiveness OR cost-utility OR cost-benefit OR pharmacoeconomic OR pharmacoeconomic* OR financ* OR CEA OR CUA OR CBA OR willingness-to-pay OR model OR decision tree OR probabilistic OR deterministic OR Markov OR simulation OR microsimulation)  | 3 141 820           |
| 5   | 3 AND 4   | 11                  |

Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 09-03-2018 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe                    | Wyniki wyszukiwania |
|-----|-----------------------------------|---------------------|
| 1   | eliglustat                        | 45                  |
| 2   | Cerdelga                          | 1                   |
| 3   | 1 OR 2                            | 45                  |
| 4   | 3 AND FILTR: Economic Evaluations | 0                   |

Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Orid (wyszukiwanie zakończone 09-03-2018 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|----------------|---------------------|
| 1   | eliglustat     | 5                   |
| 2   | Cerdelga       | 1                   |
| 3   | 1 OR 2         | 5                   |
| 4   | 3 IN NHSEED    | 0                   |

Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronach internetowych ISPOR, SMDM oraz PTFE (wyszukiwanie zakończone 09-03-2018 r.)

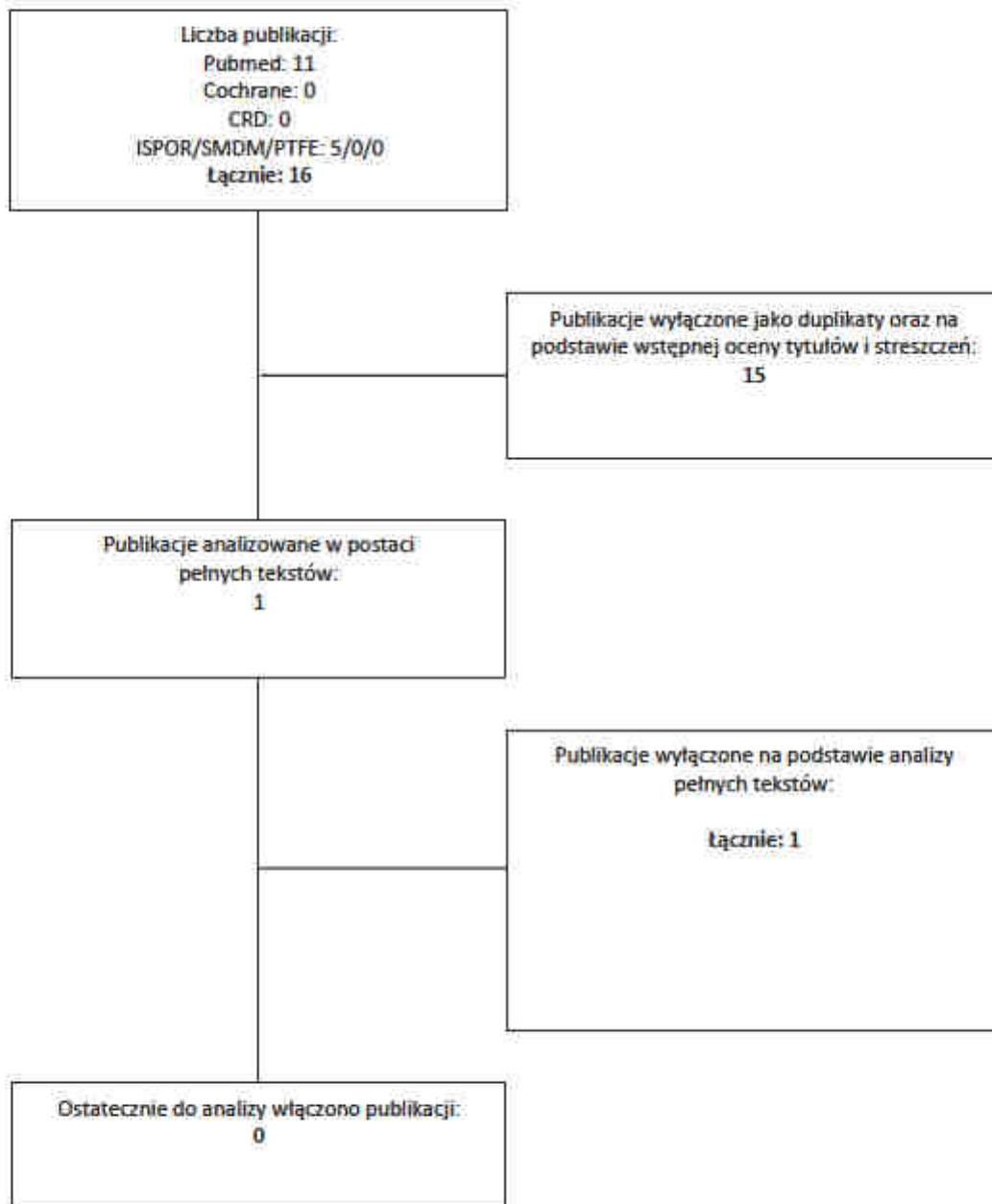
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |           |           |
|-----|----------------|---------------------|-----------|-----------|
|     |                | ISPOR [18]          | SMDM [33] | PTFE [31] |
| 1   | eliglustat     | 5                   | 0         | 0         |
| 2   | Cerdelga       | 0                   | 0         | 0         |
| 3   | 1 OR 2         | 5                   | 0         | 0         |



### 2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



### 2.2. Leki uwzględnione w leczeniu zdarzeń niepożądanych

Koszt produktów zawierających paracetamol zaczerpnięto z Indeksu leków zamieszczonego na portalu Medycyna Praktyczna [24]. Uwzględniono opakowania zawierające tabletki w dawce co najmniej 500 mg (z uwagi na DDD ustalone przez WHO na poziomie 3 g [5]) oraz o zawartości co najmniej 20 tabletek. Aby jedno opakowanie wystarczyło do opanowania bólu związanego z leczeniem zdarzeń niepożądanych takich jak ból brzucha oraz ból głowy.

Tabela 53. Leki uwzględniające paracetamol

| Nazwa handlowa, zawartość, postać i dawka           | Odpłatność/opak. [PLN] |                     |
|---|------------------------|---------------------|
|   | Perspektywa NFZ        | Perspektywa wspólna |
| Acenol forte, 20 tabl., 500 mg                      | 0,00                   | 10,45               |
| Apap, 100 tabl., 500 mg                             | 0,00                   | 43,48               |
| Apap, 24 tabl., 500 mg                              | 0,00                   | 13,91               |
| Apap, 50 tabl., 500 mg                              | 0,00                   | 26,41               |
| Codipar, 24 tabl., 500 mg                           | 0,00                   | 7,15                |
| Codipar, 50 tabl., 500 mg                           | 0,00                   | 11,65               |
| Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol, 20 tabl., 500 mg | 0,00                   | 4,6                 |
| Laboratoria PolfaŁódź Paracetamol, 50 tabl., 500 mg | 0,00                   | 6,9                 |
| Ominipap, 24 tabl. powł., 500 mg                    | 0,00                   | 5,58                |
| Panadol, 48 tabl. powł., 500 mg                     | 0,00                   | 15,31               |
| Paracetamol Afiofarm, 20 tabl., 500 mg              | 0,00                   | 4,88                |
| Paracetamol Biofarm, 20 tabl., 500 mg               | 0,00                   | 5,93                |
| Paracetamol DOZ, 20 tabl., 500 mg                   | 0,00                   | 5,48                |
| Paracetamol DOZ, 60 tabl., 500 mg                   | 0,00                   | 13,63               |
| Paracetamol Filofarm, 20 tabl., 500 mg              | 0,00                   | 4,53                |
| Paracetamol Hasco, 30 tabl. powł., 500 mg           | 0,00                   | 8,57                |
| Paracetamol LGO, 20 tabl., 500 mg                   | 0,00                   | 4,8                 |
| Paracetamol LGO, 60 tabl., 500 mg                   | 0,00                   | 11,1                |
| Paramax Rapid, 100 tabl., 500 mg                    | 0,00                   | 17,59               |
| Średnia arytmetyczna                                | 0,00                   | 11,68               |

W leczeniu biegunki uwzględniono koszty produktu Loperamid WZF, który wskazany jest w objawowym leczeniu ostrej i przewlekłej biegunki [9]. Koszt wskazanego produktu zaczerpnięto z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia [30], zgodnie z którym loperamid refundowany jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Tabela 54. Produkt refundowany zawierający loperamid

| Nazwa handlowa, zawartość, postać i dawka | Cena detaliczna [PLN] | Odpłatność pacjenta [PLN] | Odpłatność/opak. [PLN] |                     |
|---|-----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|
|   |                       |                           | Perspektywa NFZ        | Perspektywa wspólna |
| Loperamid WZF, 30 tabl., 2 mg             | 7,56                  | 3,78                      | 3,78                   | 7,56                |

### 2.3. Koszty leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych (SAEs) – analiza wrażliwości

Autorzy badania ENCORE nie uznali żadnego ze wskazanych SAEs za zdarzenia związane z leczeniem. Kilka z nich uznano za zdarzenia wywołane chorobą Gauchera (nowotwór złośliwy wątroby, zwłknięcie stawu, zapalenie pęcherzyka żółciowego), inne natomiast uznano za hospitalizacje związane ze zdarzeniami współistniejącymi (ang. *intercurrent events*), takimi jak zapalenie uchyłków, mięśniak macicy, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie pęcherza żółciowego, mammoplastyka i niedokrwistość jelita grubego. Osobno autorzy badania odnieśli się do zdarzenia, które skutkowało zaprzestaniem leczenia, jakim był zawał mięśnia sercowego – uznano jednak, że nie miał on związku z zastosowanym leczeniem.

Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości postanowiono uwzględnić koszty leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych, w celu oceny wpływu niezwiązanych z leczeniem SAEs na wyniki analizy minimalizacji kosztów porównywanych technologii medycznych.

Poniższej wyszczególniono poważne zdarzenia niepożądane, które zaobserwowano u 11 pacjentów ze 106 chorych stosujących leczenie eliglustatem w ramach badania ENCORE:

- zapalenie wyrostka robaczkowego (n = 1),
- zapalenie uchyłków (n = 1),
- nowotwór złośliwy wątroby (n = 1),
- mięśniak macicy (in. włókniak macicy) (n = 1),
- omdlenie (n = 2),
- zawał mięśnia sercowego (n = 1),
- niedokrwistość jelita grubego (n = 1),
- zapalenie pęcherzyka żółciowego (n = 1),
- zwłknięcie stawów (n = 1),
- mammoplastyka (n = 1).

Poniżej zamieszczono koszty jednostkowe poważnych zdarzeń niepożądanych, zakładając, że leczenie obejmowało będzie hospitalizację lub zaopatrzenie pacjenta w ramach Szpitalnego Oddziału Ratunkowego.

Tabela 55. Koszty jednostkowe leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych

| Parametr                        | Grupa JGP | Nazwa grupy JGP   | Koszt jednostkowy [PLN] <sup>1</sup> | Koszt uśredniony [PLN] <sup>2</sup> |
|---------------------------------|-----------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Zapalenie wyrostka robaczkowego | F82       | Wycięcie wyrostka robaczkowego z powikłaniami             | 3 732                                | 2 596,25                            |
|                                 | F83       | Wycięcie wyrostka robaczkowego                            | 2 542                                |                                     |
|                                 | F86E      | Choroby wyrostka robaczkowego > 65 r.ż.                   | 2 380                                |                                     |
|                                 | F86F      | Choroby wyrostka robaczkowego < 66 r.ż.                   | 1 731                                |                                     |
| Zapalenie uchyłków              | F26E      | Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) > 65 r.ż. | 4 056,00                             | 5 905,60                            |
|                                 | F26F      | Choroby jelita cienkiego (bez chorób zapalnych) < 66 r.ż. | 3 083,00                             |                                     |
|                                 | F36       | Choroby jelita grubego                                    | 2 596,00                             |                                     |
|                                 | F31A      | Kompleksowe zabiegi jelita grubego > 17 r.ż.              | 13 790,00                            |                                     |
|                                 | F32       | Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego                 | 6 003,00                             |                                     |



| Parametr                        | Grupa JGP | Nazwa grupy JGP                                       | Koszt jednostkowy [PLN] <sup>1</sup> | Koszt uśredniony [PLN] <sup>2</sup> |
|---------------------------------|-----------|---|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Nowotwór złośliwy wątroby       | G01       | Rozległe zabiegi wątroby                              | 15 196,00                            | 5 710,80                            |
|                                 | G11       | Kompleksowe zabiegi wątroby                           | 8 653,00                             |                                     |
|                                 | G12       | Duże zabiegi wątroby                                  | 2 974,00                             |                                     |
|                                 | G13       | Średnie zabiegi wątroby                               | 1 190,00                             |                                     |
|                                 | G14       | Małe zabiegi wątroby                                  | 541,00                               |                                     |
| Mięśniak macicy                 | M26       | Leczenie zachowawcze górnej części układu rozrodczego | 865,00                               | 865,00                              |
| Orndfienie                      | -         | SOR <sup>3</sup>                                      | 0,00                                 | 0,00                                |
| Zawał mięśnia sercowego         | E10       | OZW - diagnostyka inwazyjna                           | 4 040,00                             | 8 070,83                            |
|                                 | E11       | OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni           | 15 277,00                            |                                     |
|                                 | E12G      | OZW - leczenie inwazyjne                              | 9 610,00                             |                                     |
|                                 | E15       | OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw                 | 13 342,00                            |                                     |
|                                 | E16       | OZW > 69 r.ż. lub z pw                                | 3 301,00                             |                                     |
|                                 | E17G      | OZW - leczenie zachowawcze                            | 2 855,00                             |                                     |
| Niedokrwiłość jelita grubego    | F31A      | Kompleksowe zabiegi jelita grubego > 17 r.ż.          | 13 790,00                            | 7 463,00                            |
|                                 | F32       | Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego             | 6 003,00                             |                                     |
|                                 | F36       | Choroby jelita grubego                                | 2 596,00                             |                                     |
| Zapalenie pęcherzyka żółciowego | G25E      | Wycięcie pęcherzyka żółciowego > 65 r.ż.*             | 3 840,00                             | 2 704,00                            |
|                                 | G25F      | Wycięcie pęcherzyka żółciowego < 65 r.ż.*             | 3 407,00                             |                                     |
|                                 | G26E      | Choroby dróg żółciowych > 65 r.ż.                     | 1 947,00                             |                                     |
|                                 | G26F      | Choroby dróg żółciowych < 65 r.ż.                     | 1 622,00                             |                                     |
| Zwichnięcie stawów              | -         | SOR <sup>3</sup>                                      | 0,00                                 | 0,00                                |
| Mammoplastyka <sup>4</sup>      | -         | -   | 0,00                                 | 0,00                                |

<sup>1</sup>wycena punktowa na podstawie [44], średnia cena punktu = 1 PLN; <sup>2</sup>średnia arytmetyczna; <sup>3</sup>z uwagi na sposób rozliczania Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (ryczałt dobowy [52]) nie doliczono dodatkowych kosztów opieki na SOR; <sup>4</sup>przyjęto, że mammoplastyka przeprowadzona została na życzenie pacjentki i nie jest związana w żaden sposób z zastosowanym leczeniem, dlatego nie doliczono kosztów przeprowadzonego zabiegu

Uwzględniając koszty jednostkowe (Tabela 55) oraz liczbę SAEs oszacowano uśredniony ważony koszt leczenia pojedynczego zdarzenia niepożądanego w grupie chorych stosujących leczenie efiglustatem (zobacz Tabela 56).

Tabela 56. Uśredniony koszt leczenia pojedynczego SAEs

| SAEs   | Liczba pacjentów, w których wystąpiło SAEs | Koszt jednostkowy [PLN] |
|--|--|-------------------------|
| Zapalenie wyrostka robaczkowego                | 1  | 2 596,25                |
| Zapalenie uchyłków                             | 1  | 5 905,60                |
| Nowotwór złośliwy wątroby                      | 1  | 5 710,80                |
| Mięśniak macicy                                | 1  | 865,00                  |
| Omdlenie                                       | 2  | 0,00                    |
| Zawał mięśnia sercowego                        | 1  | 8 070,83                |
| Niedokrwistość jelita grubego                  | 1  | 7 463,00                |
| Zapalenie pęcherzyka żółciowego                | 1  | 2 704,00                |
| Zwichnięcie stawów                             | 1  | 0,00                    |
| Mammoplastyka                                  | 1  | 0,00                    |
| Sumaryczny koszt leczenia SAEs                 |  | 33 315,48               |
| Średni ważony koszt leczenia pojedynczego SAEs |  | 3 028,68                |

## 2.4. Zestawienie badań diagnostycznych w ramach programów lekowych

Tabela S7. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu – badania przy kwalifikacji

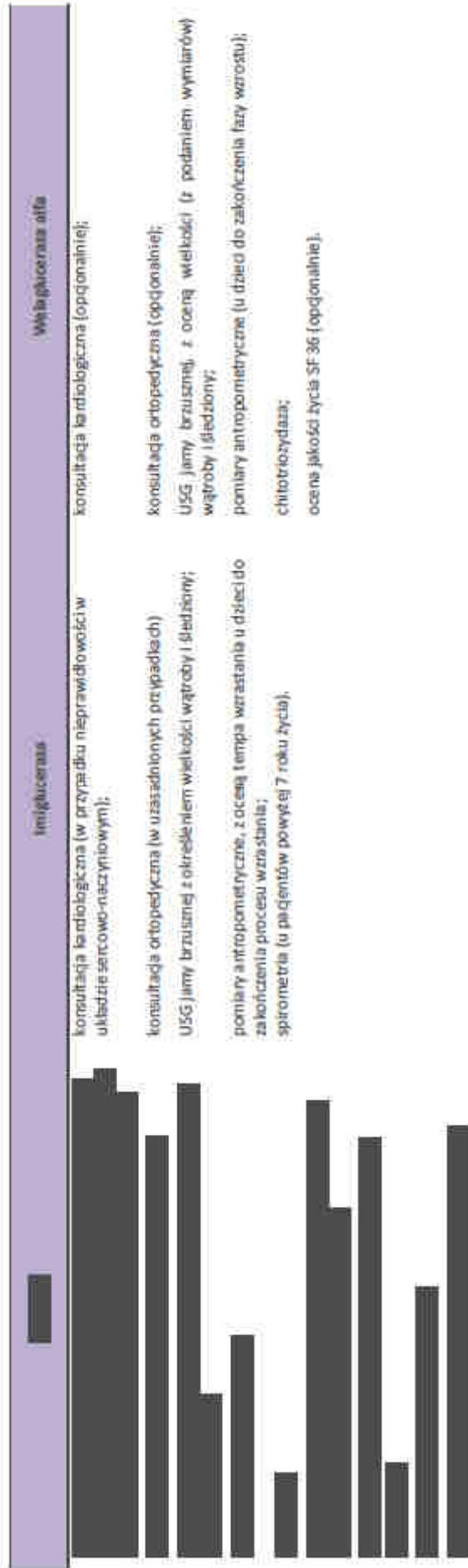
|  | Inteligencja  | Wielkość cząstki alfa  |
|--|---|--|
|  | <p>stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu <math>\beta</math>-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone wynikiem badania molekularnego;</p> <p>morfologia krwi pełna z rozmazem;</p> <p>układ krzepnięcia: APTT, INR;</p> <p>próby wątrobowe: ALT, Aspart;</p> <p>aktywność fosfatazy alkalicznej;</p> <p>stężenia witaminy D i B<sub>12</sub>;</p> <p>chitotriozydaza;</p> <p>USG jamy brzusznej, z określeniem wielkości wątroby i śledziony;</p> <p>pomiary antropometryczne (co najmniej masy i wysokości ciała);</p> <p>badanie densytometryczne kości (DEXA);</p> <p>MRI kości długich (badanie obowiązkowe jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych);</p> <p>EKG;</p> <p>UKG (w uzasadnionych przypadkach);</p> <p>konsultacja neurologiczna (jedynie u świadczeniobiorców z podejrzeniem typu III choroby);</p> | <p>stwierdzenie braku lub znacznego niedoboru aktywności enzymu <math>\beta</math>-glukocerebrozydazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;</p> <p>ocena miana przeciwciał przeciwko wielocukrowi alfa (nie jest badaniem obowiązkowym);</p> <p>morfologia krwi pełna z rozmazem;</p> <p>układ krzepnięcia;</p> <p>próby wątrobowe: ALT, Aspart, bilirubina;</p> <p>stężenie fosfatazy alkalicznej;</p> <p>stężenie witamin B<sub>12</sub>, F, D;</p> <p>stężenie cholesterolu;</p> <p>chitotriozydaza;</p> <p>USG jamy brzusznej, z oceną wielkości (z podaniem wymiarów) wątroby i śledziony;</p> <p>pomiary antropometryczne</p> <p>badanie densytometryczne kości (DEXA) lub MRI kości długich;</p> <p>EKG;</p> <p>RTG płuc;</p> <p>Ocena jakości żyły SF 36;</p> |



| Imigluercasa   | Wieloglucozasa alfa   |
|--|---|
| <p>konsultacja kardiologiczna (w uzasadnionych przypadkach);</p> <p>konsultacja ortopedyczna (w uzasadnionych przypadkach)</p> <p>spirometria (u pacjentów powyżej 7 roku życia)</p> | <p>konsultacja kardiologiczna;</p> <p>konsultacja ortopedyczna.</p> |

Tabela 58. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu – monitorowanie leczenia

| Imigluercasa  | Wieloglucozasa alfa   |
|---|---|
| <p>2.1.Co 180 dni</p> <p>morfologia krwi pełna z rozmazem;</p> <p>układ krzepnięcia: APTT, INR;</p> <p>chitotriozydaza;</p> <p>Okresowej oceny skuteczność terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie pacjenta z chorobą Gauchera.</p> <p>2.2.Co 365 dni</p> <p>badanie densytometryczne kości (DEXA);</p> <p>MRI kości długich (badania obowiązkowe jedynie u pacjentów z nieprawidłowościami układu kostno-stawowego lub w przypadku pojawienia się dolegliwości bólowych);</p> <p>EKG;</p> <p>UKG (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym);</p> | <p>2.1. Raz na 180 dni</p> <p>ocena miłazna przeciwdział przedwko wieloglucozasa alfa (nie jest badaniem obowiązkowym); decyzja o konieczności wykonania badania podejmowana jest przez zespół koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadki);</p> <p>morfologia krwi pełna, z rozmazem;</p> <p>układ krzepnięcia;</p> <p>Okresowej oceny skuteczności terapii dokonuje lekarz niezaangażowany w leczenie świadczeniobiorców z chorobą Gauchera.</p> <p>2.2. Co 365 dni</p> <p>badanie densytometryczne kości (DEXA) lub MRI kości długich</p> <p>EKG;</p> <p>RTG płuc;</p> |



## 2.5. Długoterminowe prawdopodobieństwa przejść

Tabela 59. Długoterminowe prawdopodobieństwa przejść – populacja nieleczonej wcześniej

| Zestaw                     | Chory z usuniętą śledzioną |       |                  |            |          |                |        |              |        |              |
|----------------------------|----------------------------|-------|------------------|------------|----------|----------------|--------|--------------|--------|--------------|
|                            | Do zła                     | Mild  | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC | Severe | Severe + SSC |
| Rok 1 do rok 2             | Mild                       | 83.1% | 9.4%             | 0.4%       | 6.8%     | 0.1%           | 0.1%   | 0.1%         | 0.0%   | 0.0%         |
|                            | Mild + bone pain           | 57.5% | 19.6%            | 1.1%       | 20.8%    | 0.5%           | 0.2%   | 0.2%         | 0.0%   | 0.0%         |
|                            | Mild + SSC                 | 69.2% | 16.0%            | 0.8%       | 14.3%    | 0.3%           | 0.2%   | 0.1%         | 0.0%   | 0.0%         |
| Chory z usuniętą śledzioną | Mild                       | 11.5% | 13.0%            | 1.2%       | 64.6%    | 5.0%           | 2.4%   | 2.1%         | 0.1%   | 0.2%         |
|                            | Mild + bone pain           | 42.2% | 22.3%            | 1.4%       | 32.2%    | 1.0%           | 0.5%   | 0.4%         | 0.0%   | 0.0%         |
|                            | Mild + SSC                 | 33.6% | 21.9%            | 1.6%       | 42.0%    | 1.6%           | 0.7%   | 0.5%         | 0.0%   | 0.1%         |

| Do stanu        | Chorzy z rełanaruzoną śledzioną |                  |            |          |                |        | Chorzy z usuniętą śledzioną |        |              |      |                  |            |          |                |        |              |        |              |      |
|-----------------|---------------------------------|------------------|------------|----------|----------------|--------|-----------------------------|--------|--------------|------|------------------|------------|----------|----------------|--------|--------------|--------|--------------|------|
|                 | Mild                            | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC                | Severe | Severe + SSC | Mild | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC | Severe | Severe + SSC |      |
| Zęsta           | Moderate + SSC                  | 58,8%            | 19,2%      | 1,1%     | 20,0%          | 0,5%   | 0,2%                        | 0,2%   | 0,0%         | 0,0% | 0,0%             | 0,0%       | 40,9%    | 1,5%           | 0,7%   | 0,6%         | 0,0%   | 0,1%         |      |
|                 | Marked                          | 5,3%             | 7,0%       | 0,7%     | 67,2%          | 9,5%   | 5,0%                        | 0,1%   | 0,5%         | 0,0% | 0,0%             | 0,0%       | 53,3%    | 16,9%          | 11,2%  | 12,1%        | 0,4%   | 1,3%         |      |
|                 | Marked + SSC                    | 12,0%            | 13,5%      | 1,2%     | 64,0%          | 4,8%   | 2,3%                        | 2,0%   | 0,2%         | 0,2% | 0,0%             | 0,0%       | 66,0%    | 10,9%          | 5,9%   | 5,5%         | 0,2%   | 0,6%         |      |
|                 | Severe                          | 7,0%             | 8,9%       | 0,9%     | 67,7%          | 7,7%   | 3,9%                        | 3,5%   | 0,1%         | 0,3% | 0,0%             | 0,0%       | 56,0%    | 15,1%          | 9,3%   | 9,4%         | 0,3%   | 1,0%         |      |
|                 | Severe + SSC                    | 1,2%             | 1,7%       | 0,2%     | 49,3%          | 18,8%  | 14,4%                       | 17,7%  | 0,6%         | 2,1% | 0,0%             | 0,0%       | 21,7%    | 16,3%          | 18,1%  | 35,3%        | 1,6%   | 6,0%         |      |
|                 | Mild                            | 82,8%            | 9,5%       | 0,4%     | 7,0%           | 0,2%   | 0,1%                        | 0,1%   | 0,0%         | 0,0% | 62,1%            | 18,2%      | 1,0%     | 17,9%          | 0,5%   | 0,2%         | 0,2%   | 0,0%         | 0,0% |
|                 | Mild + bone pain                | 57,0%            | 19,7%      | 1,1%     | 21,1%          | 0,6%   | 0,2%                        | 0,2%   | 0,0%         | 0,0% | 31,1%            | 21,8%      | 1,6%     | 42,5%          | 1,6%   | 0,7%         | 0,6%   | 0,0%         | 0,1% |
|                 | Mild + SSC                      | 67,7%            | 16,2%      | 0,8%     | 14,6%          | 0,4%   | 0,2%                        | 0,1%   | 0,0%         | 0,0% | 41,7%            | 22,3%      | 1,5%     | 32,6%          | 1,0%   | 0,5%         | 0,4%   | 0,0%         | 0,0% |
|                 | Moderate                        | 27,2%            | 21,0%      | 1,6%     | 46,5%          | 1,9%   | 0,9%                        | 0,7%   | 0,0%         | 0,1% | 11,2%            | 12,8%      | 1,2%     | 64,8%          | 5,1%   | 2,5%         | 2,1%   | 0,1%         | 0,2% |
|                 | Moderate + SSC                  | 58,2%            | 19,4%      | 1,1%     | 20,3%          | 0,5%   | 0,2%                        | 0,2%   | 0,0%         | 0,0% | 32,2%            | 22,0%      | 1,6%     | 41,4%          | 1,5%   | 0,7%         | 0,6%   | 0,0%         | 0,1% |
| Rok 2 do roku 1 | Marked                          | 5,2%             | 6,9%       | 0,7%     | 67,1%          | 9,7%   | 5,1%                        | 4,7%   | 0,1%         | 0,5% | 0,0%             | 0,0%       | 52,9%    | 17,0%          | 11,3%  | 12,3%        | 0,4%   | 1,4%         |      |
|                 | Marked + SSC                    | 11,8%            | 13,3%      | 1,2%     | 64,3%          | 4,9%   | 2,3%                        | 2,0%   | 0,2%         | 0,2% | 0,0%             | 0,0%       | 65,8%    | 11,1%          | 6,0%   | 5,6%         | 0,2%   | 0,6%         |      |
|                 | Severe                          | 6,9%             | 8,7%       | 0,9%     | 67,7%          | 7,9%   | 4,0%                        | 3,5%   | 0,1%         | 0,3% | 0,0%             | 0,0%       | 58,2%    | 15,2%          | 9,4%   | 9,6%         | 0,3%   | 1,0%         |      |
|                 | Severe + SSC                    | 1,1%             | 1,7%       | 0,2%     | 42,8%          | 18,9%  | 14,5%                       | 18,0%  | 0,6%         | 2,2% | 0,0%             | 0,0%       | 21,3%    | 16,1%          | 18,1%  | 35,7%        | 1,7%   | 6,2%         |      |
|                 | Mild                            | 82,8%            | 9,5%       | 0,4%     | 7,0%           | 0,2%   | 0,1%                        | 0,1%   | 0,0%         | 0,0% | 62,1%            | 18,2%      | 1,0%     | 17,9%          | 0,5%   | 0,2%         | 0,2%   | 0,0%         | 0,0% |
|                 | Mild + bone pain                | 57,0%            | 19,7%      | 1,1%     | 21,1%          | 0,6%   | 0,2%                        | 0,2%   | 0,0%         | 0,0% | 31,1%            | 21,8%      | 1,6%     | 42,5%          | 1,6%   | 0,7%         | 0,6%   | 0,0%         | 0,1% |



| Do stanu        | Chorzy z renowacją śledzioną |                  |            |          |                |        | Chorzy z usuniętą śledzioną |        |              |       |                  |            |          |                |        |              |        |              |
|-----------------|------------------------------|------------------|------------|----------|----------------|--------|-----------------------------|--------|--------------|-------|------------------|------------|----------|----------------|--------|--------------|--------|--------------|
|                 | Mild                         | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC                | Severe | Severe + SSC | Mild  | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC | Severe | Severe + SSC |
| <b>Zestaw 1</b> |                              |                  |            |          |                |        |                             |        |              |       |                  |            |          |                |        |              |        |              |
| Mild + SSC      | 67,7%                        | 16,2%            | 0,8%       | 14,6%    | 0,4%           | 0,2%   | 0,1%                        | 0,0%   | 0,0%         | 0,0%  | 0,0%             | 0,0%       | 32,6%    | 1,0%           | 0,5%   | 0,4%         | 0,0%   | 0,0%         |
| Moderate        | 27,2%                        | 21,0%            | 1,6%       | 46,5%    | 1,9%           | 0,9%   | 0,7%                        | 0,0%   | 0,1%         | 11,2% | 12,8%            | 1,2%       | 54,8%    | 5,1%           | 2,5%   | 2,1%         | 0,1%   | 0,2%         |
| Moderate + SSC  | 59,2%                        | 19,4%            | 1,1%       | 20,3%    | 0,5%           | 0,2%   | 0,2%                        | 0,0%   | 0,0%         | 32,2% | 22,0%            | 1,6%       | 41,4%    | 1,5%           | 0,7%   | 0,6%         | 0,0%   | 0,1%         |
| Mild + SSC      | 5,2%                         | 6,9%             | 0,7%       | 67,1%    | 9,7%           | 5,1%   | 4,7%                        | 0,1%   | 0,5%         | 1,8%  | 2,6%             | 0,3%       | 52,9%    | 17,0%          | 11,3%  | 12,3%        | 0,4%   | 1,4%         |
| Mild + SSC      | 11,8%                        | 13,3%            | 1,2%       | 64,3%    | 4,9%           | 2,3%   | 2,0%                        | 0,1%   | 0,2%         | 4,3%  | 5,8%             | 0,6%       | 65,8%    | 11,1%          | 6,0%   | 5,6%         | 0,2%   | 0,6%         |
| Severe          | 6,9%                         | 8,7%             | 0,9%       | 67,7%    | 7,9%           | 4,0%   | 3,5%                        | 0,1%   | 0,3%         | 2,4%  | 3,4%             | 0,4%       | 58,2%    | 15,2%          | 9,4%   | 9,6%         | 0,3%   | 1,0%         |
| Severe + SSC    | 1,1%                         | 1,7%             | 0,2%       | 42,8%    | 18,9%          | 14,5%  | 18,0%                       | 0,6%   | 2,2%         | 0,4%  | 0,6%             | 0,1%       | 21,3%    | 16,1%          | 18,1%  | 35,7%        | 1,7%   | 6,2%         |

Tabela 60. Długoterminowe prawdopodobieństwa przebieg – populacja leczonych w całości ETZ

| Do stanu         | Chorzy z renowacją śledzioną |                  |            |          |                |        | Chorzy z usuniętą śledzioną |        |              |       |                  |            |          |                |        |              |        |              |
|------------------|------------------------------|------------------|------------|----------|----------------|--------|-----------------------------|--------|--------------|-------|------------------|------------|----------|----------------|--------|--------------|--------|--------------|
|                  | Mild                         | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC                | Severe | Severe + SSC | Mild  | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC | Severe | Severe + SSC |
| <b>Zestaw 1</b>  |                              |                  |            |          |                |        |                             |        |              |       |                  |            |          |                |        |              |        |              |
| Mild             | 54,7%                        | 20,5%            | 1,2%       | 22,5%    | 0,6%           | 0,3%   | 0,2%                        | 0,0%   | 0,0%         | 28,9% | 21,6%            | 1,6%       | 44,7%    | 1,7%           | 0,8%   | 0,6%         | 0,0%   | 0,1%         |
| Mild + bone pain | 24,7%                        | 20,5%            | 1,6%       | 49,3%    | 2,1%           | 1,0%   | 0,8%                        | 0,0%   | 0,1%         | 9,9%  | 11,8%            | 1,1%       | 56,4%    | 5,6%           | 2,7%   | 2,3%         | 0,1%   | 0,2%         |
| Mild + SSC       | 34,2%                        | 22,4%            | 1,6%       | 39,2%    | 1,3%           | 0,6%   | 0,5%                        | 0,0%   | 0,0%         | 14,9% | 15,7%            | 1,4%       | 60,9%    | 3,7%           | 1,7%   | 1,5%         | 0,0%   | 0,1%         |
| Moderate         | 8,4%                         | 10,3%            | 1,0%       | 67,5%    | 6,5%           | 3,2%   | 2,8%                        | 0,1%   | 0,3%         | 3,0%  | 4,2%             | 0,4%       | 62,0%    | 13,7%          | 7,9%   | 7,7%         | 0,2%   | 0,8%         |

| Do stanu        | Chorzy z nielanszową śledzioną |                  |          |                |        |              | Chorzy z usuniętą śledzioną |                  |            |          |                |        |              |        |              |
|-----------------|--------------------------------|------------------|----------|----------------|--------|--------------|-----------------------------|------------------|------------|----------|----------------|--------|--------------|--------|--------------|
|                 | Mild                           | Mild + bone pain | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC | Mild                        | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC | Severe | Severe + SSC |
| Zęsta           | Moderate + SSC                 | 25,6%            | 20,8%    | 1,6%           | 48,3%  | 2,0%         | 0,9%                        | 0,7%             | 0,0%       | 0,1%     | 0,7%           | 0,0%   | 0,1%         | 0,0%   | 0,1%         |
|                 | Marked                         | 1,3%             | 1,9%     | 0,2%           | 46,5%  | 18,6%        | 13,5%                       | 15,7%            | 0,5%       | 1,8%     | 0,5%           | 1,8%   | 0,7%         | 0,5%   | 1,8%         |
|                 | Marked + SSC                   | 3,1%             | 4,4%     | 0,5%           | 62,8%  | 13,3%        | 7,6%                        | 7,3%             | 0,2%       | 0,7%     | 0,2%           | 0,4%   | 1,3%         | 0,4%   | 1,3%         |
|                 | Severe                         | 1,8%             | 2,5%     | 0,3%           | 52,6%  | 17,3%        | 11,5%                       | 12,3%            | 0,4%       | 1,3%     | 0,4%           | 2,1%   | 8,0%         | 2,1%   | 8,0%         |
|                 | Severe + SSC                   | 0,3%             | 0,4%     | 0,0%           | 16,5%  | 14,0%        | 17,6%                       | 41,1%            | 2,1%       | 8,0%     | 2,1%           | 8,0%   | 20,6%        | 4,5%   | 20,6%        |
|                 | Mild                           | 54,1%            | 20,7%    | 1,2%           | 22,9%  | 0,6%         | 0,3%                        | 0,2%             | 0,0%       | 0,0%     | 1,7%           | 0,9%   | 0,7%         | 0,0%   | 0,1%         |
|                 | Mild + bone pain               | 24,2%            | 20,3%    | 1,6%           | 49,8%  | 2,1%         | 1,0%                        | 0,8%             | 0,0%       | 0,1%     | 5,7%           | 2,7%   | 2,3%         | 0,1%   | 0,2%         |
|                 | Mild + SSC                     | 33,7%            | 22,4%    | 1,6%           | 39,7%  | 1,4%         | 0,6%                        | 0,5%             | 0,0%       | 0,0%     | 3,8%           | 1,6%   | 1,5%         | 0,0%   | 0,1%         |
|                 | Moderate                       | 8,2%             | 10,1%    | 1,0%           | 67,6%  | 6,6%         | 3,3%                        | 2,8%             | 0,1%       | 0,3%     | 13,9%          | 8,1%   | 7,8%         | 0,2%   | 0,8%         |
|                 | Moderate + SSC                 | 25,3%            | 20,6%    | 1,6%           | 48,7%  | 3,0%         | 0,9%                        | 0,8%             | 0,0%       | 0,1%     | 5,4%           | 2,6%   | 3,2%         | 0,1%   | 0,2%         |
| Rok 2 do roku 4 | Marked                         | 1,3%             | 1,9%     | 0,2%           | 46,0%  | 18,7%        | 13,7%                       | 15,9%            | 0,5%       | 1,6%     | 0,5%           | 1,6%   | 0,7%         | 0,5%   | 1,6%         |
|                 | Marked + SSC                   | 3,1%             | 4,3%     | 0,5%           | 62,5%  | 13,5%        | 7,8%                        | 7,5%             | 0,2%       | 0,8%     | 0,2%           | 0,4%   | 1,4%         | 0,2%   | 0,8%         |
|                 | Severe                         | 1,7%             | 2,5%     | 0,3%           | 52,1%  | 17,4%        | 11,7%                       | 12,6%            | 0,4%       | 1,4%     | 0,4%           | 2,1%   | 8,0%         | 2,1%   | 8,0%         |
|                 | Severe + SSC                   | 0,3%             | 0,4%     | 0,0%           | 16,2%  | 13,9%        | 17,5%                       | 41,4%            | 2,2%       | 8,2%     | 2,2%           | 8,2%   | 20,9%        | 4,6%   | 20,9%        |
|                 | Mild                           | 36,3%            | 28,7%    | 1,1%           | 32,3%  | 0,9%         | 0,4%                        | 0,2%             | 0,0%       | 0,0%     | 2,5%           | 1,1%   | 0,6%         | 0,0%   | 0,0%         |
|                 | Mild + bone pain               | 11,8%            | 18,6%    | 1,0%           | 62,2%  | 3,7%         | 1,7%                        | 0,9%             | 0,0%       | 0,0%     | 9,0%           | 4,5%   | 2,5%         | 0,1%   | 0,1%         |

| Do stanu / Ze stanu | Chorzy z nielanuszową śledzioną |                  |            |          |                |        | Chorzy z usuniętą śledzioną |        |              |      |                  |            |          |                |        |              |        |              |
|---------------------|---------------------------------|------------------|------------|----------|----------------|--------|-----------------------------|--------|--------------|------|------------------|------------|----------|----------------|--------|--------------|--------|--------------|
|                     | Mild                            | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC                | Severe | Severe + SSC | Mild | Mild + bone pain | Mild + SSC | Moderate | Moderate + SSC | Marked | Marked + SSC | Severe | Severe + SSC |
| Mild + SSC          | 23,0%                           | 26,4%            | 1,2%       | 46,4%    | 1,7%           | 0,8%   | 0,4%                        | 0,0%   | 0,0%         | 9,6% | 16,2%            | 0,9%       | 65,4%    | 4,6%           | 2,1%   | 1,1%         | 0,1%   | 0,1%         |
| Moderate            | 2,7%                            | 5,6%             | 0,4%       | 66,6%    | 13,0%          | 7,2%   | 4,1%                        | 0,2%   | 0,2%         | 1,0% | 2,1%             | 0,1%       | 48,6%    | 20,9%          | 15,5%  | 10,6%        | 0,6%   | 0,6%         |
| Moderate + SSC      | 19,1%                           | 24,5%            | 1,2%       | 51,5%    | 2,2%           | 1,0%   | 0,5%                        | 0,0%   | 0,0%         | 7,7% | 13,8%            | 0,8%       | 67,8%    | 5,6%           | 2,7%   | 1,4%         | 0,1%   | 0,1%         |
| Marked              | 0,4%                            | 0,8%             | 0,1%       | 27,9%    | 21,3%          | 23,7%  | 22,8%                       | 1,5%   | 1,5%         | 0,1% | 0,3%             | 0,0%       | 12,3%    | 13,8%          | 23,9%  | 41,5%        | 3,9%   | 4,2%         |
| Marked + SSC        | 1,1%                            | 2,4%             | 0,2%       | 51,6%    | 20,1%          | 14,2%  | 9,4%                        | 0,5%   | 0,5%         | 0,4% | 0,9%             | 0,1%       | 29,1%    | 21,6%          | 23,3%  | 21,8%        | 1,4%   | 1,4%         |
| Severe              | 0,0%                            | 0,0%             | 0,0%       | 0,0%     | 0,0%           | 0,0%   | 0,0%                        | 100,0% | 0,0%         | 0,0% | 0,0%             | 0,0%       | 0,0%     | 0,0%           | 0,0%   | 0,0%         | 100,0% | 0,0%         |
| Severe + SSC        | 0,6%                            | 1,4%             | 0,1%       | 38,3%    | 22,3%          | 19,8%  | 15,6%                       | 0,9%   | 0,9%         | 0,2% | 0,5%             | 0,0%       | 18,6%    | 18,0%          | 25,3%  | 32,3%        | 2,5%   | 2,6%         |



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

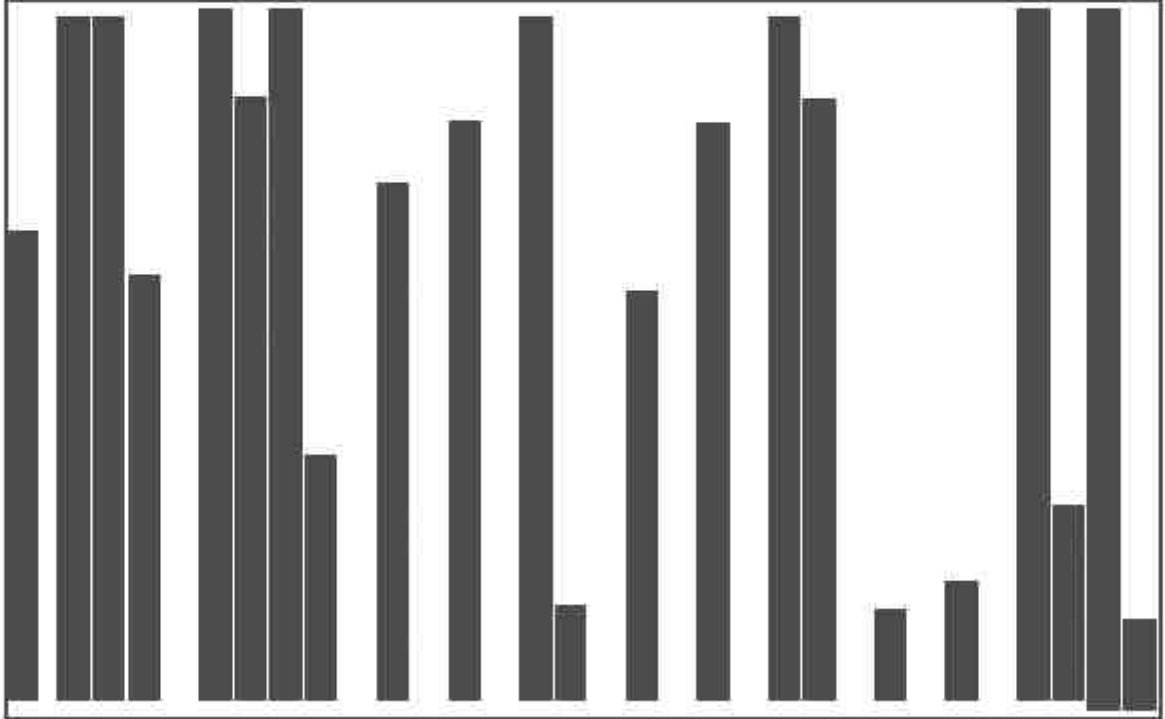
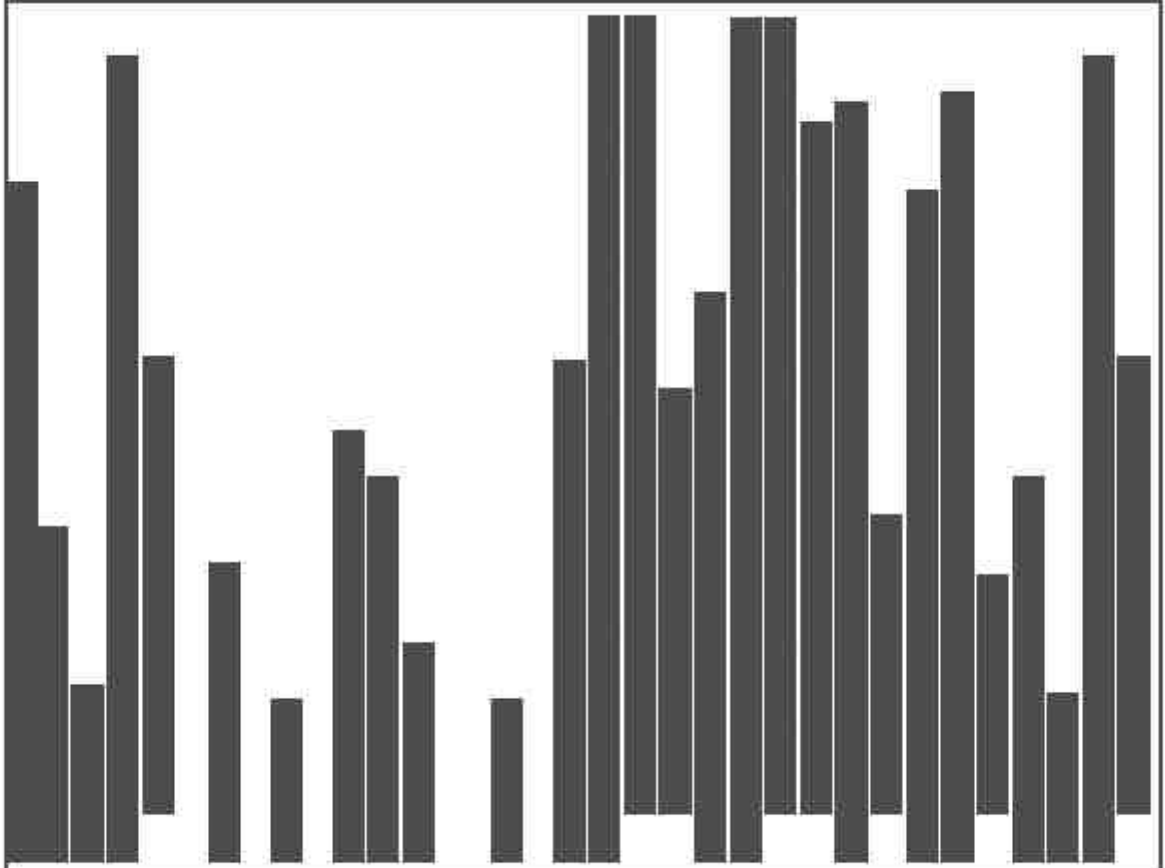
[REDACTED]

[REDACTED]

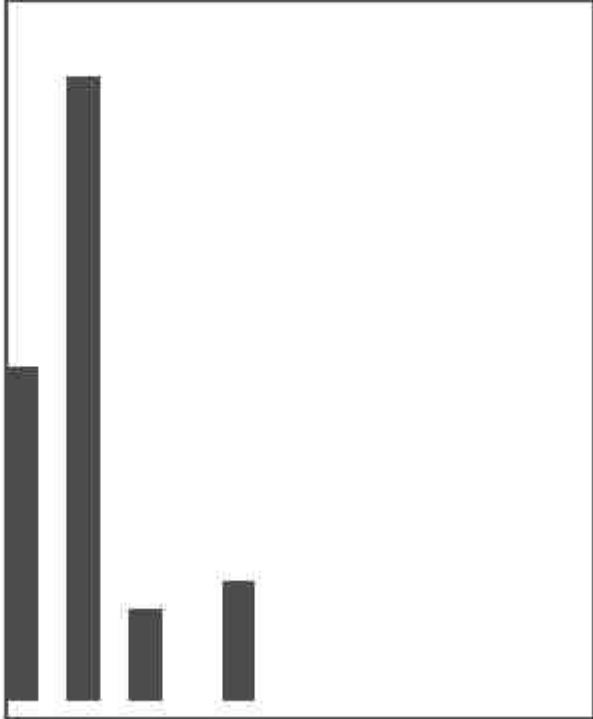
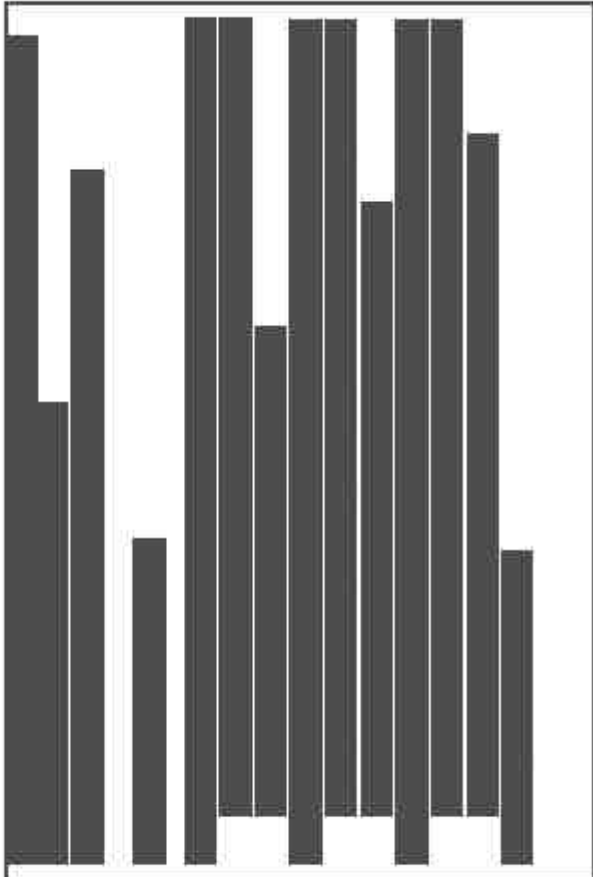
[REDACTED]

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









### 3. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa 2016; <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
2. Aktualności Centrali NFZ; Komunikaty DGL; Dane obejmują okres: styczeń – kwiecień 2018 r.; [data dostępu 20-08-2018] <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7185.html>
3. AOTMIT. Wniosek o objęcie refundacją leku Adempas (riociguat) w ramach programu lekowego: „Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego riociguatem w monoterapii i riociguatem w skojarzeniu z bosentanem (TNP) (ICD-10: I27, I27.0)”. Analiza weryfikacyjna (OT.4331.5.2017). 27.12.2017 r.
4. AOTMIT. Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”. Analiza weryfikacyjna (OT.4351.31.2017). 21.10.2017 r.
5. ATC/DDD Index 2018. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
6. Burrow TA, Balwani M. ENCORE: A randomized, controlled, open-label non-inferiority study comparing eliglustat to imiglucerase in gaucher disease type 1 patients on enzyme replacement therapy who have reached therapeutic goals. *Blood* 2013 122(21).
7. Cerdelga (eliglustat). Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. EMA/722663/2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003724/WCS0018239c.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003724/WCS0018239c.pdf) (dostęp 17.11.2017)
8. Charakterystyka produktu leczniczego Cerdelga.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Loperamid WZF.
10. Cox, T. M., Drelichman, G., et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2015 385(9985): 2355-2362.
11. Evidera MTC feasibility assessment (2016). Xu Y, Zhang J, Byrnes M., Fahrbach K. [materiały niepublikowane]
12. Evidera SLR report (2015). Xu Y, Zhang J, Sugarman R, Rocella P., Byrnes M. [materiały niepublikowane]
13. Genzyme. Clinical Study Report: A Phase 2, open-label, multi-center study evaluating the efficacy, safety, and pharmacokinetics of Genz-112638 in Gaucher type 1 patients. Genzyme GZGD00304. 2013 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00358150>
14. GUS. Trwanie życia 2016. [https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-,2\\_11.html](https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-,2_11.html)
15. Hasiński P, et al. Choroba Gauchera – zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i monitorowania. *Acta Haematol Pol.* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.10.001>
16. Hayes. Eliglustat (Cerdelga) for Gaucher Disease Type 1. *Health Technology Brief*. December 15, 2014
17. Informacja o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za rok 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7171.html>
18. International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR), [https://www.ispor.org/RESEARCH\\_STUDY\\_DIGEST/research\\_index.asp](https://www.ispor.org/RESEARCH_STUDY_DIGEST/research_index.asp) [data wyszukiwania 09-03-2018]
19. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia; Informator o umowach na rok 2018; <http://www.nfz.gov.pl/>
20. Jurecka A., Gregorek H., Kleinotiene G., Czartoryska E., Tytko-Szymaniska A. Letter to the Editor: Gaucher disease and dysgammaglobulinemia: A report of 61 patients, including 18 with GD type III. *Styczeń 2011; 46(1):85-7*
- [REDACTED]
- [REDACTED]
22. LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A (ICD-10 E 75.2). Załącznik B.23 do Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13)
23. LECZENIE CHOROBY GAUCHER'A TYPU I (ICD-10 E 75.2). Załącznik B.60 do Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13)
24. *Medycyna Praktyczna*. [www.mp.pl/](http://www.mp.pl/); data dostępu: 20.02.2018
25. Mistry PK, Lukina EA. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study to investigate the efficacy and safety of eliglustat in patients with Gaucher disease type 1 (ENGAGE): Results after 9 months of treatment. *Mol Genet Metab* 2013, 108(2): 566-67.
26. Mistry, P. K., Lukina, E., et al. (2015). "Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial." *JAMA* 313(7): 695-706.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
29. Narodowy Fundusz Zdrowia. Odpowiedź na pismo INAR. DLG.036.57.2017. Warszawa 09.08.2017.



30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 roku; <https://www.gov.pl/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>
31. Polskie Towarzystwo Farmakoeconomiczne (PTFE) <http://farmakoeconomika.pl/> [data wyszukiwania 09-03-2018]
32. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
33. Society for Medical Decision Making (SMDM), <http://smdm.org/> [data wyszukiwania 09-03-2018]
34. Uchwała nr 18/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2017 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-182017iii,6424.htm>
35. Uchwała Nr 2/2018/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
36. Uchwała nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-232016iii,6399.htm>
37. Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/uchwała-nr-42017iii,6410.htm>
38. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (załącznik do obwieszczenia Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. (poz. 1536)).
39. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol.* 2008 Dec;83(12):896-900.
40. Weinreb NJ, Finegold DN. Evaluation of disease burden and response to treatment in adults with type 1 Gaucher disease using a validated disease severity scoring system (DS3). *Orphanet. Rare Dis.* 2015 10: 64.
41. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis.* 2013 May;36(3):543-53.
42. Wyatt K, Henley W, Anderson L. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health technology assessment.* 2012;16(39):1-543.
43. Załącznik nr 1 do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015, <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2013-2015-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,4.html?contrast=default>, data dostępu: 03.11.2017.
44. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne. Załącznik nr 1a - *Katalog grup*.
45. Zarządzenie Nr 119/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne. Załącznik nr 1b - *Katalog produktów odrębnych*.
46. Zarządzenie nr 122/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej. Załącznik nr 1 - *Wartości stawek kapitałowych, porad i ryczałtów w POZ obowiązujące od 1 stycznia 2017 roku*.
47. Zarządzenie Nr 125/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowej (z późn. zm.)
48. Zarządzenie Nr 3/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 stycznia 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowej.
49. Zarządzenie Nr 59/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień. Załącznik nr 2 - *Katalog zakresów świadczeń*.
50. Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 4 - *Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych*.
51. Zarządzenie NR 68/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy lekowej.
52. Zarządzenie Nr 69/2016/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umowy w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć - z późniejszymi zmianami (Zarządzenie Nr 115/2016/DSM Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 64/2017/DSM Prezesa NFZ)
53. Zarządzenie Nr 90/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza. Załącznik nr 1 - *Katalog zakresów świadczeń*.



## 4. SPIS TABEL

|   |    |
|---|----|
| .....   | 7  |
| .....   | 7  |
| Tabela 3. Opis stanów w modelu .....  | 13 |
| Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa dorosłych pacjentów z chorobą GD1 .....   | 17 |
| Tabela 5. Wyjściowy rozkład pacjentów w stanach zdrowotnych w modelu .....  | 18 |
| Tabela 6. Niezerowe prawdopodobieństwa przejścia dla pierwszych 9 miesięcy leczenia chorych wcześniej nieleczonych – badanie <i>ENGAGE</i> (N= 20) .....  | 18 |
| Tabela 7. Niezerowe prawdopodobieństwa przejścia dla pierwszego roku (pierwszy cykl) leczenia chorych leczonych ETZ (dane łączne dla eligistatu i imiglucerazy) – badanie <i>ENCORE</i> (N=118) ..... | 19 |
| Tabela 8. Roczne ryzyko przerwania leczenia z podziałem na interwencje (liczba zdarzeń na 100 osobo-lat) .....  | 19 |
| Tabela 9. Roczne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń na 100 osobo-lat) .....   | 20 |
| Tabela 10. Krzywa przeżycia Gompertza – parametry .....   | 21 |
| .....   | 22 |
| .....   | 22 |
| .....   | 23 |
| .....   | 23 |
| .....   | 24 |
| .....   | 24 |
| Tabela 17. Koszty jednostkowe produktów leczniczych: Cerezyme (imigluceraza) oraz VPRIV (welagluceraza alfa) – Obwieszczenie MZ .....   | 24 |
| Tabela 18. Koszty jednostkowe produktów leczniczych: Cerezyme (imigluceraza) oraz VPRIV (welagluceraza alfa) – komunikat DGL [17] .....   | 24 |
| Tabela 19. Średnie roczne zużycie ETZ – badanie kliniczne <i>ENCORE</i> .....   | 25 |
| Tabela 20. Średnie roczne zużycie imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa na pacjenta stosującego ETZ przez cały rok – polska praktyka kliniczna w 2017 roku (dane NFZ) .....                            | 26 |
| Tabela 21. Średnia jednostkowa dawka imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa – polska praktyka kliniczna .....   | 26 |
| Tabela 22. Koszt jednostkowej dawki oraz koszt roczny stosowania imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa – polska praktyka kliniczna, analiza podstawowa .....   | 27 |
| Tabela 23. Koszt jednostkowej dawki oraz koszt roczny stosowania imiglucerazy oraz welaglucerazy alfa – dawkowanie zaczerpnięte z modelu korporacyjnego, analiza wrażliwości .....                    | 27 |
| Tabela 24. Częstość wydania eligistatu .....  | 28 |
| Tabela 25. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z wydaniem/podaniem leków .....  | 28 |
| Tabela 26. Koszty świadczeń związanych z wydaniem/podaniem leków .....  | 28 |
| Tabela 27. Koszty świadczenia związanego z wydaniem eligistatu – analiza wrażliwości .....  | 28 |
| Tabela 28. Koszty diagnostyki w programie leczenia choroby Gauchera – analiza podstawowa .....  | 29 |
| Tabela 29. Koszty jednostkowe świadczeń .....   | 30 |
| Tabela 30. Opieka ambulatoryjna – leczenie wspomagające choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych .....   | 31 |
| Tabela 31. Koszty jednostkowe świadczeń w zakresie leczenia szpitalnego .....   | 31 |
| Tabela 32. Leczenie szpitalne – leczenie wspomagające choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych .....   | 32 |
| Tabela 33. Uśredniony koszt leków na osteoporozę za dawkę jednostkową .....   | 32 |
| Tabela 34. Koszt jednostkowy podania bisfosfonianów dożylnych .....   | 33 |



|  |    |
|--|----|
| Tabela 35. Koszt roczny stosowania bisfosfonianów  | 33 |
| Tabela 36. Podanie bisfosfonianów – leczenie wspomagające choroby Gauchera typu 1 u pacjentów dorosłych  | 33 |
| Tabela 37. Leczenie wspomagające choroby Gauchera – całkowite roczne koszty [PLN]  | 34 |
| Tabela 38. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych   | 34 |
| [REDACTED]   | 36 |
| Tabela 40. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu  | 36 |
| Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji wcześniej nieleczonej  | 39 |
| Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji wcześniej leczonej ETZ   | 40 |
| [REDACTED]   | 41 |
| [REDACTED]   | 41 |
| [REDACTED]   | 42 |
| [REDACTED]   | 43 |
| [REDACTED]   | 44 |
| [REDACTED]   | 45 |
| Tabela 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 09-03-2018r.)                     | 53 |
| Tabela 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 09-03-2018 r.)                                | 53 |
| Tabela 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 09-03-2018 r.)                                     | 53 |
| Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronach internetowych ISPOR, SMDM oraz PTFE (wyszukiwanie zakończone 09-03-2018 r.) | 54 |
| Tabela 53. Leki uwzględniające paracetamol   | 56 |
| Tabela 54. Produkt refundowany zawierający loperamid   | 56 |
| Tabela 55. Koszty jednostkowe leczenia poważnych zdarzeń niepożądanych   | 57 |
| Tabela 56. Uśredniony koszt leczenia pojedynczego SAEs   | 59 |
| Tabela 57. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu – badania przy kwalifikacji  | 60 |
| Tabela 58. Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu – monitorowanie leczenia   | 61 |
| Tabela 59. Długoterminowe prawdopodobieństwa przejść – populacja nieleczonych wcześniej  | 62 |
| Tabela 60. Długoterminowe prawdopodobieństwa przejść – populacja leczonych wcześniej ETZ   | 64 |
| [REDACTED]   | 67 |

## 5. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW

|  |    |
|--|----|
| Diagram 1. Struktura modelu .....  | 15 |
| Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne ..... | 55 |
| Wykres 1. Dopasowana krzywa przeżycia: Gaucher vs populacja ogólna .....                         | 21 |
|  .....          | 47 |
|  .....         | 48 |