



IGNORANTIA NOCET

## Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku $\geq 5$ lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
GMP-orphan SA

Warszawa, 21.12.2020 r.

Osoby do kontaktu:

### **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

### **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

### **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

21 grudnia 2020 r. Analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.46.2020.KSM.2 z dnia 11 grudnia 2020 r. Pierwotnie analiza została zakończona 22 czerwca 2020 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modelowanie;</li> <li>• Wnioski i dyskusja;</li> <li>• Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu;</li> <li>• Analiza wrażliwości;</li> <li>• Opracowanie wyników;</li> <li>• Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy;</li> <li>• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych;</li> <li>• Opracowanie wyników</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych</li> </ul>

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy GMP-orphan SA, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Strategia analityczna.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Perspektywa .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Horyzont czasowy .....</b>	<b>12</b>
<b>5. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>13</b>
5.1. Skuteczność kliniczna .....	13
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	13
<b>6. Technika analityczna.....</b>	<b>13</b>
<b>7. Modelowanie.....</b>	<b>14</b>
7.1. Struktura modelu.....	14
7.2. Jakość życia w modelu.....	16
7.3. Horyzont czasowy w modelu .....	16
7.4. Dyskontowanie.....	17
<b>8. Analiza kosztów.....</b>	<b>17</b>
8.1. Koszt leków.....	18
8.1.1. Dawkowanie leków.....	18
8.1.2. Ceny leków .....	19
8.1.3. Zestawienie kosztów leków .....	20

---

---

8.2. Koszty monitorowania .....	20
8.3. Całkowity koszt różniący .....	23
<b>9. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>23</b>
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>27</b>
10.1. Analiza minimalizacji kosztów .....	27
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	28
10.3. Analiza CUR .....	30
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>30</b>
11.1. Analiza wartości skrajnych .....	31
<b>12. Walidacja modelu .....</b>	<b>34</b>
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	34
12.2. Walidacja konwergencji.....	36
12.3. Walidacja zewnętrzna .....	36
<b>13. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>36</b>
<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>37</b>
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>38</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>39</b>
16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	39
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	39
16.1.2. Strategia wyszukiwania .....	39
16.1.3. Selekcja badań.....	40

---

---

16.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	42
16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	42
16.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	43
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	43
16.2.2. Strategia wyszukiwania .....	44
16.2.3. Selekcja badań.....	44
16.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	46
16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	46
16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...47	
16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	47
<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>50</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>52</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>53</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	Analiza ekonomiczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	aminotransferaza asparaginowa
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost-minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>European Quality of Life-Visual Analogue Scale</i> - europejski kwestionariusz do oceny jakości życia, wizualna skala analogowa
HCl	chlorowodorek
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> - jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HUI	ang. <i>Health Utilities Index</i> – Kwestionariusz oceny jakości życia
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> - znormalizowany czas protrombinowy
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
mg	miligram
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość

---

Skrót	Rozwinięcie
SF-36	ang. <i>The Short Form (36) Health Survey</i> - Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36
SF-6D	ang. <i>The Short Form (6D) Health Survey</i> - Kwestionariusz oceny jakości życia SF-6D
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

---

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny), stosowanego w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat chorych na chorobę Wilsona i nietolerujących terapii D-penicylaminą. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- dorośli, młodzież i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat chorzy na chorobę Wilsona i nietolerujący terapii D-penicylaminą.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie dostępu do skutecznej terapii.

### METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie tetrachlorowodorek trientyny (trientyna 4HCl) porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. dichlorowodorkiem trientyny (trientyna 2HCl).

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej **techniką minimalizacji kosztów**, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii

---



---

wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty monitorowania.

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

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

## **WYNIKI**

### Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Cuprior®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie trientyny 4HCl z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie leku Cuprior® u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby Wilsona po nietolerancji terapii D-penicylaminą oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

---

## 1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Cuprior® w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą.

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

Populacja:

- chorzy na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą.

Interwencja:

- tetrachlorowodorek trientyny (trientyna 4HCl).

Komparator:

- dichlorowodoru trientyny (trientyna 2HCl).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą [Analiza kliniczna].

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

## 2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania pośredniego dla trientyna 4HCl względem trientyna 2HCl stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą. Obliczenia oparto na

---

---

badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

### 3. Perspektywa

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

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

### 4. Horyzont czasowy

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

Biorąc po uwagę przebieg leczenia, należy uznać, że wszystkie różniące koszty leczenia ujawniają się w okresie zbliżonym do średnio 1 roku. Założenie to jest prawdziwe z uwagi na brak różnic w skuteczności rozpatrywanych technologii medycznych. Powoduje to, że również po zakończeniu refundacji leków przez płatnika publicznego, żadne inne koszty ewentualnego dalszego leczenia nie będą różniły chorych korzystających z ocenianych technologii medycznych.

W związku z powyższym w analizie przyjęto 1-roczy horyzont czasowy.

---

## 5. Ocena wyników zdrowotnych

### 5.1. Skuteczność kliniczna

W *Analizie klinicznej* nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy analizowanymi technologiami medycznymi. Zatem, w konsekwencji w niniejszej analizie ekonomicznej odstąpiono od modelowania różnic w skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora.

Jednakże, należy mieć na uwadze dane przedstawione w badaniu *Lariboisière study* [*Analiza kliniczna*] pochodzą z wieloletniej obserwacji chorych leczonych tetrachlorowodorkiem lub dichlorowodorkiem trientyny w jednym z paryskich szpitali. Wyniki zebrane w trakcie 13 co najmniej 12-to miesięcznych sekwencji leczenia tetrachlorowodorkiem trientyny i 44 co najmniej 12-to miesięcznych sekwencji terapii dichlorowodorkiem trientyny wskazały na zbliżoną skuteczność obu soli w zakresie poprawy objawów neurologicznych i hepatologicznych choroby Wilsona, ich wpływu na redukcję pierścienia Kaysera-Fleishera oraz na wartości parametrów biologicznych opisujących metabolizm miedzi oraz funkcjonowanie wątroby.

Natomiast, wyniki badania *TRIUMPH* [*Analiza kliniczna*] wskazały na różnice w biodostępności tetrachlorowodorku i dichlorowodorku trientyny. Tetrachlorowodorek trientyny cechował się szybszą absorpcją oraz lepszą rozpuszczalnością. Z tego powodu ustalono współczynnik redukujący (wynoszący 0,6) umożliwiający ustalenie równoważnych dawek obu soli trientyny.

### 5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* nie odnaleziono różniących działań niepożądanych pomiędzy analizowanymi technologiami.

## 6. Technika analityczna

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem / komparatorami, w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA),

---

polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

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

Ze względu na brak bezpośredniego modelowania różnic w przeżyciu pomiędzy porównywanymi interwencjami nie przeprowadzono analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego. Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem refundowanym w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

## 7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania trientyna 4HCl vs trientyna 2HCl w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano jednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badania *Dzieżyc 2014* przyjęto prawdopodobieństwo śmierci chorego w chorobie Wilsona. Ze względu na brak wskazania w *Analizie Klinicznej* różnic w przeżyciu chorych stosujących analizowane terapie, przyjęto takie same stałe prawdopodobieństwo śmierci chorych w obu ramionach analizy.

### 7.1. Struktura modelu

*Wytyczne AOTMiT* wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i

---

---

musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w rocznym horyzoncie czasowym.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W modelu uwzględniono dwa stany:

1. Aktywne leczenie,
2. Zgon.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych w horyzoncie rocznym. Zdarzenia, takie jak zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan Aktywne Leczenie. w stanie Aktywne Leczenie chory może pozostać do momentu śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze stanu Aktywne Leczenie.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

---

---

## 7.2. Jakość życia w modelu

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

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

Ze względu na brak odnalezienia publikacji z jakością życia chorych mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D, do analizy włączono badania, w których jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36. Następnie, wykorzystując funkcję mapującą z publikacji *Rowen 2009* wyniki z kwestionariusza SF-36 przekształcono na wyniki zgodne z EQ-5D.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badania *Schaefer 2015*. W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej przedstawiono w rozdziale 9.

## 7.3. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Zatem w analizie podstawowej horyzont modelu wynosi 1 rok. Alternatywną wartość przetestowano w analizie wrażliwości.

---

ami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Zatem w analizie podstawowej horyzont modelu wynosi 1 rok. Alternatywną wartość przetestowano w analizie wrażliwości.



---

## 7.4. Dyskontowanie

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej nie uwzględniono dyskonta kosztów ani dyskonta wyników zdrowotnych ze względu na długość horyzontu czasowego przyjętego w analizie, która nie przekracza 1 roku. Dla alternatywnego horyzontu czasowego (przekraczającego 1 rok) przyjęto 3,5% stopę procentową dla dyskontowania efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## 8. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty monitorowania.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 1.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

---

**Tabela 1.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem

Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Przewodnika po cenach leków*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

## 8.1. Koszt leków

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

### 8.1.1. Dawkowanie leków

#### Trientyna 4HCl

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Cuprior®* określono, że w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą tetrachlorowodorek trientyny podawany jest w dawce 450–975 mg (3–6,5 tabletek) na dobę u dorosłych i 225-600 mg (1,5-4 tabletek) na dobę u dzieci. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości został przedstawiony w rozdziale 9.

#### Trientyna 2HCl

Na podstawie *Raportu AOTMiT* określono, że w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą dichlorowodorek trientyny podawany jest w dawce 500-750 mg/dobę u dzieci i 750-1250 mg/dobę u dorosłych. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości został przedstawiony w rozdziale 9.

## ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 2.**  
**Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej**

Substancja	Dawkowanie	
trientyna 4HCL	450–975 mg (3–6,5 tabletek) na dobę u dorosłych i 225-600 mg (1,5-4 tabletek) na dobę u dzieci	
trientyna 2HCL	500-750 mg/dobę u dzieci i 750-1250 mg/dobę u dorosłych	

### 8.1.2. Ceny leków

#### Trientyna 4HCl

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 3).

#### Trientyna 2HCl

Komparator jest obecnie finansowany w ramach importu docelowego i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku oszacowano na podstawie *Przewodnika po cenach*

leków oraz kursu walutowego podawanego przez NBP<sup>1</sup>. Zestawienie kosztów przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 3.).

### ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

**Tabela 3.**  
**Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)**



#### 8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie i ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz koszt roczny. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)**



## 8.2. Koszty monitorowania


<sup>1</sup> Kurs walutowy NBP, 1 USD = 3,9058 PLN z dnia 16 czerwca 2020 r. <https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a029z200212>

[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]

[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 containing multiple lines of blacked-out content]

**Tabela 5.**  
**Koszt monitorowania leczenia w ramieniu trientyny 4HCl (PLN)**

[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]

Tym samym łączny koszt monitorowania wynosi 944,00 PLN w ujęciu rocznym.

**Tabela 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]

### 8.3. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Przedstawione koszty dotyczą sytuacji, w której chorzy pozostają na aktywnej terapii.

**Tabela 7.**  
**Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)**

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 9. Założenia i dane wejściowe

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





[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	[REDACTED]

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów brano pod uwagę całkowite koszty różniące leczenia lekiem Cuprior® oraz leczenia z użyciem komparatora. Podsumowanie kosztów dla analizowanych technologii medycznych (w tym podsumowanie kosztów inkrementalnych stanowiących wynik analizy CMA) przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Wyniki analizy oszacowania ww. ceny dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej również przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 9.**  
**Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora**



Wartości inkrementalnych kosztów, QALY oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10.**  
**Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz cena progowa leku**

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## 10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 9.

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



### 10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. Ust. 3. I 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
**Wyniki analizy CUR**

[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]

### 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

---

parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *Extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

## **11.1. Analiza wartości skrajnych**

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

---





**Tabela 14.**  
**Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej**

	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wzrost	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Wiek	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Waga	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-

[Redacted content]

## 12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.1.

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

### 12.1. Walidacja wewnętrzna

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



## 12.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji nie dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

## 12.3. Walidacja zewnętrzna

Ze względu na przyjęcie w ramach analizy ekonomicznej horyzontu czasowego wynoszącego 1 rok odstąpiono od przeprowadzenia walidacji zewnętrznej. Tym samym w ramach walidacji zewnętrznej nie dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

## 13. Ograniczenia i założenia

Horyzont czasowy w niniejszej analizie został przyjęty zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 4.

Przyjęcie wieku dla chorych na podstawie publikacji *Weiss 2013* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Ze względu na brak odnalezienia badań, w których jakość życia chorych mierzona byłaby za pomocą kwestionariusza EQ-5D w ramach niniejszej analizy wykorzystano dane z publikacji *Schaefer 2015*, w której dokonano pomiaru jakości życia chorych za pomocą kwestionariusza SF-36. Wartości z kwestionariusza SF-36 zostały przekształcone w wartości z kwestionariusza EQ-5D w oparciu o mechanizm mapowania przedstawiony w publikacji *Rowen 2009*.

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne uwzględnione w analizie stanowią koszty leków oraz koszty monitorowania leczenia. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je

do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

[REDACTED]

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

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania trientyny 4HCl względem trientyny 2HCl w leczeniu choroby Wilsona po nietolerancji terapii D-penicylaminą. Wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, której wynikiem jest współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych skonstruowano jednorodny model Markowa (model wykonany *de novo*). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Przewodnika po cenach leków* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 1-rocznym horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

---

Finansowanie leku Cuprior® u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu choroby Wilsona po nietolerancji terapii D-penicylaminą oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

## 15. Dyskusja

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

W przypadku porównania trientyny 4HCl oraz trientyny 2HClI na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** oraz **perspektywie wspólnej** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności ma zmiana horyzontu czasowego analizy ekonomicznej oraz przyjęcie ceny leku generycznego w ramieniu komparatora.. Zmiana wartości każdego z parametrów *ceteris paribus* nie powoduje jednak zmiany wnioskowania w zakresie opłacalności (zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej).

---

---

## 16. Załączniki

### 16.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

##### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na chorobę Wilsona;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

##### Kryteria wykluczenia badań:

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

#### 16.1.2. Strategia wyszukiwania

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

---



**Tabela 16.**

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

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

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

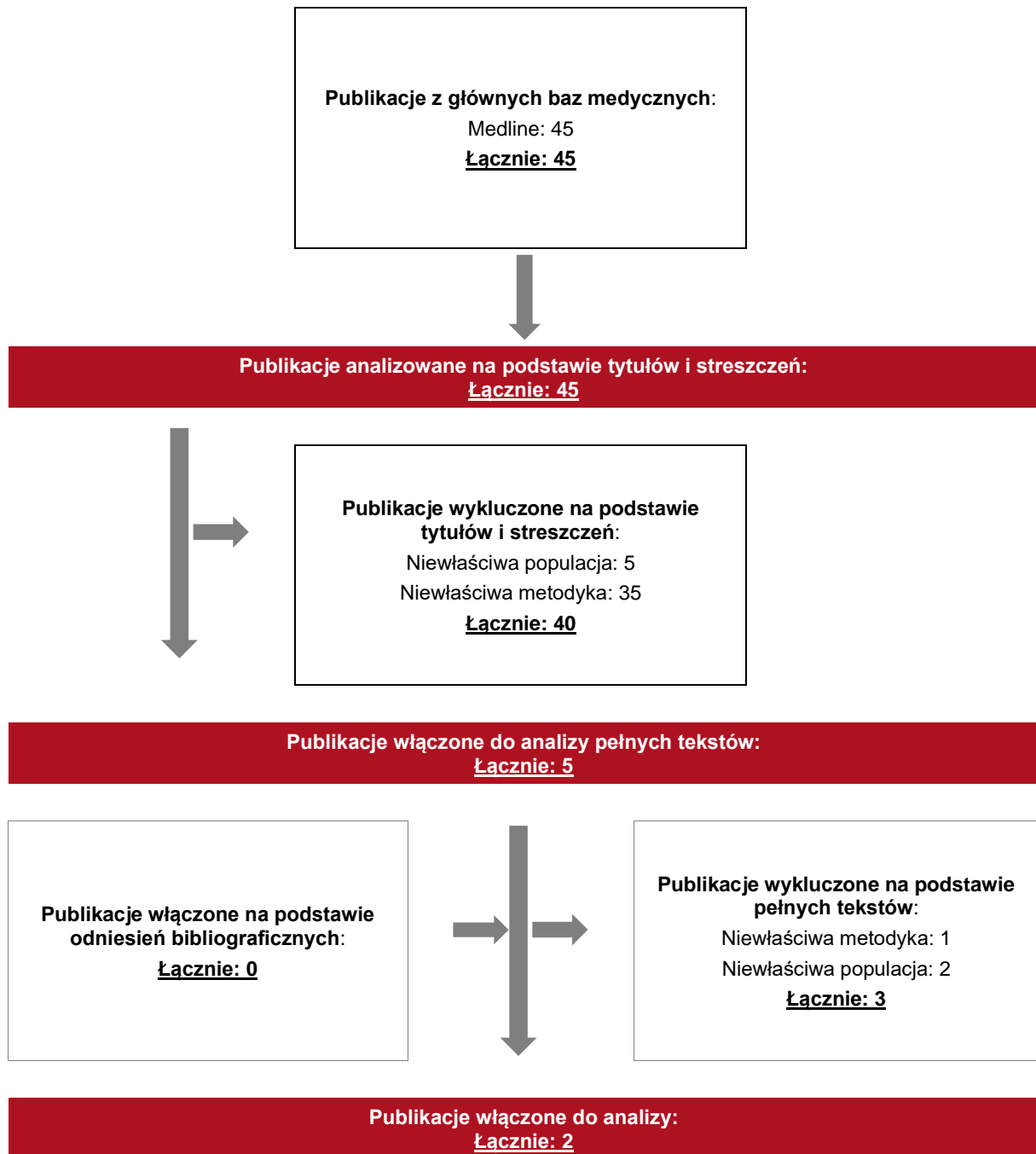
### **16.1.3. Selekcja badań**

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

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

**Rysunek 1.**

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 45 publikacji w formie tytułów i abstraktów. Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

### 16.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Schaefer 2015* oraz *Svetel 2011*.

Ze względu na brak odnalezienia publikacji z jakością życia chorych mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D, do analizy włączono badania, w których jakość życia była mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36. Następnie, wykorzystując funkcję mapującą z publikacji *Rowen 2009* wyniki z kwestionariusza SF-36 przekształcono na wyniki zgodne z EQ-5D. Szczegóły dotyczące mapowania przedstawiono w kalkulatorze stanowiącym nieodłączny element niniejszej analizy.

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

**Tabela 17.**

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

### 16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

#### Kryteria włączenia badań:

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

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

## 16.2.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 18.**

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



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

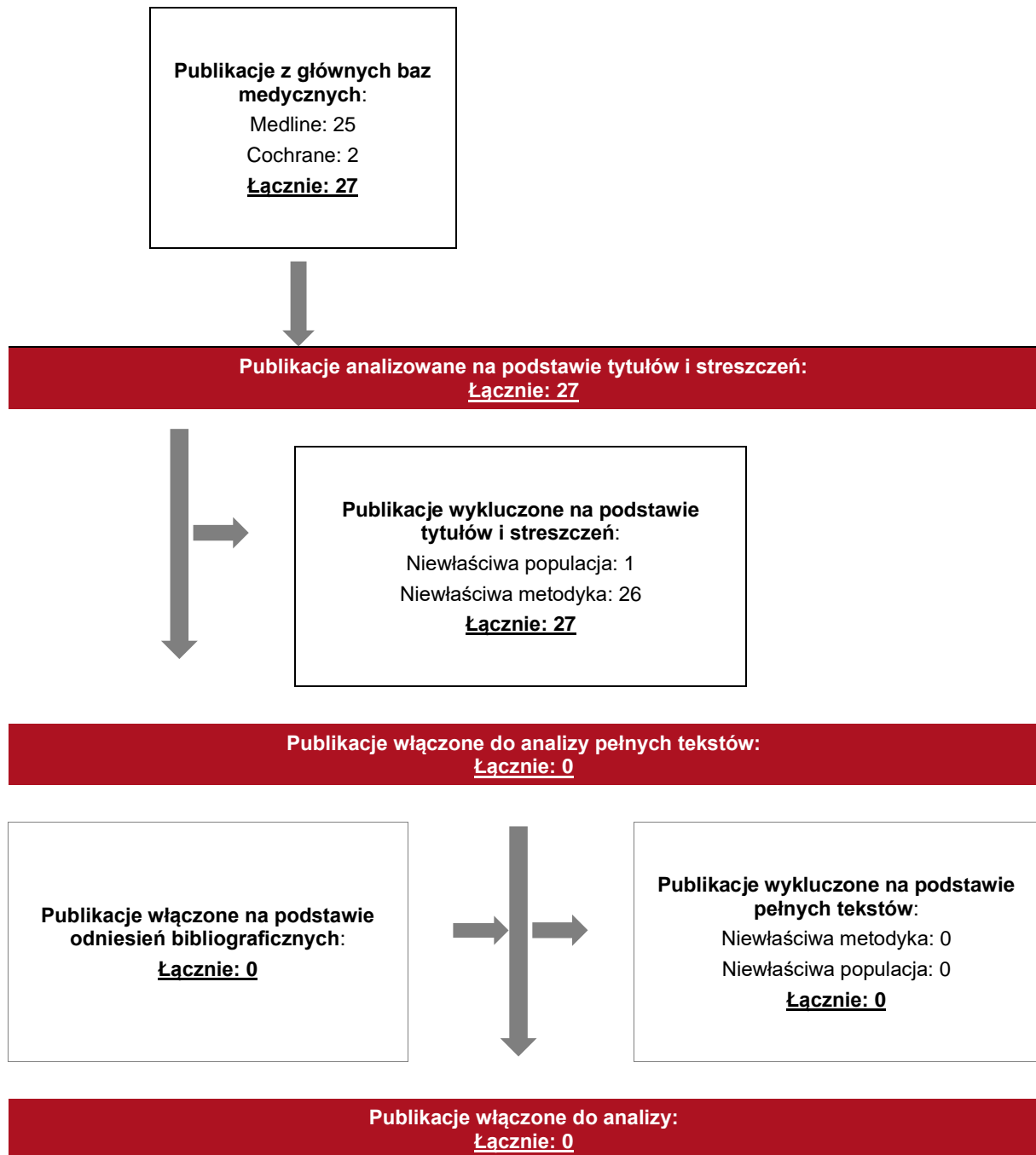
## 16.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.2.1.

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

**Rysunek 2.**

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



---

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 27 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 25 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacje;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

#### **16.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych**

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania trientyny 4HCl w porównaniu z trientyną 2HCl w chorobie Wilsona po nietolerancji terapii D-penicylaminą.

---

### 16.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

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

Objęcie refundacją trientyny 4HCl może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Cuprior® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 19.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	n/d
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 16.2.



Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
4.	<p>Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	<p>dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią</p>	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	<p>dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)</p>	n/d
6.	<p>Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności</p>	n/d
7.	<p>Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)</p>	TAK, rozdział 10.1.
7.1.	<p>Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero</p>	TAK, rozdział 10.1.
8.	<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i>, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	n/d
8.1.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p>	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	<p>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p>	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	<p>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p>	TAK, rozdział 10.3.
9.	<p>Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji</p>	TAK, rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

---

## 17. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	18
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie podstawowej.....	19
Tabela 3. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	20
Tabela 4. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	20
Tabela 5. Koszt monitorowania leczenia w ramieniu trientyny 4HCl (PLN) .....	22
Tabela 6. [REDACTED] .....	22
Tabela 7. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN).....	23
Tabela 8. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	24
Tabela 9. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	27
Tabela 10. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz cena progowa leku .....	28
Tabela 11. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	29
Tabela 12. Wyniki analizy CUR .....	30
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie płatnika publicznego.....	32
Tabela 14. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy w perspektywie wspólnej.....	33
Tabela 15. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	35

---

---

Tabela 16. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	40
Tabela 17. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	42
Tabela 18. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	44
Tabela 19. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	47

---

---

## 18. Spis rysunków

- Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych .....41
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....45
-

## 19. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[redacted] Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą. Analiza kliniczna, MAHTA 2020
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] Cuprior® (tetrachlorowodorek trientyny) w leczeniu dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 5 lat chorych na chorobę Wilsona, nietolerujących terapii D-penicylaminą. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2020
ChPL Cuprior®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cuprior®
[redacted]	[redacted]
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Dzieżyc 2014	Dzieżyc K., Karliński M., Litwin T. i in., <i>Compliant treatment with anti-copper agents prevents clinically overt Wilson's disease in pre-symptomatic patients</i> , European Journal of Neurology, 2014; 21: 332–337
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
[redacted]	[redacted]
Przewodnik po cenach leków	Strona internetowa będąca przewodnikiem po cenach leków, <a href="https://www.drugs.com/price-guide/syprine">https://www.drugs.com/price-guide/syprine</a> (data dostępu: 27.03.2020 r.)
Raport AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, <i>Syprine (trientine) we wskazaniu: choroba Wilsona</i> , Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację
Rowen 2009	Rowen D., Brazier J., Roberts J., <i>Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?</i> , Health and Quality of Life Outcomes, 2009, 7:27
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Schaefer 2015	Schaefer M., Gotthardt D.N., Ganion N. i in., <i>Wilson disease: Health-related quality of life and risk for depression</i> , Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, Vol.40, No. 3 p. 349-356, 2015
Strona BioSpace	Strona internetowa BioSpace, <a href="https://www.biospace.com/article/price-of-teva-s-generic-drug-to-treat-wilson-s-disease-sparks-outrage/">https://www.biospace.com/article/price-of-teva-s-generic-drug-to-treat-wilson-s-disease-sparks-outrage/</a> (data dostępu 16.12.2020 r.)
Svetel 2011	Svetel M., Pekmezović T., Tomić A. i in., <i>Quality of life in patients with treated and clinically stable Wilson's disease</i> , Movement disorders, 2011; 26(8):1503-8

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Weiss 2013	Weiss K.H., Thurik F., Gotthardt D.N. i in., <i>Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease</i> , Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2013; 11(8):1028-35
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 182/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 grudnia 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna