Ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion® we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii

ANALIZA EKONOMICZNA

[redacted]

Wersja 1.2

Kraków, sierpień 2019 r. (aktualizacja: grudzień 2019 r.)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

<table>
<tr><td>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</td><td colspan="2">Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa
Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com
telefon: 0 607 345 792</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Autorzy analizy ekonomicznej</td><td>Imię i nazwisko</td><td>Wkład pracy</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</td><td colspan="2">Komtur Polska Sp. z o.o.
Specjalistyczna Hurtownia Farmaceutyczna
Plac Farmacji 1, 02-699 Warszawa</td></tr>
<tr><td>Konflikt interesów</td><td colspan="2">Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych
niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA</td></tr>
</table>

Zakres aktualizacji przeprowadzonej w grudniu 2019 roku (do wersji 1.2):

1. Aktualizacja danych z Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i tablic trwania życia w Polsce [62].
2. Dodanie przeglądu systematyczne wag użyteczności dla analizy minimalizacji kosztów (rozdział 12.1.).
3. Uwzględnienie danych bibliograficznych dla rekordów wykluczonych z systematycznego przeglądu analiz ekonomicznych.
4. Przedstawienie dostępnych informacji dotyczących konsekwencji zdrowotnych i wag użyteczności zastosowania porównywanych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego.
5. Aktualizacja wszystkich wyników analizy po ww. modyfikacjach.

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU....4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY....5
STRESZCZENIE....6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ....8
2. PROBLEM DECYZYJNY....8
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA....8
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE....10
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ....16
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH....16
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ....17
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA....17
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA....18
3.3. HORYZONT CZASOWY....18
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ....19
3.5. MODELOWANIE....20
3.6. OCENA KOSZTÓW....22
3.7. DYSKONTOWANIE....25
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI....25
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ....27
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ....30
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ....30
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI....31
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY....33
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA....33
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA....33
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ....33
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA....34
7. DYSKUSJA....34
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE....35
9. BIBLIOGRAFIA....36
10. SPIS TABEL....40
11. SPIS RYSUNKÓW....41
12. ANEKS....42
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI....42
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH....47
12.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI....56
12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY....59

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CER	ang. *Cost-Effectiveness Ratio;* Bezwzględny współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. *Confidence Interval;* Przedział ufności
LCI	ang. *Lower Confidence Interval;* Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome;* Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKU	ang. *Phenylketonuria;* Fenyloketonuria
SA	ang. *Sensitivity Analysis;* Analiza wrażliwości
śspż	Środek specjalnego przeznaczenia żywieniowego
UCI	ang. *Upper Confidence Interval;* Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śspż) Mevalia PKU Motion® we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii u chorych w wieku powyżej 3 lat. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych (śspż w płynie dostępne w porcjach 10 i 20 g: PKU Cooler®, PKU Lophlex LQ®) oraz podobnych technologii (śspż w proszku dostępne w porcjach 10 lub 20 g: PKU Express®, PKU Gel®).

- Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania porównywanych interwencji w horyzoncie miesięcznym. W analizie uwzględniono sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii oraz ceny refundowanych komparatorów określone na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia obowiązującego od 1 listopada 2019 roku. Założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej (zgodnie z opinią Rady Konsultacyjnej [59]) przy ryczałtowej odpłatności świadczeniobiorcy.

[redacted]

- Refundacja wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni większą różnorodność opcji dietetycznych, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju diety do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji i może poprawić ich wyniki zdrowotne.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śspż) Mevalia PKU Motion® we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii u chorych w wieku powyżej 3 lat.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome;* populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy na fenyloketonurię (PKU) w wieku powyżej 3 lat (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie śspż Mevalia PKU Motion® (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych (śspż w płynie dostępne w porcjach 10 i 20 g: PKU Cooler®, PKU Lophlex LQ®) oraz podobnych technologii (śspż w proszku dostępne w porcjach 10 lub 20 g: PKU Express®, PKU Gel®). W analizie wrażliwości uwzględniono wszystkie prezentacje ww. interwencji. (C),
- w opracowaniu nie uwzględniono różnic w efektach klinicznych porównywanych technologii (przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanego kosztu leczenia oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

[redacted]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej zgodnie z opinią Rady Konsultacyjnej [59]. Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi z ryczałtową odpłatnością do wysokości limitu finansowania.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (z perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy). Ustalono, że przy zakładanej kategorii odpłatności świadczeniobiorcy wyniki z obydwu perspektyw ekonomicznych są tożsame.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41]. Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania porównywanych interwencji w horyzoncie miesięcznym. Uwzględniono wyłącznie koszt śspż jako koszt różniący porównywane technologie.

Dawkowanie porównywanych technologii określono na podstawie dostępnych informacji na temat zależnej od wieku zalecanej podaży białka wśród analizowanych chorych [58], [66] i odsetka zalecanego dziennego spożycia białka pod postacią preparatów dietetycznych [58], [61]. Strukturę wieku populacji chorych na fenyloketonurię określono na podstawie: i) wyników modelowania farmakoepidemiologicznego przedstawionego w Analizie wpływu na budżet [83] (modelowanie struktury populacji chorych żyjących obecnie w Polsce na podstawie danych dotyczących zapadalności na PKU i zależnego od wieku ryzyka zgonu chorych na PKU) lub ii) struktury populacji generalnej Polski w 2018 roku [63].

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI i WNIOSKI

[redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

[redacted]

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni większą różnorodność opcji dietetycznych zalecanych wśród pacjentów z analizowanej populacji, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju diety do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji i może poprawić ich wyniki zdrowotne.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śspż) Mevalia PKU Motion® we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii u chorych w wieku powyżej 3 lat.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych.

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome;* populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili chorzy na fenyloketonurię (PKU) w wieku powyżej 3 lat (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie śspż Mevalia PKU Motion® (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych (śspż w płynie dostępne w porcjach 10 i 20 g: PKU Cooler®, PKU Lophlex LQ®) oraz podobnych technologii (śspż w proszku dostępne w porcjach 10 lub 20 g: PKU Express®, PKU Gel®) (C),
- w opracowaniu nie uwzględniono różnic w efektach klinicznych porównywanych technologii - przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanego (jeżeli horyzont czasowy dłuższy od 1 roku) kosztu preparatów oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w: § 5 ust 6 pkt 3 i § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Komtur Polska Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją śspż Mevalia PKU Motion® w ramach części A2 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym") umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii u chorych w wieku powyżej 3 lat [40].

W opracowaniu uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w nowej grupie limitowej zgodnie z opinią Rady Konsultacyjnej [59]. Kwalifikację do nowej grupy limitowej określono na podstawie analizy wskazań objętych refundacją dla preparatów z poszczególnych grup, zakresu wskazań do stosowania wnioskowanej technologii, postaci farmaceutycznej i charakteru wnioskowanej technologii (płyn porcjowany, skondensowany). W przypadku preparatów dietetycznych wspólna grupa limitowa nie znajduje zastosowania, gdyż może ograniczyć dostęp niektórym pacjentom do tych preparatów. Wśród pacjentów z analizowanej populacji wybór preparatu dietetycznego często podlega subiektywnym kryteriom jak odpowiedni smak czy konsystencja. W przypadku wspólnej grupy limitowej istnieje zagrożenie, że część pacjentów z uwagi na wyższy koszt preparatu bardziej dla nich odpowiedniego odstępowałaby od zaleceń dietetycznych, co mogłoby mieć negatywne skutki zdrowotne. Uznano, że ze względu na odmienny skład, postać i wskazania do stosowania wnioskowanej technologii w odniesieniu do refundowanych śspż, refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30] (por. tabela poniżej).

Tabela 1. Istniejące grupy limitowe śspż stosowanych w analizowanym wskazaniu: preparaty skondensowane, porcjowane.

Istniejąca grupa	Nazwa handlowa	Wnioskowana technologia
216.19, Diety eliminacyjne w fenyloketonurii, skondensowane, porcjowane, w płynie, przeznaczone dla pacjentów powyżej 4 r.ż., dorosłych, w tym kobiet w ciąży	PKU Lophlex LQ®	Inny skład, stosowana u pacjentów powyżej 3 roku życia
216.20, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii gotowa do użycia, w płynie, skondensowana, porcjowana zawierająca DHA przeznaczona dla dzieci powyżej 3 r.ż., młodzieży, dorosłych oraz kobiet w ciąży	PKU Cooler®	Inny skład (np. brak DHA)
216.21, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla pacjentów powyżej 3 r. ż., młodzieży, dorosłych w tym kobiet w ciąży	PKU Express®	Inny skład, inna postać (płyn vs proszek)
216.22, Dieta eliminacyjna w fenyloketonurii - skondensowany, porcjowany preparat w proszku, przeznaczony dla dzieci od 6 m-ca z. do 10 r.ż.	PKU Gel®	Inny skład, stosowana u pacjentów powyżej 3 roku życia

W analizie podstawowej przyjęto wyznaczanie limitu refundacji w obrębie nowej grupy przez prezentacje wnioskowanej technologii o najniższym koszcie jednostkowym (1 g ekwiwalentu białka) na poziomie ceny zbytu netto. W analizowanej grupie preparatów prezentacja ta cechować się będzie najwyższym kosztem po uwzględnieniu wszystkich marż i stawki VAT ze względu na obecność degresywnej marży detalicznej. W przypadku wyznaczania limitu przez prezentację o najwyższym koszcie z uwzględnieniem marży detalicznej, limity finansowania wszystkich analizowanych prezentacji będą na poziomie własnych cen detalicznych zgodnie z zapisami ustawy o refundacji [30].

Na podstawie art. 14 ustawy o refundacji [30] określono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi z ryczałtową odpłatnością do wysokości limitu finansowania, gdyż zgodnie z aktualną wiedzą wymaga stosowania przez okres dłuższy niż 30 dni, [redacted]

Uwzględniono sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii: [redacted]

Strukturę sprzedaży poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii określono na podstawie prognozy Wnioskodawcy – w analizie podstawowej uwzględniono dane z 1. roku refundacji (tabela poniżej).

Tabela 2. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii.

Prezentacja	Cena zbytu netto	Udział % - rok 1	Udział % - rok 2	Wyznacza limit	Grupa limitowa	Kategoria
Mevalia PKU Motion Tropical 10, 30X70ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Tak	Nowa	Ryczałtowa odpłatność
Mevalia PKU Motion Red Fruits 10, 30X70ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nie		
Mevalia PKU Motion Tropical 20, 30x140ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nie		
Mevalia PKU Motion Red Fruits 20, 30x140ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nie		
Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20,30x140ml	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Nie		

Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [83].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie śspż Mevalia PKU Motion® we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii u chorych w wieku powyżej 3 lat. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych (PKU Cooler®, PKU Lophlex LQ®), które z wysokim prawdopodobieństwem będą zastępowane w przypadku refundacji wnioskowanej technologii,

oraz z technologiami podobnymi (PKU Express®, PKU Gel®), które prawdopodobnie nie będą zastępowane przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji ze względu na odmienną postać (proszki porcjowane), ale mogą być stosowane wśród chorych z analizowanej populacji i są refundowane ze środków publicznych.

Komparatory zostały wybrane przy uwzględnieniu zaleceń klinicznych, praktyki klinicznej w Polsce i na świecie oraz zbliżonego mechanizmu działania [40].

Pominięto inne refundowane śspż (wszystkie preparaty kompletne, preparaty skondensowane nieporcjowane, preparaty skondensowane porcjowane w proszku mające odpowiedniki w płynie) ze względu na odmienny skład preparatów, odmienne wskazania do stosowania i postać [40].
Informacje na temat wszystkich aktualnie refundowanych śspż w analizowanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Informacje na temat refundowanych śspż w analizowanym wskazaniu.

Nr grupy	Opis grupy [37][58]: grupa wieku, skład, postać	Nazwa handlowa	Włączony?
Nowa	>3 r.ż., preparat skondensowany, porcjowany, w płynie	Mevalia PKU Motion®	**Wnioskowana technologia**
216.1	niemowlęta (do 1 r.ż.), preparat skondensowany, nieporcjowany, w proszku	Milupa PKU 1	wykluczony
216.10	>1 r.ż. (zalecany do 8 r.ż.), preparat kompletny, nieporcjowany, w proszku	Milupa PKU 2 mix	wykluczony
216.11	>8 r.ż., preparat skondensowany, nieporcjowany, w proszku	Milupa PKU 2 secunda	wykluczony
216.12	>8 r.ż., preparat kompletny, porcjowany, w płynie	Milupa PKU 2 shake	wykluczony
216.13	>1 r.ż., preparat kompletny, nieporcjowany, w proszku	Phenyl-Free 2	wykluczony
216.14	>8 r.ż., preparat skondensowany, porcjowany, w proszku (ma odpowiednik w płynie)	Lophlex	wykluczony
216.15	>8 r.ż., preparat kompletny, porcjowany, w płynie	Easiphen	wykluczony
216.16	>1 r.ż., preparat kompletny, nieporcjowany, w proszku	Phenyl-Free 2HP	wykluczony
216.17	>8 r.ż., preparat kompletny, porcjowany, w proszku	XP Maxamum	wykluczony
216.18	kobiety przygotowujące się do ciąży, w trakcie ciąży i w okresie laktacji , preparat kompletny, nieporcjowany, w proszku	Milupa PKU 3 tempora	wykluczony
216.19	>4 r.ż., preparat skondensowany, porcjowany, w płynie	PKU Lophlex LQ	**Opcjonalna technologia**
216.2	niemowlęta i małe dzieci (zalecania do 3 r.ż.), preparat kompletny, nieporcjowany, w proszku	Phenyl-Free 1	wykluczony
216.20	>3 r.ż., preparat skondensowany + DHA, porcjowany, w płynie	PKU Cooler	**Opcjonalna technologia**
216.21	>3 r.ż., preparat skondensowany, porcjowany, w proszku	PKU Express	**Podobna technologia**
216.22	od 0,5 do 10 r.ż., preparat skondensowany, porcjowany, w proszku	PKU Gel	**Podobna technologia**
216.3	niemowlęta, preparat kompletny, nieporcjowany, w proszku	Milupa PKU 1 mix	wykluczony

Nr grupy	Opis grupy [37][58]: grupa wieku, skład, postać	Nazwa handlowa	Włączony?
216.4	niemowlęta + dzieci do 3 r.ż., preparat kompletny, nieporcjowany, w proszku	XP Analog LCP	wykluczony
216.5	>15 r.ż., preparat skondensowany, nieporcjowany, w proszku	Milupa PKU 3 advanta	wykluczony
216.6	>15 r.ż., preparat skondensowany, porcjowany, w tabletkach	Milupa PKU 3	wykluczony
216.8	>1 r.ż. (zalecany do 8 r.ż.), preparat skondensowany, nieporcjowany, w proszku	Milupa PKU 2 prima	wykluczony
216.9	1 - 10 r.ż., preparat kompletny, porcjowany, w proszku	PKU Anamix junior	wykluczony

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

Nie odnaleziono informacji na temat średniej dawki dobowej analizowanych preparatów. Analogicznie jak w przypadku innej analizy ekonomicznej dla preparatów dietetycznych stosowanych w fenyloketonurii (PKU Sphere®) [61], dobowe spożycie analizowanych preparatów określono na podstawie:

- zależnej od wieku zalecanej podaży białka wśród analizowanych chorych – zalecenia Polskiej Grupy Roboczej Fenyloketonurii z 2006 r. [58], które zgodne są z wynikami badania kwestionariuszowego [zbiorcze dane z Polski (2 ośrodki), Węgier (1 ośrodek) i Rosji (1 ośrodek)] [66];
- odsetka zalecanego dziennego spożycia białka pod postacią preparatów dietetycznych [58], [61];
- zależnej od wieku masy ciała pacjenta z analizowanej populacji określonej na podstawie danych dotyczących populacji generalnej Polski [56], [57] (przyjęto taką samą masę ciała chorych jak osób z populacji generalnej zgodnie z założeniami innych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT [61] i wynikami badania [72] przeprowadzonego wśród dorosłych w Wielkiej Brytanii);
- struktury wieku populacji chorych na fenyloketonurię.

Strukturę wieku populacji chorych na fenyloketonurię określono na podstawie:

- wyników modelowania farmakoepidemiologicznego (analiza podstawowa) przedstawionego w Analizie wpływu na budżet [83] (modelowanie struktury populacji chorych żyjących obecnie w Polsce na podstawie danych dotyczących zapadalności na PKU i zależnego od wieku ryzyka zgonu chorych na PKU) lub
- struktury populacji generalnej Polski w 2018 roku [63] (analiza wrażliwości).

Zalecenia Polskiej Grupy Roboczej Fenyloketonurii z 2006 r. [58] w zakresie podaży białka u chorych na fenyloketonurię przedstawiono w tabeli poniżej. W analizie podstawowej uwzględniono średnią wartość podaży ze wskazanego przedziału. Wartości skrajne uwzględniono w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 4. Zalecana podaż białka u chorych na fenyloketonurię [58].

Grupa wieku	Średnia (analiza podstawowa)	Dolna granica przedziału	Górna granica przedziału
3-4 lata	2,15 g/kg m.c./d	1,8 g/kg m.c./d	2,5 g/kg m.c./d
4-10 lat	1,85 g/kg m.c./d	1,7 g/kg m.c./d	2,0 g/kg m.c./d
10-15 lat	1,30 g/kg m.c./d	1,1 g/kg m.c./d	1,5 g/kg m.c./d
15+ lat	1,15 g/kg m.c./d	1,0 g/kg m.c./d	1,3 g/kg m.c./d

Od 80% do 85% ww. zapotrzebowania na białko powinno pochodzić z preparatów dietetycznych [58]. W przypadku innej analizy ekonomicznej dla preparatów dietetycznych stosowanych w fenyloketonurii (PKU Sphere®) [61] założono, że 85% zapotrzebowania białka będą pokrywały preparaty dietetyczne. Tym samym w ramach analizy podstawowej również założono, że 85% zapotrzebowania białka będą pokrywały preparaty dietetyczne. W ramach analizy wrażliwości testowano wartość tego parametru w zakresie od 80% (dolna granica przedziału wskazanego [58]) do 100% (w okresach z wysokim poziomem fenyloalaniny).

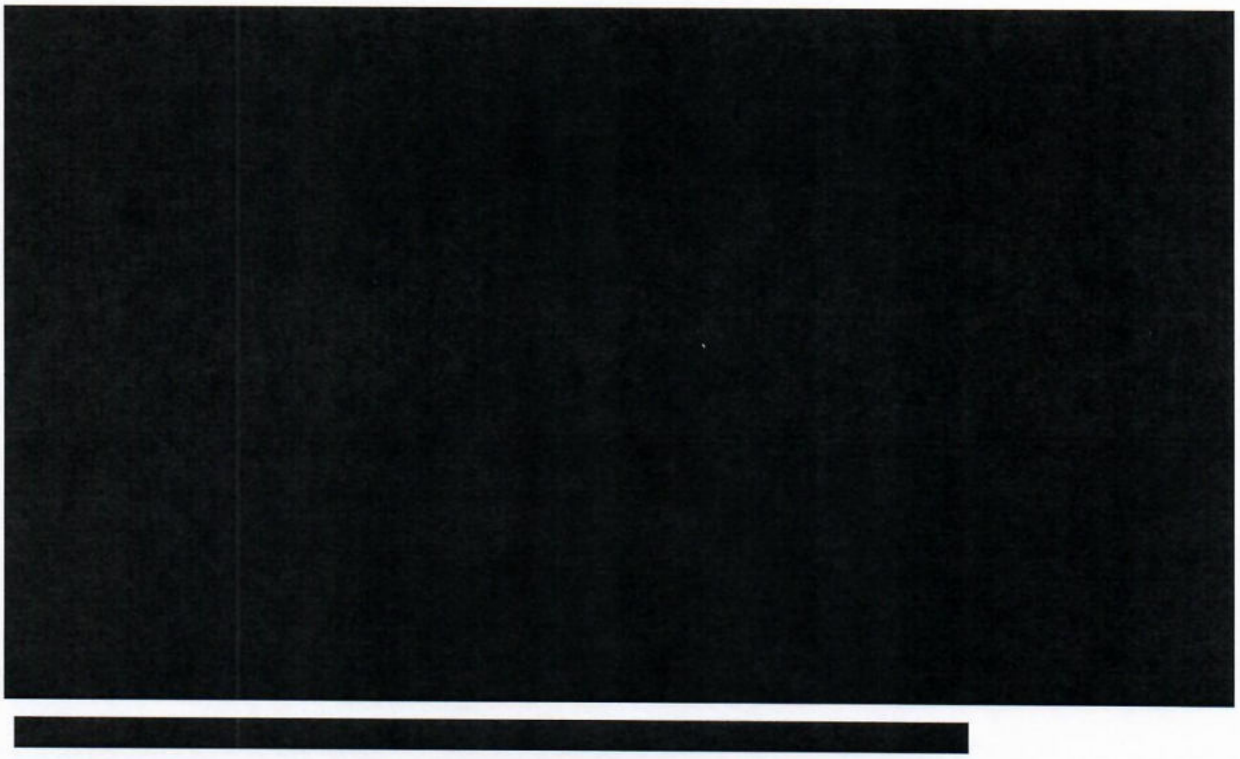
Przy ocenie masy ciała analizowanych pacjentów wykorzystano informacje na temat zależnej od wieku masy ciała osób z populacji Polski w wieku do 15 roku życia [56] oraz danych dotyczących masy ciała dorosłych osób z Polski [57] (por. informacje w arkuszu „Populacja_Polski" modelu dołączonego do opracowania). Wykorzystane dane przedstawiono na wykresie poniżej.

[redacted]

W analizie podstawowej strukturę wieku populacji chorych na fenyloketonurię określono na podstawie wyników modelowania farmakoepidemiologicznego przedstawionego w Analizie wpływu na budżet [83]. Na podstawie uwzględnionej zapadalności wśród danej grupy osób urodzonych w Polsce w danym roku (1:7 000 w analizie podstawowej) określono liczbę osób dożywających danego wieku. Przy ocenie ryzyka zgonu uwzględniono dane dotyczące trwania życia w Polsce w 2018 roku [62] (por. arkusz „Populacja_Polski") przyjmując, że skutecznie kontrolowana fenyloketonuria nie wpływa na ryzyko zgonu wśród analizowanych chorych [61].

Wykorzystano również liczbę urodzeń żywych w Polsce od 1950 do 2021 roku określoną na podstawie danych dotyczących Polski [48], [63].

Szczegóły dotyczące modelowania chorobowości fenyloketonurii na podstawie danych dotyczących zapadalności przedstawiono w Analizie wpływu na budżet [83].
Poniżej przedstawiono wyniki tego modelowania.



Wykorzystane informacje na temat struktury wieku analizowanych pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Struktura wieku pacjentów z analizowanej populacji.

Wiek	Modelowanie [83] (2020 rok; analiza podstawowa)	Populacja generalna Polski, 2018 rok [63] (analiza wrażliwości)
3 lata	1,11%	1,0%
4 lata	1,06%	1,0%
5 lat	1,02%	1,0%
6 lat	1,04%	1,0%
7 lat	1,02%	1,1%
8 lat	1,07%	1,1%
9 lat	1,07%	1,2%
10 lat	1,14%	1,2%
11 lat	1,16%	1,1%
12 lat	1,15%	1,0%
13 lat	1,07%	1,0%
14 lat	1,03%	1,0%
15 lat	1,01%	0,9%
16 lat	0,98%	0,9%
17 lat	0,97%	1,0%
18+ lat	84,09%	84,5%

Iloczyn wszystkich ww. parametrów pozwolił określić średnie dobowe spożycie gramów białka z analizowanych preparatów wśród chorych w wieku powyżej 3 lat. W analizie podstawowej wartość tego parametru wyniosła 67,2 g/d.

Wspomniane dobowe spożycie uwzględniono w przypadku wszystkich porównywanych interwencji.

Na uwagę zasługuje fakt, że analizowane śspż pod postacią gotowych, porcjowanych preparatów w płynie mogą być stosowane łącznie z preparatami pod inną postacią (np. gotowe porcje wyłącznie w pracy/szkole, a nieporcjowane proszki w domu). Niemniej jednak, z uwagi na charakter porównywanych śspż w niniejszej analizie uwzględniono stosowanie wyłącznie analizowanych preparatów. Uznano, że przy obecności refundowanych śspż pod analogiczną postacią (gotowe porcje preparatu w płynie) przejmowanie innych preparatów jest mało prawdopodobne.

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Ze względu na przyjętą technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów; por. rozdział 3.4.) w opracowaniu nie uwzględniono innych charakterystyk pacjentów z analizowanej populacji niż masa ciała i struktura wieku (por. rozdział 2.2.).

Szczegóły dotyczące liczebności analizowanej populacji w Polsce przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [83].

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że na podstawie zidentyfikowanych badań nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie przewagi klinicznej jakiegokolwiek preparatu dietetycznego nad innym [41]. Do podobnych wniosków doszli analitycy AOTMiT w ramach oceny analiz dotyczących innych preparatów dietetycznych stosowanych w fenyloketonurii (PKU Gel®, PKU Sphere®) [60], [61]. Analizy ekonomiczne dla uprzednio ocenianych śspż opierały się na założeniach dotyczących przewagi niektórych preparatów i uwzględniały modelowanie dodatkowego efektu klinicznego na podstawie przyjętych założeń. W Analizie weryfikacyjnej dla PKU Gel [60] wskazano, że przy dostępie do takich danych „w opinii analityków Agencji właściwszą techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów". W związku z powyższym w analizie pominięto różnice w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie porównywanych technologii i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, uwzględniając koszt śspż jako jedyną kategorię kosztu różniącego.

Na niemożność przeprowadzenia analizy użyteczności kosztów wskazują również wyniki przeprowadzonego dodatkowo przeglądu systematycznego źródeł użyteczności stanów zdrowia. Wskazują one, że wpływ na wagi użyteczności pacjentów z fenyloketonurią ma wyłącznie: kontrola przebiegu choroby oparta przede wszystkim na poziomie fenyloalaniny i osiągana m.in. przez wysoki *compliance* do diety i/lub długoterminowe konsekwencje zdrowotne braku kontroli choroby (np. upośledzenie umysłowe). Żaden śspż stosowany w diecie eliminacyjnej wśród chorych na fenyloketonurię nie posiada dowodów naukowych potwierdzających jego przewagę nad innymi śspż w obrębie ww. aspektów wpływających na wagi użyteczności; nie ma również wpływu na ryzyko zgonu. Przy braku dowodów na wpływ porównywanych śspż na długość i jakość życia chorego, nie było możliwości przeprowadzenia porównawczej analizy kosztów-efektywności i możliwe było przeprowadzenie wyłącznie analizy minimalizacji kosztów.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].
W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].
Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że przy zakładanej kategorii odpłatności świadczeniobiorcy (por. rozdział 2.1.) wyniki z obydwu perspektyw ekonomicznych są tożsame. Świadczą o tym m.in. wyniki scenariusza DSA 10 analizy wrażliwości przeprowadzonego z perspektywy płatnika publicznego.

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatorów nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie fenyloketonurii w Polsce). Co więcej, przy braku różnic w skuteczności klinicznej porównywanych technologii, różnice w kosztach pośrednich pomiędzy porównywanymi technologiami prawdopodobnie nie byłyby obserwowane.

3.3. HORYZONT CZASOWY

Analizowane preparaty stosowane są przewlekle, do zgonu, zaprzestania leczenia z powodu braku skuteczności lub nieakceptowalnych działań niepożądanych lub decyzji świadczeniobiorcy o zmianie preparatu dietetycznego [40].
Dostępne dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii z wysokim prawdopodobieństwem nie będzie związane z dodatkowymi efektami klinicznymi (por. rozdział 2.4.).

Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje okres generowania kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych.

Tym samym horyzont czasowy analizy podstawowej określono na poziomie 1 miesiąca. Jest to okres, którego wielokrotność odzwierciedla okres stosowania analizowanych diet (przyjęto jednostkową długość horyzontu czasowego ze względu na wykorzystywaną technikę analityczną – analizę minimalizacji kosztów [1]).

W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy w zakresie od 1 dnia (najmniejsza istotna jednostkowa długość horyzontu czasowego) do 3 miesięcy [teoretyczny okres wykorzystania 1 opakowania poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii różniących się smakiem (dostępne 3 smaki), przy założeniu wykorzystania jednej porcji dziennie, tj. do 30 dni każdego ze smaków, przy braku zmiany średniego dziennego spożycia].

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania nie uwzględniono różnic w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że nie istnieje możliwość jednoznacznego potwierdzenia przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorami (por. rozdział 2.4.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, pomimo tego, iż na etapie Analizy klinicznej [41] nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych wskazujących na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorami.
Niniejszy problem decyzyjny nie dotyczy technologii lekowej. Tym samym okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] bezpośrednio nie dotyczą analizowanego środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego. Niemniej jednak w analizowanym przypadku nawet w sytuacji potwierdzenia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30], nie byłoby konieczne przedstawienie dokładnych oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3] ze względu na przyjętą technikę analityczną.

Zidentyfikowano dwie opcjonalne technologie refundowane (por. rozdział 2.2.) skutkiem czego należy stwierdzić, że technologia o niższym koszcie całkowitym, przy takich samych efektach klinicznych, będzie wiązać się z najniższym ilorazem kosztu stosowania i uzyskiwanych efektów klinicznych (ang. *Cost-Effectiveness Ratio*; CER) i nie jest konieczne przedstawienie oszacowań o których mowa w § 5 ust 6 pkt. 1 i 2 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w celu identyfikacji opcjonalnej technologii refundowanej o najniższym CER.

Dodatkowo estymacja lat życia skorygowanych o jakość (QALY; ang. *Quality-Adjusted Life Years*) wymagana do kalkulacji CER wprowadza dodatkowy parametr niepewny do niniejszej analizy ekonomicznej, przy braku wpływu na wnioski.

W analizowanym przypadku (takie same efekty kliniczne – taka sama liczba lat życia lub lat życia skorygowanych o jakość dla wszystkich interwencji) cena zbytu netto, o której mowa w §5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] będzie taka sama jak najniższa z cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust. 4 rozporządzenia [3], co obrazują poniższe przekształcenia.
Warunek progowy (zależność, która ma być spełniona) dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] w rozważanym przypadku można zapisać jako:

$$CER_{wnioskowana\ technologia} = min(CER_{opcjonalna\ technologia})$$

Czyli:

$$\left(\frac{Koszt\ całkowity}{QALY}\right)_{wnioskowana\ technologia} = min\left(\frac{Koszt\ całkowity}{QALY}\right)_{opcjonalna\ technologia}$$

Jeżeli wyniki zdrowotne obydwu grup są takie same (na co wskazują informacje przedstawione w rozdziale 2.4.), przedstawiony warunek progowy zostaje skrócony do postaci:

$$Koszt\ całkowity_{wnioskowana\ technologia} = min(Koszt\ całkowity_{opcjonalna\ technologia})$$

Jest to warunek progowy dla ceny zbytu netto, o której mowa w § 5 ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] względem najtańszego komparatora.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „SA_CMA").

Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości (analiza ekonomiczna w formie porównania kosztów).

3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy minimalizacji kosztów nie przeprowadzono modelowania przekraczającego swym zakresem: oceny zużycia zasobów medycznych w badanym horyzoncie, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i oceny sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii.

Przy ocenie wartości CER uwzględniono dostępne dane dotyczące wysokości wagi użyteczności pacjentów z fenyloketonurią stosujących analizowane preparaty (por. rozdział 12.1.).

Uwzględnione dane przedstawione poniżej. Przedstawiono i uwzględniono dane dotyczące dorosłych chorych, gdyż stanowią oni najwyższy udział w populacji chorych na fenyloketonurię, zgodnie z oceną chorobowości przedstawioną w analizie wpływu na budżet [83].

Tabela 6. Wagi użyteczności wykorzystane w opracowaniu.

Stan	Waga użyteczności
Kontrolowana PKU, dorosły [78]	0,81*
Dorosły, PKU wysoki *compliance* [80]	0,808**
Dorosły, PKU niski *compliance* [80]	0,679
PKU rozpoznane w ramach badań przesiewowych [81]	0,92
PKU rozpoznane w ramach badań przesiewowych [82]	0,849

* średnia z przedziału wskazanego w badaniu (0,79-0,83)
** wariant analizy podstawowej

W analizie klinicznej [41] nie zidentyfikowano badań umożliwiających porównanie wnioskowanej technologii z komparatorami. Wyniki przeglądu dotyczącego wag użyteczności (por. rozdział 12.1.) wskazują, że wpływ na wagi użyteczności pacjentów z fenyloketonurią ma wyłącznie: kontrola przebiegu choroby oparta przede wszystkim na poziomie fenyloalaniny i osiągana m.in. przez wysoki *compliance* (adherencja) do diety i/lub długoterminowe konsekwencje zdrowotne braku kontroli choroby (np. upośledzenie umysłowe). Żaden śspż stosowany w diecie eliminacyjnej wśród chorych na fenyloketonurię nie posiada dowodów naukowych potwierdzających jego przewagę nad innymi śspż w obrębie w/w aspektów wpływających na wagi użyteczności. Tym samym wszystkim porównywanym interwencjom przypisano taką samą wagę użyteczności (0,808 w analizie podstawowej).

Przy ocenie efektów zdrowotnych wykorzystano wyniki badania klinicznego, zidentyfikowanego na etapie Analizy klinicznej [41] (badania [74], [75], [76]), które może dotyczyć wnioskowanej technologii i komparatorów oraz uwzględnia punkty końcowe mające wpływ na wysokość wagi użyteczności. Uwzględniono poziom fenyloalaniny we krwi pacjentów z fenyloketonurią stosujących płynną porcjowaną postać śspż w ramach badania [75]. Poziom ten wyniósł: 230 µmol/l (mediana; zakres: 41 do 710 µmol/l). Wartość tą przypisano również chorym stosującym śspż pod postacią proszku – w badaniu [75] nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami chorych.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów w przypadku horyzontu czasowego dłuższego od roku; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby jednostek danego leku) i ich kosztu jednostkowego.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, określono w oparciu o opublikowane dane.

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szczątkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszej analizy oraz mieściły się w normach europejskich. Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy minimalizacji kosztów przedstawiono w rozdziałach: 2.1., 2.2. i 3.6. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych w okresie badań klinicznych przedstawiono w Analizie klinicznej [41].

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w skoroszycie MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*, VBA)

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów stosowania analizowanych śspż we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii wśród chorych w wieku powyżej 3 lat w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania było porównanie kosztów stosowania preparatu Mevalia PKU Motion® w odniesieniu do opcjonalnych technologii refundowanych oraz podobnych technologii refundowanych (por. rozdział 2.2.).

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie

kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).
Zidentyfikowano koszty bezpośrednie medyczne, różniące porównywane schematy leczenia – koszt stosowania analizowanych śspż.

Dane kosztowe zebrano w sierpniu 2019 roku, z aktualizacją w grudniu 2019 roku.

W opracowaniu uwzględniono koszt wnioskowanej technologii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji śspż określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30] oraz koszt refundowanych śspż zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 listopada 2019 roku [37].

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (arkusz „Obliczenia_leki").

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii. Koszt pozostałych leków określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i komunikatu DGL NFZ za okres styczeń – marzec 2019 roku [47].
Nie uwzględniono najnowszego komunikatu DGL NFZ za okres styczeń – kwiecień [71], gdyż nie zawierał on informacji na temat liczby zrefundowanych opakowań (tylko same sumaryczne kwoty refundacji).

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii (tabela poniżej).

[redacted]

W opracowaniu wykorzystano strukturę sprzedaży poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii na podstawie prognozy Wnioskodawcy (w analizie podstawowej wykorzystano dane dotyczące 1 roku refundacji; por. rozdział 2.1.).

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości rozważono refundację poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii.

3.6.2. KOSZT KOMPARATORÓW

Koszt refundowanych śspż (tylko preparaty o porcjach takich jak w przypadku wnioskowanej technologii) określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [37] i komunikatu DGL NFZ (I kwartał 2019 roku) [47].

Koszt jednostkowy refundowanych śspż przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Koszt jednostkowy komparatorów.

Koszt za 1 g	Porcja 10 g		Porcja 20 g		Łącznie porcja 10 i 20 g	
	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna	NFZ	Wspólna
PKU Cooler®	2,0651 PLN	2,0758 PLN	2,0496 PLN	2,0550 PLN	2,054 PLN	2,060 PLN
PKU Express®	n/a	n/a	2,1077 PLN	2,1131 PLN	2,108 PLN	2,113 PLN
PKU Gel®	2,2588 PLN	2,2695 PLN	n/a	n/a	2,259 PLN	2,270 PLN
PKU Lophlex LQ®	1,7728 PLN	1,7781 PLN	1,7728 PLN	1,7781 PLN	1,773 PLN	1,778 PLN

* ważony strukturą sprzedaży wnioskowanej technologii.

Wszystkie prezentacje opcjonalnych technologii (również porcje 15 g) uwzględniono w analizie wrażliwości (niski wpływ – zaobserwowano korzystniejsze wyniki tego scenariusza dla wnioskowanej technologii ze zmianą nieprzekraczającą 1,8% względem analizy podstawowej; por. rozdział 4.2.).

3.7. DYSKONTOWANIE

Dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% i efektów przy rocznej stopie dyskontowej na poziomie 3,5% [1], [3] uwzględniono wyłącznie w przypadku horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok, tj. w niektórych wariantach analizy wrażliwości – dyskontowania nie uwzględniono w analizie podstawowej. W ramach analizy wrażliwości, w przypadku horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok, uwzględniono również dyskontowanie na poziomie 0% [1]..

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).
Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Horyzont czasowy	dzień
DSA 02		3 miesiące
DSA 03	Stopa dyskontowa = 0%	

Nr	Opis scenariusza analizy wrażliwości	
DSA 04	Uwzględnij wszystkie prezentacje	
DSA 05	Uwzględnij tylko Mevalia PKU Motion Tropical 10, 30X70ml	
DSA 06	Uwzględnij tylko Mevalia PKU Motion Red Fruits 10, 30X70ml	
DSA 07	Uwzględnij tylko Mevalia PKU Motion Tropical 20, 30x140ml	
DSA 08	Uwzględnij tylko Mevalia PKU Motion Red Fruits 20, 30x140ml	
DSA 09	Uwzględnij tylko Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20,30x140ml	
DSA 10	Perspektywa ekonomiczna	NFZ
DSA 11		wspólna
DSA 12	Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa [59]
DSA 13		Grupa 216.19
DSA 14		Grupa 216.20
DSA 15		Grupa 216.21
DSA 16		Grupa 216.22
DSA 17	Perspektywa NFZ i grupa limitowa	Grupa 216.19
DSA 18		Grupa 216.20
DSA 19		Grupa 216.21
DSA 20		Grupa 216.22
DSA 21	Odpłatność świadczeniobiorcy	ryczałtowa
DSA 22		30%
DSA 23	Perspektywa NFZ i 30% odpłatność świadczeniobiorcy	
DSA 24	Struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii	rok 1
DSA 25		rok 2
DSA 26	Podaż białka u chorych na PKU	Dolna granica
DSA 27		Górna granica
DSA 28	Struktura wieku populacji chorych na PKU	modelowanie chorobowości PKU
DSA 29		populacja generalna Polski
DSA 30	Odsetek podaży ze śspż	80%
DSA 31		100%
DSA 32	Struktura sprzedaży refundowanych śspż	Rynek sprzedaży w 2016
DSA 33		Rynek sprzedaży w 2017
DSA 34		Rynek sprzedaży w 2018
DSA 35		Rynek sprzedaży w sty - mar 2019
DSA 36	Charakter rynku refundowanych śspż	Tylko produkty z porcjami o takiej samej zawartości ekwiwalentu białka jak we wnioskowanej technologii
DSA 37		Wszystkie produkty (średni ważony koszt 1 g ekwiwalentu białka)
DSA 38	Estymator kosztu ref. śspż	średni ważony
DSA 39		minimalny
DSA 40		maksymalny
DSA 41	Wagi użyteczności pacjentów z analizowanej populacji	Kontrolowana PKU, dorosły [78]
DSA 42		Dorosły, PKU wysoki *compliance* [80]
DSA 43		Dorosły, PKU niski *compliance* [80]
DSA 44		PKU rozpoznane w ramach badań przesiewowych [81]
DSA 45		PKU rozpoznane w ramach badań przesiewowych [82]

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 10. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy	1 miesiąc	okres, którego wielokrotność odzwierciedla okres stosowania analizowanych diet
Dobowe spożycie porównywanych technologii	67,2 g ekwiwalentu białka	Na podstawie: zależnej od wieku zalecanej podaży białka wśród analizowanych chorych – zalecenia Polskiej Grupy Roboczej Fenyloketonurii z 2006 r. [58], które zgodne są z wynikami badania kwestionariuszowego [zbiorcze dane z Polski (2 ośrodki), Węgier (1 ośrodek) i Rosji (1 ośrodek)] [66]; odsetka zalecanego dziennego spożycia białka pod postacią preparatów dietetycznych [58], [61]; zależnej od wieku masy ciała pacjenta z analizowanej populacji określoną na podstawie danych dotyczących populacji generalnej Polski [56], [57] (przyjęto taką samą masę ciała chorych jak osób z populacji generalnej zgodnie z założeniami innych analiz ekonomicznych przedkładanych AOTMiT [61] i wynikami badania [72] przeprowadzonego wśród dorosłych w Wielkiej Brytanii); struktury wieku populacji chorych na fenyloketonurię określoną na podstawie wyników modelowania farmakoepidemiologicznego przedstawionego w Analizie wpływu na budżet [83] (modelowanie struktury populacji chorych żyjących obecnie w Polsce na podstawie danych dotyczących zapadalności na PKU i zależnego od wieku ryzyka zgonu chorych na PKU)
Sposób refundacji wnioskowanej technologii	Nowa grupa limitowa, ryczałtowa odpłatność	Zgodnie z zgodnie z opinią Rady Konsultacyjnej [59] i zapisami Ustawy o refundacji [30]
Perspektywa ekonomiczna	Wspólna (tożsama z perspektywą płatnika publicznego)	Założenie, Wytyczne AOTMiT [1]
Stopa dyskontowa	5% dla kosztów, jeżeli horyzont dłuższy od 1 roku	Wytyczne AOTMiT [1]
Sugerowane ceny i struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii	<table><tr><th></th><th>Cena zbytu netto</th><th>% wykorzystania</th></tr><tr><td>Mevalia PKU Motion Tropical 10, 30X70ml</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>Mevalia PKU Motion Red Fruits 10, 30X70ml</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>Mevalia PKU Motion Tropical 20, 30x140ml</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>Mevalia PKU Motion Red Fruits 20, 30x140ml</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr></table>	Informacje uzyskane od Wnioskodawcy

3.9. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

Parametr	Wartość	Źródło
	Mevalia PKU Motion Yellow Fruits 20,30x140ml [redacted] [redacted]	
Średni koszt 1 g refundowanych śspż	Tylko preparaty zawierające porcje 10 lub 20 g **Koszt 1 g** PKU Cooler 2,060 PLN PKU Express 2,113 PLN PKU Gel 2,270 PLN PKU Lophlex LQ 1,778 PLN	Obwieszczenie Ministra Zdrowia [37] i komunikat DGL NFZ (I kwartał 2019 roku) [47], struktura rynku sprzedaży wnioskowanej technologii

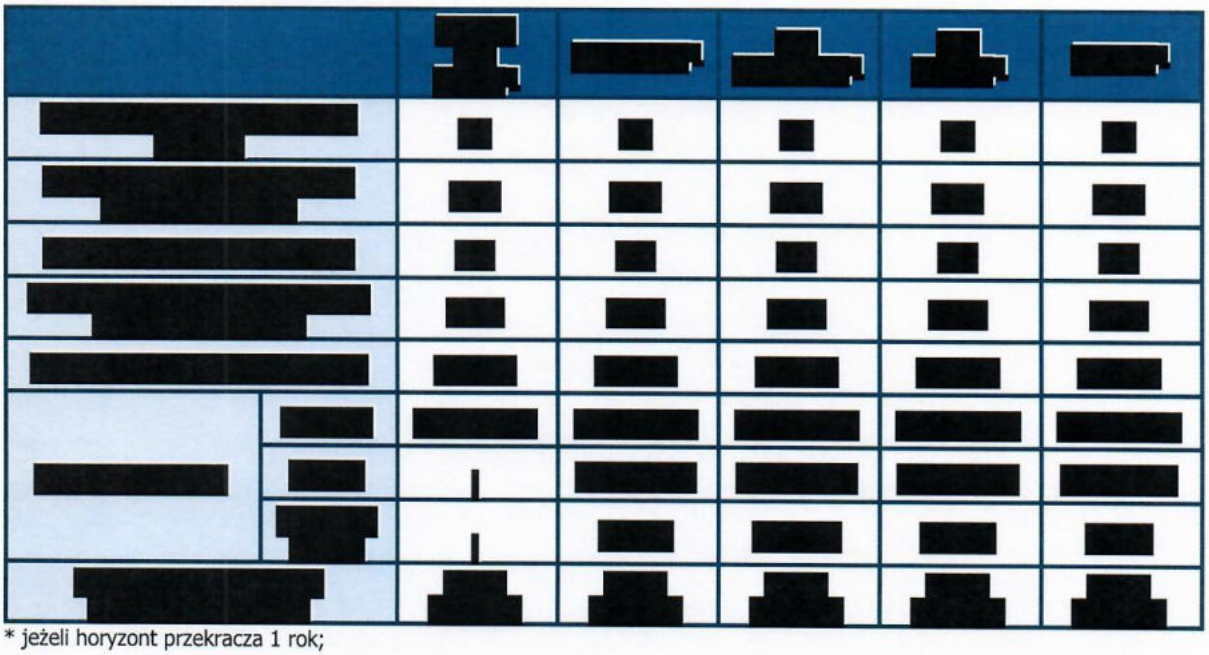
Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel 2016 zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej.



* jeżeli horyzont przekracza 1 rok;
** wyniki z perspektywy wspólnej, uznane za tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego (por. rozdział 3.2.).

Tabela 12. Progowe ceny zbytu netto.

[redacted]

Różnice w miesięcznym koszcie stosowania wnioskowanej technologii i refundowanych śspż z perspektywy wspólnej (względna zmiana kosztu komparatora) wyniosły:

[redacted]

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „SA_CMA" modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Diagramy tornado dla wyników analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zakwalifikowano ograniczenia danych klinicznych zidentyfikowanych na etapie Analizy klinicznej [41].

Do ograniczeń należy również zaliczyć dostępne informacje na temat średniego zużycia analizowanych śspż w praktyce klinicznej w Polsce. Pomimo braku takich danych w analizie uwzględniono najbardziej wiarygodne założenia i wartości parametrów dotyczących dawkowania. Dane te pochodziły z kilku źródeł, a syntezę odrębnych źródeł informacji należy traktować jako ograniczenie. Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości potwierdzono zadowalającą stabilność wniosków niezależnie od przyjętego wariantu dawkowania.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) nie zidentyfikowano żadnych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii

lub technologii podobnej. Przeglądane analizy ekonomiczne dotyczyły porównania enzymatycznej terapii zastępczej z dietą ograniczającą spożycie fenyloalaniny, porównanie stosowania lub braku stosowania diety ograniczającą spożycie fenyloalaniny oraz diety opartej na produktach z niską zawartością białka. Poza analizami ekonomicznymi przedkładanymi AOTMiT [60], [61] nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych porównujących poszczególne produkty stosowane we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii. Obydwie analizy nie zawierają jednak wnioskowanej technologii, tylko preparaty podobne pod postacią proszku (preparaty porcjowane).
Wspomniane analizy zakładały przewagę kliniczną jednych z śspż nad pozostałymi. Niemniej jednak analitycy AOTMiT podkreślali brak jednoznacznych, wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających różnice w skuteczności poszczególnych śspż [60], [61].

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion® we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii. Biorąc pod uwagę brak dostępnych dowodów naukowych potwierdzających przewagę wnioskowanej technologii nad opcjonalnymi technologiami analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem metody minimalizacji kosztów, co jest spójne ze stanowiskiem AOTMiT wyrażanym w Analizach dotyczących innych śspż ([60], [61]) oraz z wnioskami przeglądu systematycznego dotyczącego wag użyteczności w rozpatrywanym problemie zdrowotnym, omówionymi w rozdziale 2.4. W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji; szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie [redacted]

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów stosowania środka specjalnego przeznaczenia żywieniowego Mevalia PKU Motion® we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii u chorych w wieku powyżej 3 lat. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem opcjonalnych technologii refundowanych (śspż w płynie dostępne w porcjach 10 i 20 g: PKU Cooler®, PKU Lophlex LQ®) oraz podobnych technologii (śspż w proszku dostępne w porcjach 10 lub 20 g: PKU Express®, PKU Gel®).

Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie [redacted]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej.

Refundacja ceny wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu zapewni większą różnorodność opcji dietetycznych zalecanej wśród pacjentów z analizowanej populacji, co pozwoli na lepsze dostosowanie rodzaju diety do indywidualnych potrzeb pacjentów z analizowanej populacji i może poprawić ich wyniki zdrowotne.

9. BIBLIOGRAFIA

[1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: sierpień 2019).

[2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.

[3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).

[4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.

[5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.

[6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.

[7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.

[8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.

[9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.

[10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.

[11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.

[12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.

[13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.

[14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.

[15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).

[16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.

[17] Limpert E, Stahel OZY and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.

[18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.

[19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.

[20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.

[21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.

[22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48

[23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.

[24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.

[25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.

[26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.

[27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.

[28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663–675.

[29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

[30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.

[31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.

[32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).

[33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: sierpień 2019).

[34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Pharmacoeconomics. 2013 May;31(5):361-7.

[35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

[36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016. M.P.2018.1054.

[37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.89).

[38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna", www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: sierpień 2019).

[39] Katalog leków Pharmindex, http://pharmindex.pl (ostatnia aktualizacja: sierpień 2019).

[40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, sierpień 2019 roku.

[41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2019 roku.

[42] Komunikat DGL z 05-07-2018. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do grudnia 2017 r.; www.nfz.gov.pl.

[43] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).

[44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: grudzień 2019).

[45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. Pharmacoeconomics. 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.

[46] Komunikat DGL z 23-03-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl.

[47] Komunikat DGL z 11-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do marca 2019 r.; www.nfz.gov.pl.

[48] GUS. Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 - 2050. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html (sierpień 2019)

[49] Komunikat DGL z 25-06-2019. Wielkość kwoty refundacji i ilość 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, narastająco od stycznia do grudnia 2018 r.; www.nfz.gov.pl.

[50] GUS. Monitoring wyników prognozy ludności Polski, http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/monitoring-wynikow-prognozy-ludnosci-polski-dla-2017-r-,7,6.html (sierpień 2019)
[51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. Pharmacoeconomics. 2013 Dec;31(12):1087-90.
[52] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf
[53] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
[54] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm (ostatnia aktualizacja: sierpień 2019).
[55] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2018 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2019 r. Dz.U. 2018 poz. 1794
[56] GUS. Stan zdrowia ludności Polski w 2014 r. http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r-,6,6.html
[57] Estymator. Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. Wrzesień 2006. www.estymator.com.pl
[58] Żółkowska J. Postępowanie dietetyczne w klasycznej postaci Fenyloketonurii. Standardy Medyczne/Pediatria, 2014, T. 11, str. 555-564.
[59] Opinia Rady Konsultacyjnej nr 1/2012 z dnia 30 stycznia 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępnego w aptece na receptę stosowanego w fenyloketonurii. www.aotmit.gov.pl.
[60] AWA dla PKU Gel nr OT.4350.14.2016. Wrzesień 2016 roku. www.aotmit.gov.pl.
[61] AWA dla PKU Sphere nr OT.4330.17.2018. Grudzień 2018 roku. www.aotmit.gov.pl.
[62] GUS. Trwanie życia w 2018 r. Tablica E. Tablica Trwania życia dla obu płci łącznie w 2018 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2018-r-,2,13.html
[63] GUS. Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2018 r. Stan w dniu 31 XII. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2018-r-stan-w-dniu-31-xii,6,25.html
[64] Szypowska A, Grzeszczak W i wsp., Fenyloketonuria w Polsce. Epidemiologia i opieka zdrowotna. II Ogólnopolska Konferencja Naukowa Choroby rzadkie w XXI wieku Lublin, 22 lutego 2019 r., Postery naukowe. http://bc.wydawnictwo-tygiel.pl/public/assets/307/ksi%C4%85%C5%BCka%20abstrakt%C3%B3w%20rzadkie.pdf
[65] Szypowska A, Franek E, Grzeszczak W, Filipow W, Zięba M, Kabicz P, Więckowska B, Sykut-Cegielska J, Taybert J. Medical care of patients with disorders of aromatic amino acid metabolism: a report based on the Polish National Health Fund data records. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2018;2018(3):118-125.
[66] Aguiar A, Ahring K, Almeida MF, i wsp. Practices in prescribing protein substitutes for PKU in Europe: No uniformity of approach. Mol Genet Metab. 2015 May;115(1):17-22.
[67] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34—57.
[68] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
[69] US$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020.
[70] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
[71] Komunikat DGL z 25-07-2019. Wielkość kwoty refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do kwietnia 2019 r.; www.nfz.gov.pl.
[72] Robertson LV, McStravick N, Ripley S, Weetch E, Donald S, Adam S, Micciche A, Boocock S, MacDonald A. Body mass index in adult patients with diet-treated phenylketonuria. J Hum Nutr Diet. 2013 Jul;26 Suppl 1:1-6. doi:10.1111/jhn.12054.
[73] Morawska K, Starostecka E, Bąk-Romaniszyn L. Problemy w realizacji diety u osób chorych na fenyloketonurię. PEDIATR MED RODZ Vol. 14 No. 1, p. 54–60. DOI: 10.15557/PiMR.2018.0005
[74] MacDonald A, Chahal S, Evans S, i wsp. A market research study evaluating the acceptability of PKU Motion, a new phenylalanine free protein substitute. Birmingham Children's Hospital.

[75] Gokmen-Ozel H, Ferguson C, Evans S, i wsp. Does a lower carbohydrate protein substitute impact on blood phenylalanine control, growth and appetite in children with PKU? Mol Genet Metab. 2011;104 Suppl:S64-7.

[76] MacDonald A, Lilburn M, Davies P, i wsp. 'Ready to drink' protein substitute is easier is for people with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2006 Aug;29(4):526-31.

[77] T Mlcoch, M Sevec, K Lamblova, M Mazalova, T Dolezal. Cost-Effectiveness Analysis of Restricted Protein Diet In Patients With Phenylketonuria In The Czech Republic. VALUE IN HEALTH 1 9 (2016) A589. https://www.ispor.org/docs/default-source/ispor-19th-annual-european-congress/psy83--strong-u-mlcoch-t-u-strong-sevec-m-lamblova-k-mazalova-m-dolezal-t-br-value-outcomes-prague-czech-republic.pdf?sfvrsn=c0cdb4c_0

[78] Stamuli E., Trueman P., Barth J.H. et al. Utility measurement study for patients with controlled and uncontrolled phenylketonuria - A case study for an orphan disease. Value in Health 2009 12 :7 (A382) https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/ispor-12th-annual-european-congress/utility-measurement-study-for-patients-with-controlled-and-uncontrolled-phenylketonuria---a-case-study-for-an-orphan-disease

[79] Pastores G. Bracken J. Hughes J. et al. Estimation of resource use and quality of life in phenylketonuria (PKU) patients in Ireland. Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening 2017 5 (118 - 119)

[80] Simon NJ, Richardson J, Ahmad A, Rose A, Wittenberg E, D'Cruz B, Prosser LA. Health utilities and parental quality of life effects for three rare conditions tested in newborns. J Patient Rep Outcomes. 2019 Jan 22;3(1):4.

[81] Autti-Rämö I, Mäkelä M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, Kääriäinen H, Lapatto R, Näntö-Salonen K, Pulkki K, Renlund M, Salo M, Tyni T. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. Acta Paediatr. 2005 Aug;94(8):1126-36.

[82] Hatam N, Shirvani S, Javanbakht M, Askarian M, Rastegar M. Cost-utility analysis of neonatal screening program, shiraz university of medical sciences, shiraz, iran, 2010. Iran J Pediatr. 2013 Oct;23(5):493-500.

[83] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, sierpień 2019 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Istniejące grupy limitowe śspż stosowanych w analizowanym wskazaniu: preparaty skondensowane, porcjowane. 9
Tabela 2. Uwzględnione informacje na temat wnioskowanej technologii. 10
Tabela 3. Informacje na temat refundowanych śspż w analizowanym wskazaniu. 11
Tabela 4. Zalecana podaż białka u chorych na fenyloketonurię [58]. 13
Tabela 5. Struktura wieku pacjentów z analizowanej populacji. 15
Tabela 6. Wagi użyteczności wykorzystane w opracowaniu. 21
Tabela 7. Kalkulacja cen i limitów poszczególnych prezentacji produktu Mevalia PKU Motion®. Wartości zaokrąglone, w PLN. Nowa grupa limitowa. 24
Tabela 8. Koszt jednostkowy komparatorów. 25
Tabela 9. Scenariusze analizy wrażliwości. 25
Tabela 10. Parametry i założenia analizy podstawowej. 28
Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej. 30
Tabela 12. Progowe ceny zbytu netto. 30
Tabela 13. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 17.12.2019). 44
Tabela 14. Źródła informacji na temat wag użyteczności chorych na fenyloketonurię. 47
Tabela 15. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE. 50
Tabela 16. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 26.07.2019). 51
Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości. 56
Tabela 18. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. 59

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Porównanie miesięcznych kosztów śspż z perspektywy wspólnej. 5
Rysunek 2. Uwzględnione informacje na temat masy ciała osób z populacji generalnej Polski. Zielonym wypełnieniem zaznaczono dane pochodzące z [56]; niebieskim – z badania [57]; żółtym – dana uzupełnione z wykorzystaniem regresji prostoliniowej.... 14
Rysunek 3. Wyniki modelowania pozwalającego określić chorobowość PKU w Polsce [83]. 15
Rysunek 4. Diagram tornado dla porównania z PKU Cooler. 31
Rysunek 5. Diagram tornado dla porównania z PKU Lophlex LQ. 32
Rysunek 6. Diagram tornado dla porównania z PKU Express 32
Rysunek 7. Diagram tornado dla porównania z PKU Gel. 32
Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA) 46
Rysunek 9. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. 55

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu decyzyjnego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme (http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta)*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z fenyloketonurią – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych związanych ze stosowaniem środków specjalnego przeznaczania żywieniowego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),

- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

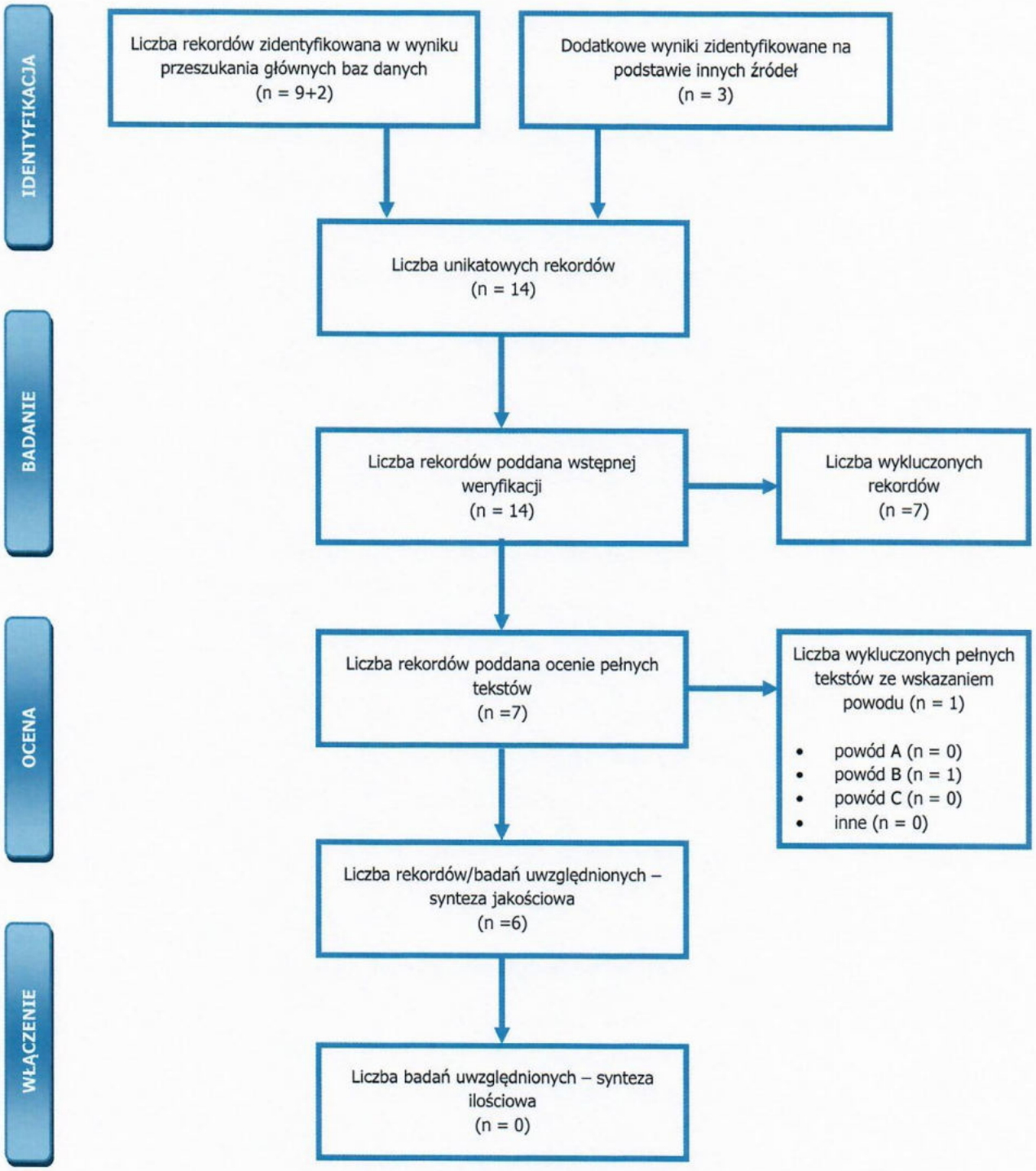
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 13. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 17.12.2019).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	**Populacja** *phenylketonuria OR pku*	13 567	22 716
#2	**Punkty końcowe** *qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))*	490 203	773 696
#3	**Metoda pomiaru** *hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))*	116 911	9 720
#4	**Wynik przeszukania z limitem dla embase.com** **PubMed:** *#1 AND #2 AND #3* **EMBASE:** *#1 AND #2 AND #3 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)*	9	2
Suma rekordów		9+2 = 11	
Liczba unikatowych rekordów:		9+2 = 11	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry* **[44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:**		3	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2018, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA+FENYLOKETONURIA		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		9+2+3 = 14	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		9+2+3 = 14*	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		2+2+3 = 7	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	**Sumarycznie**:**	1	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	1***	

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0	
	inne:	0	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		6 [77], [78], [79], [80], [81], [82]	

* wykluczono na podstawie streszczeń ze względu na odmienną docelową populację, typ badania i/lub zastosowane metody (brak wag użyteczności);
** przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów;
*** po analizie pełnych tekstów odrzucono badanie: Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. Orphanet J Rare Dis. 2015 Jun 18;10:80.



Rysunek 8. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wag użyteczności chorych na fenyloketonurię zidentyfikowano 6 źródeł. Ich opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Źródła informacji na temat wag użyteczności chorych na fenyloketonurię.

Badanie	Metody	Wagi użyteczności
[77]	Analiza ekonomiczna pod postacią abstraktu konferencyjnego i plakatu prezentująca założenia dotyczące wag użyteczności chorych na fenyloketonurię	Kontrolowana PKU (np. z wykorzystaniem śspż, wysoka adherencja pacjenta): waga użyteczności na poziomie wagi użyteczności osób z populacji generalnej Niekontrolowana PKU: konsekwencje pod postacią upośledzenia umysłowego związane z niską wagą użyteczności (0,64 w analizie podstawowej)
[78]	Opublikowane pod postacią abstraktu konferencyjnego badanie preferencji osób z populacji generalnej UK (n=100), metoda: TTO i EQ-5D	Kontrolowana PKU: - u dzieci: ciężka **0,71-0,91**, łagodna / umiarkowana **0,76-0,94**. - u dorosłych: **0,79-0,83** Niekontrolowana PKU: niższe wagi użyteczności
[79]	Opublikowane pod postacią abstraktu konferencyjnego badanie opinii ekspertów w zakresie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L i SF-6D dotyczących przygotowanych opisów przypadków	Wykazano bardzo znaczący spadek użyteczności związany z niekontrolowanym PKU względem PKU bez objawów z fenyloalaniną we krwi w zakresie docelowym (kontrolowanym). EQ-5D-5L wskazywał na nieco szerszy zakres (**1,00 do 0,54**) niż SF-6D (0,84 do 0,57) u dorosłych
[80]	Opublikowane pod postacią pełnego tekstu badanie preferencji osób z populacji generalnej USA (n=862), metoda: TTO; 170-171 respondentów oceniało stany związane z PKU	Średnie wagi użyteczności z 95% CI: - Niska adherencja do diety, 8 lat: **0,564**; **0,506–0,623** - Wyższa adherencja do diety, 8 lat: **0,639; 0,581–0,969** - Niska adherencja do diety, ≥18 lat: **0,679**; **0,628–0,730** - Wyższa adherencja do diety, ≥18 lat: **0,808**; **0,762–0,852**
[81]	Opublikowana pod postacią pełnego tekstu analiza ekonomiczna wykorzystująca opinie ekspertów w zakresie oceny wag użyteczności kwestionariuszem 16D	Waga użyteczności chorych na PKU wynosi: - **0,92** w przypadku pacjentów bez objawów, rozpoznanych w ramach badań przesiewowych - **0,58-0,64** w przypadku pacjentów rozpoznanych bez badań przesiewowych (z objawami choroby)
[82]	Opublikowana pod postacią pełnego tekstu analiza ekonomiczna wykorzystująca opinie pielęgniarek (n=36) w zakresie wag użyteczności chorych na PKU metodą PKU	**0,397 (SD 0,2348)** w przypadku pacjentów rozpoznanych bez badań przesiewowych (z objawami choroby) **0,849 (SD 0,2068)** w przypadku pacjentów bez objawów, rozpoznanych w ramach badań przesiewowych

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme (http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta)*, ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*

(www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWIG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny farmakoekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii we wskazaniu dieta eliminacyjna w fenyloketonurii (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak Mevalia PKU Motion®),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję (zapytania bez nazwy handlowej) oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.
W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtru NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).
W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects,* ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.
Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje fakt, że ze względu na obecność wyrażeń EMTREE w miejsce MESH w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę EMTREE tłumaczenia wyrażeń MESH (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 15. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic$):ab,ti
9	(expenditure$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	**24**	humans[mesh]	**18**	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	**25**	#23 NOT (#23 AND #24)	**19**	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	**26**	#22 NOT #25	**20**	#16 NOT #19
Łącznie	-	**Łącznie**	*((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab])))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR (("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab])))) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))*	**Łącznie**	*'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic$:ab,ti OR (expenditure$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))*

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 16. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 26.07.2019).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	**Interwencja** *diet OR dietary*	2568	671 821	851 798
#2	**Populacja** *phenylketonuria OR pku*	38	13 101	21 969

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#3	**Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED** **PubMed:** *((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab])))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR (("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))* **EMBASE:** *'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic$:ab,ti OR (expenditure$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))*	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	789 385	1 096 463
#4	**Podsumowanie** **CRD:** *#1 AND #2 IN NHSEED, HTA* **PubMed:** *#1 AND #2 AND #3* **EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE):** *#1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim*	**5**	**50**	**43**
Suma rekordów		5+50+43=98		
Liczba unikatowych rekordów:		92		
Dodatkowe źródła informacji*:		0		

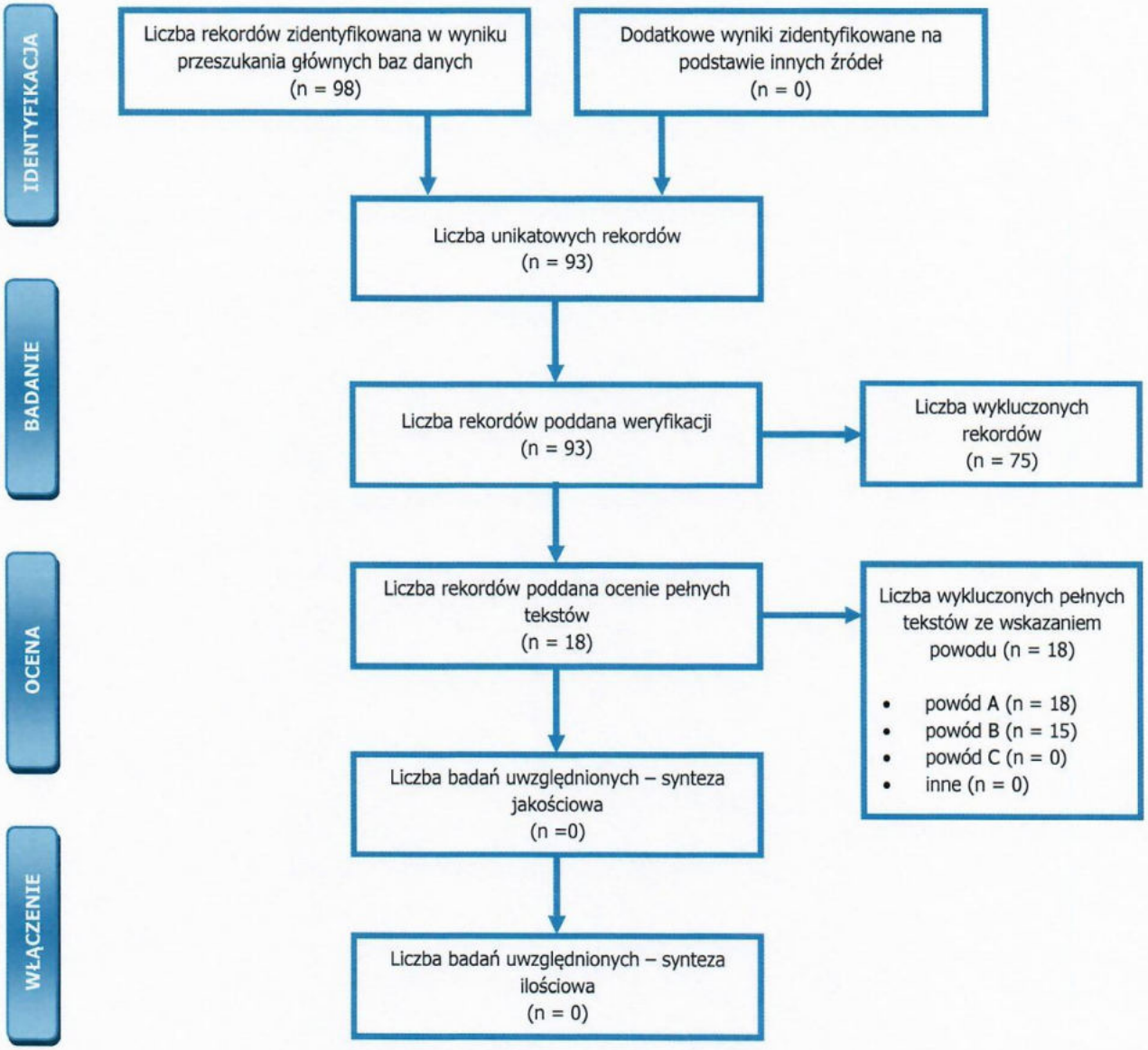
Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		92		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		92		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		18		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	**sumarycznie:**	18**		
	• **z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):**	18		
	• **z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):**	15		
	• **z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):**	0		
	• **inne:**	0		
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		**0**		

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji i/lub choroby – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).

** Referencje publikacji odrzuconych na podstawie oceny pełnych tekstów:

1) Brown M C, Guest J F. Economic impact of feeding a phenylalanine-restricted diet to adults with previously untreated phenylketonuria. Journal of Intellectual Disability Research 1999; 43(1): 30-37
2) Chyż K., Hozyasz K.K.. Comparison of diet in phenylketonuria and its costs with a traditional diet, based on 24-hour model meal plans. Pediatria Polska 2018 93:3 (203-216).
3) Mlcoch T., Sevec M., Lamblova K., Mazalova M., Dolezal T. Cost-effectiveness analysis of restricted protein diet in patients with phenylketonuria in the Czech Republic. Value in Health 2016 19:7 (A589)
4) Riechmann J., Kamrath C., Matzken S., Ortwein J., Simon A., Steiss J.-O., Zimmer K.-P. Resource-linked challenges in nutritional care: Time expediture for diet counseling and additional costs of the diet. Monatsschrift fur Kinderheilkunde 2015 163:8 (796-803).
5) ElSisi G., Elmahdawy M., Abaza S., Shalakani A. Cost-effectiveness of sapropterin versus phenylalanine free diet in patients with phenylketonuria in Egypt. Value in Health 2013 16:7 (A385).
6) Desancic S., Stoimenova A., Savova A., Manova M., Petkova V., Petrova G. Pharmacoeconomics of rare diseases therapy - An example of phenylketonuria. Acta Medica Bulgarica 2011 38:1 (84-89).
7) Lammardo A.M., Bélanger-Quintana A., Dokoupil K., Gokmen-Ozel H., MacDonald A., Motzfeldt K., Nowacka M., Robert M., Van Rijn M., Ahring K. Cost of diet therapy in phenylketonuria in 10 European centers. Journal of Inherited Metabolic Disease 2010 33 SUPPL. 1 (S167).
8) Rys P., Marcisz A., Palka I., Plisko R., Wladysiuk M. Reimbursement of foods for special medical purposes products for phenylketonuria in Poland: A budget impact analysis. Value in Health 2009 12:7 (A377).

9) Brown A.S., Fernhoff P.M., Waisbren S.E., Frazier D.M., Singh R., Rohr F., Morris J.M., Kenneson A., MacDonald P., Gwinn M., Honein M., Rasmussen S.A. Barriers to successful dietary control among pregnant women with phenylketonuria. Genetics in Medicine 2002 4:2 (84-89)
10) Peul S. Financial burden due to dietary treatment of phenylketonuria. Monatsschrift fur Kinderheilkunde 2004 152:12 (1336-1337)
11) Ventura M., Guimier J.M., Pelletier A., Tournier V., Viens-Bitker C., Farriaux J.P. Managing the cost of dietary treatment for phenylketonuria: Perspectives for the year 2002. Annales de Pediatrie 1998 45:3 (117-124).
12) Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Review Report: Sapropterin dihydrochloride (Kuvan) [Internet]. 2017 Sep. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533821/
13) Mlčoch T, Puda R, Ješina P, Lhotáková M, Štěrbová Š, Doležal T. Dietary patterns, cost and compliance with low-protein diet of phenylketonuria and other inherited metabolic diseases. Eur J Clin Nutr. 2018 Jan;72(1):87-92.
14) MacDonald A, Smith TA, de Silva S, Alam V, van Loon JM. The personal burden for caregivers of children with phenylketonuria: A cross-sectional study investigating time burden and costs in the UK. Mol Genet Metab Rep. 2016 Aug 28;9:1-5. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.08.008. eCollection 2016 Dec.
15) Guest JF, Bai JJ, Taylor RR, Sladkevicius E, Lee PJ, Lachmann RH. Costs and outcomes over 36 years of patients with phenylketonuria who do and do not remain on a phenylalanine-restricted diet. J Intellect Disabil Res. 2013 Jun;57(6):567-79. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01568.x.
16) Belanger-Quintana A, Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, MacDonald A, Motzfeldt K, Nowacka M, Robert M, van Rijn M, Ahring K. Diet in phenylketonuria: a snapshot of special dietary costs and reimbursement systems in 10 international centers. Mol Genet Metab. 2012 Mar;105(3):390-4.
17) Berry SA, Brown C, Grant M, Greene CL, Jurecki E, Koch J, Moseley K, Suter R, van Calcar SC, Wiles J, Cederbaum S. Newborn screening 50 years later: access issues faced by adults with PKU. Genet Med. 2013 Aug;15(8):591-9.
18) Autti-Rämö I, Mäkelä M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, Kääriäinen H, Lapatto R, Näntö-Salonen K, Pulkki K, Renlund M, Salo M, Tyni T. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: an analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. Acta Paediatr. 2005 Aug;94(8):1126-36

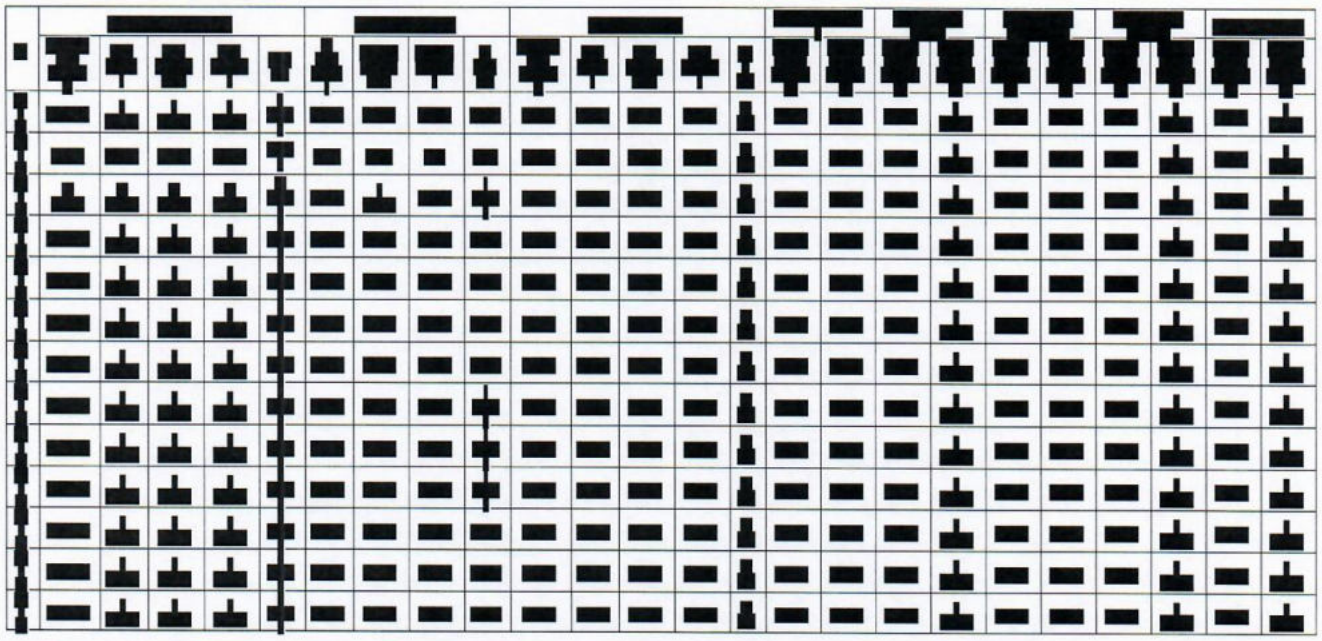


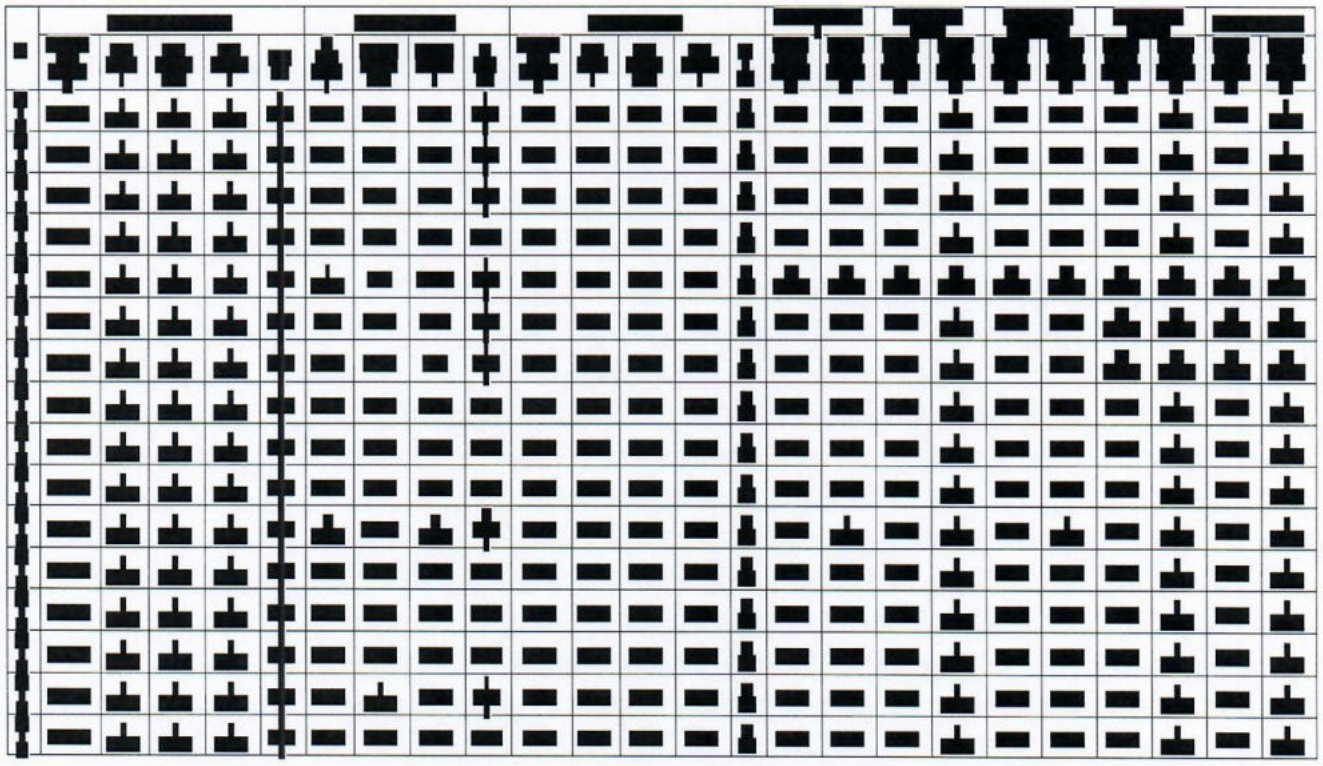
Rysunek 9. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

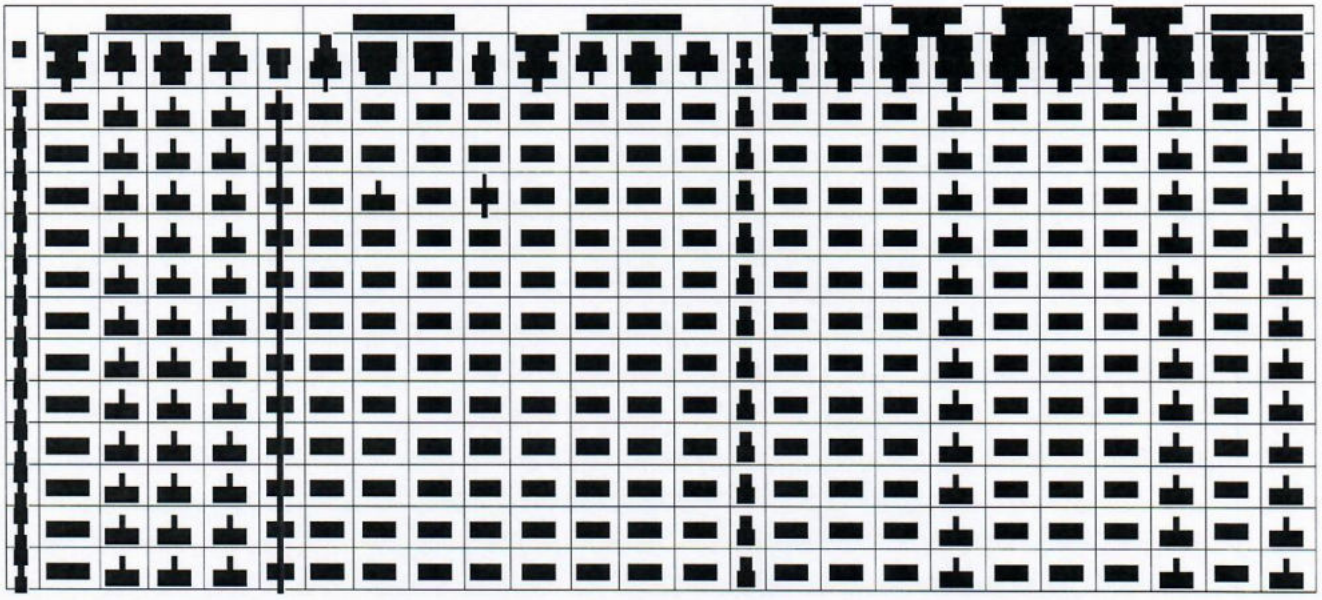
W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii.

12.3. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Tabela 17. Wyniki analizy wrażliwości.







12.4. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 18. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr [a]	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie [b]	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	sierpień 2019 (aktualizacja grudzień 2019)
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 listopada 2019)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdział 12.1	Ostatnie aktualizacje 26 lipca 2019
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	**Czy analiza podstawowa zawiera:**			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabela 11-Tabela 12.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania	TAK	Tabela 11-Tabela 12.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	wyników zdrowotnych każdej z technologii?			
pkt 2	• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?	TAK	Tabela 11-Tabela 12.; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?	TAK	Tabela 11-Tabela 12.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu - koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?	TAK	Tabela 11-Tabela 12.Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 5	• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 10.	-
pkt 6	• wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 10.	-
pkt 7	• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	• w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast	TAK	Tabela 11-Tabela 12. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?			
§ 5. ust 4.	• przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?	TAK	Tabela 11-Tabela 12. Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa wart. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	• z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	Rozdział 2.1.	-
pkt 2	• bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	• Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	• Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	• Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

	współczynników, o których mowa w pkt 2?			
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	• określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	• uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	• brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg),	TAK	Rozdział 4.2.	-

	uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?			
§ 5. ust 10.	**Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:**			
pkt 1	• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	Nie dotyczy	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	Nie dotyczy	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?	TAK	Tabela 15., Tabela 16	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	• opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Rozdział 12.1	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	• opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci	TAK	Rysunek 9.	-

	diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)??			
§ 4 ust. 3 pkt 4	• opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?	TAK	Rozdział 12.1-	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1-	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.1. i 12.2	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1-	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na teranie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	• dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną	TAK	Rozdział 9.	

	identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?			
pkt 2	• wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.1.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	Dotyczy tylko wybranych wariantów analizy wrażliwości
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	-	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8. i 4.2	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono

Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrarzadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK/ nie dotyczy	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	Nie dotyczy	-	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	Nie dotyczy	-	-

4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK/ nie dotyczy	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-

4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	Nie dotyczy	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	Nie dotyczy	-	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	Nie dotyczy	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	Nie dotyczy	Rozdział 3.8.	-

4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, *cost disutility plane*)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. *net monetary benefit*, NMB)?	Nie dotyczy	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

[a] fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

[b] numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.