



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA sp. z o. o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 13.06.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza została zaktualizowana 13 czerwca 2023 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.18.2023.3.OG. Pierwotnie analiza została zakończona 29 marca 2023 roku.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Technika analityczna.....	18
5. Modelowanie.....	20
5.1. Struktura modelu.....	20
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	23
5.3. Jakość życia w modelu.....	28
5.4. Horyzont czasowy w modelu	32
5.5. Dyskontowanie.....	33
6. Analiza kosztów.....	34
6.1. Koszt leków.....	35
6.1.1. Dawkowanie leków.....	36
6.1.2. Ceny leków	38
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	41
6.2. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.....	43
6.3. Koszty monitorowania leczenia	44
6.4. Koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się	47

6.5. Koszty zabiegów ortopedycznych.....	48
6.6. Podsumowanie kosztów różniących	48
7. Założenia i dane wejściowe	50
8. Wyniki analizy	69
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	72
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	92
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	94
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	95
11. Walidacja modelu	101
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	101
11.2. Walidacja konwergencji.....	104
11.3. Walidacja zewnętrzna	107
12. Ograniczenia.....	108
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	110
14. Dyskusja	111
15. Załączniki	112
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	112
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	112
15.1.2. Strategia wyszukiwania	112
15.1.3. Selekcja badań.....	113
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	115

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	115
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	119
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	119
15.2.2. Strategia wyszukiwania	119
15.2.3. Selekcja badań.....	120
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	122
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	122
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	124
16. Spis tabel	127
17. Spis rysunków	131
18. Bibliografia.....	132

Indeks skrótów

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

Skrót	Rozwinięcie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ng	nanogram
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PHEX	ang. <i>phosphate regulating gene with homology to neutral endopeptidases on the X chromosome</i> – gen regulujący fosforany z homologami do endopeptydaz na chromosomie X
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PODCI	ang. <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> – narzędzie służące do oceny jakości życia u dzieci
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTH	parathormon
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
r.ż.	rok życia
RAPID3	ang. <i>routine assessment of patient index data 3</i> - rutynowa ocena danych wskaźnikowych pacjentów 3
Resp	respondent
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
RSSc	ang. <i>Rickets Severity Score</i> – wskaźnik nasilenia krzywicy
RTG	badanie rentgenowskie
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-10	ang. <i>10-item short form</i> – 10-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia
SF-36	ang. <i>36-item short form</i> – 36-punktowy kwestionariusz oceny jakości życia
SF-36 BPb	ang. <i>36-item short form bodily pain</i> – dolegliwości bólowe oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 GHb	ang. <i>36-item short form general health perceptions</i> – ogólne poczucie zdrowia oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 MHb	ang. <i>36-item short form mental health</i> - poczucie zdrowia psychicznego oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 PF	ang. <i>36-item short form physical functioning</i> – funkcjonowanie fizyczne oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 Reb	ang. <i>36-item short form role limitations due to emotional problems</i> – ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oceniane w kwestionariuszu SF-36

Skrót	Rozwinięcie
SF-36 Rpa	ang. <i>36-item short form role of limitations due to physical health</i> – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 SFb	ang. <i>36-item short form social functioning</i> – funkcjonowanie społeczne oceniane w kwestionariuszu SF-36
SF-36 VTb	ang. <i>36-item short form vitality</i> – witalność oceniana w kwestionariuszu SF-36
TmP/GFR	ang. <i>tubular maximum for phosphate reabsorption per glomerular filtration rate</i> – maksimum kanalikowe dla reabsorpcji fosforanów na szybkość filtracji kłębuszkowej
USG	ang. <i>ultrasonography</i> - ultrasonografia
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> - skala wzrokowo-analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WOMAC	ang. <i>Western Ontario and McMaster osteoarthritis index</i> – kwestionariusz do oceny dolegliwości stawowych
XLH	ang. <i>X-linked hypophosphataemia</i> – hipofosfatemia sprzężona z chromosomem X

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce burosumabu (Crysvita®) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (ang. *X-linked hypophosphataemia*, XLH) – dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych (populacja docelowa jest dodatkowo ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego programu lekowego).

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy terapii konwencjonalnej (fosfor + aktywna witamina D) nie może zostać uznane za satysfakcjonujące.

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie burosumab porównano z terapią konwencjonalną wskazaną w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. doustny fosfor + aktywna witamina D.

Do oceny opłacalności stosowania burosumabu względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: CL201, CL205 i CL301, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

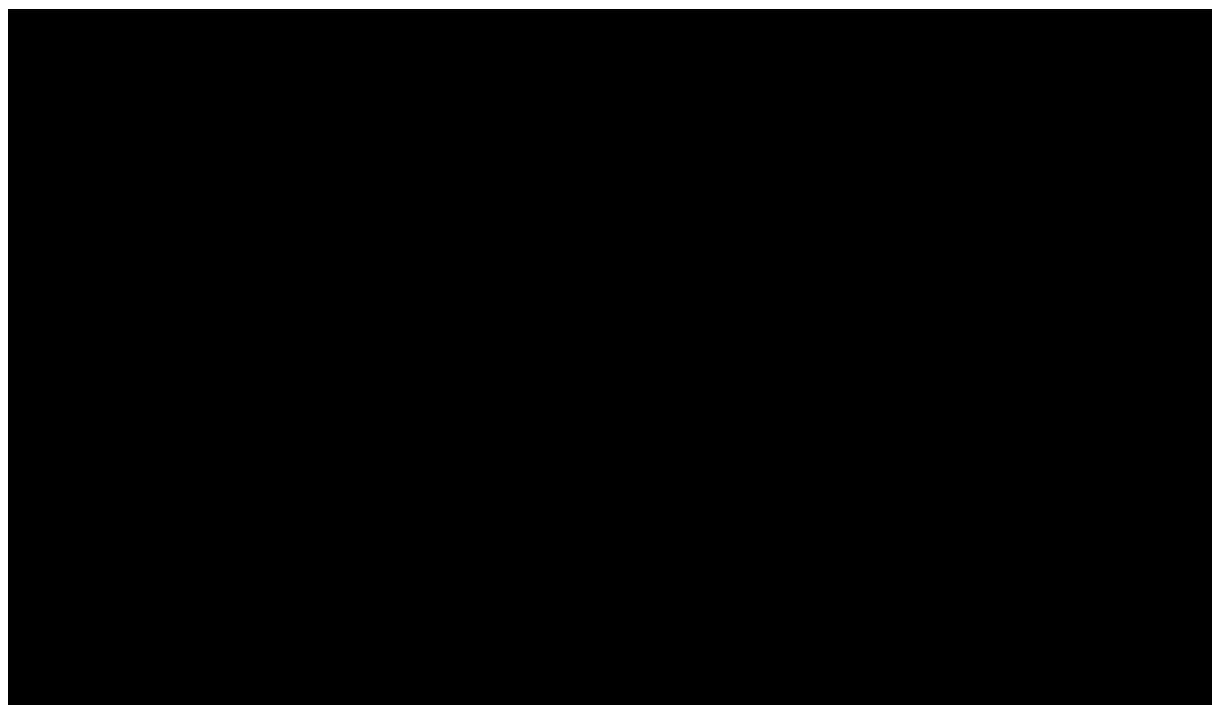
W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się oraz koszty zabiegów ortopedycznych związanych z chorobą. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariacie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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

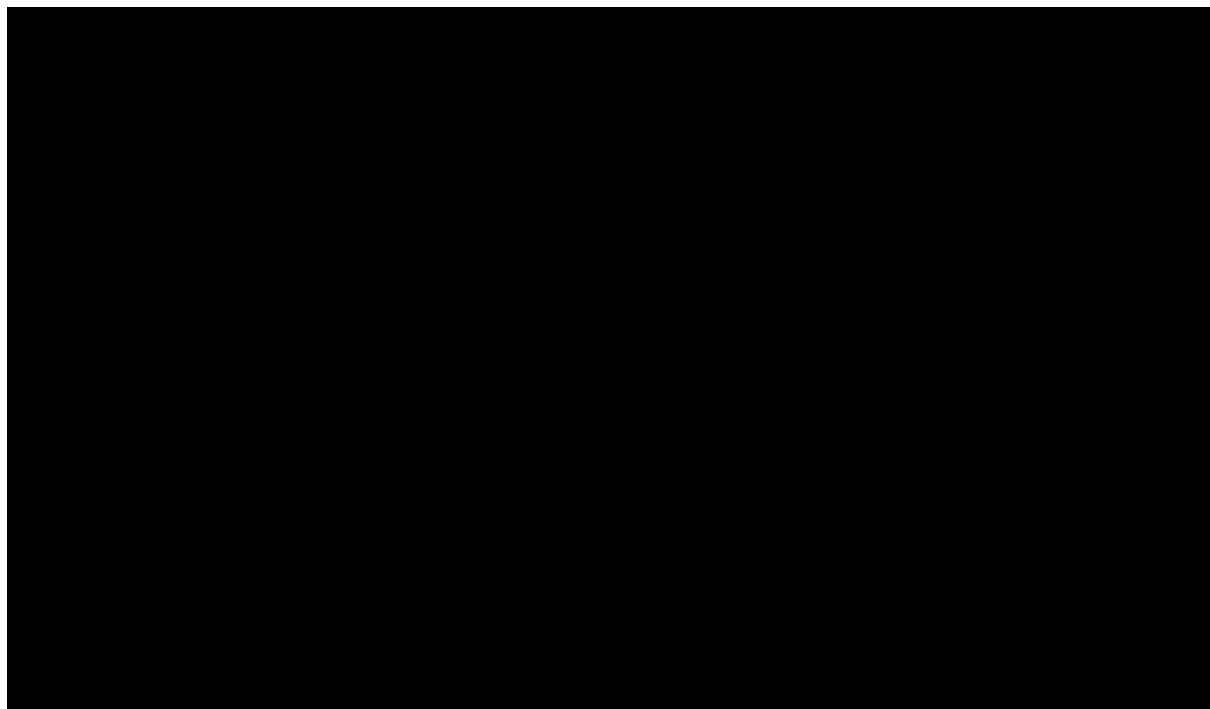
W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

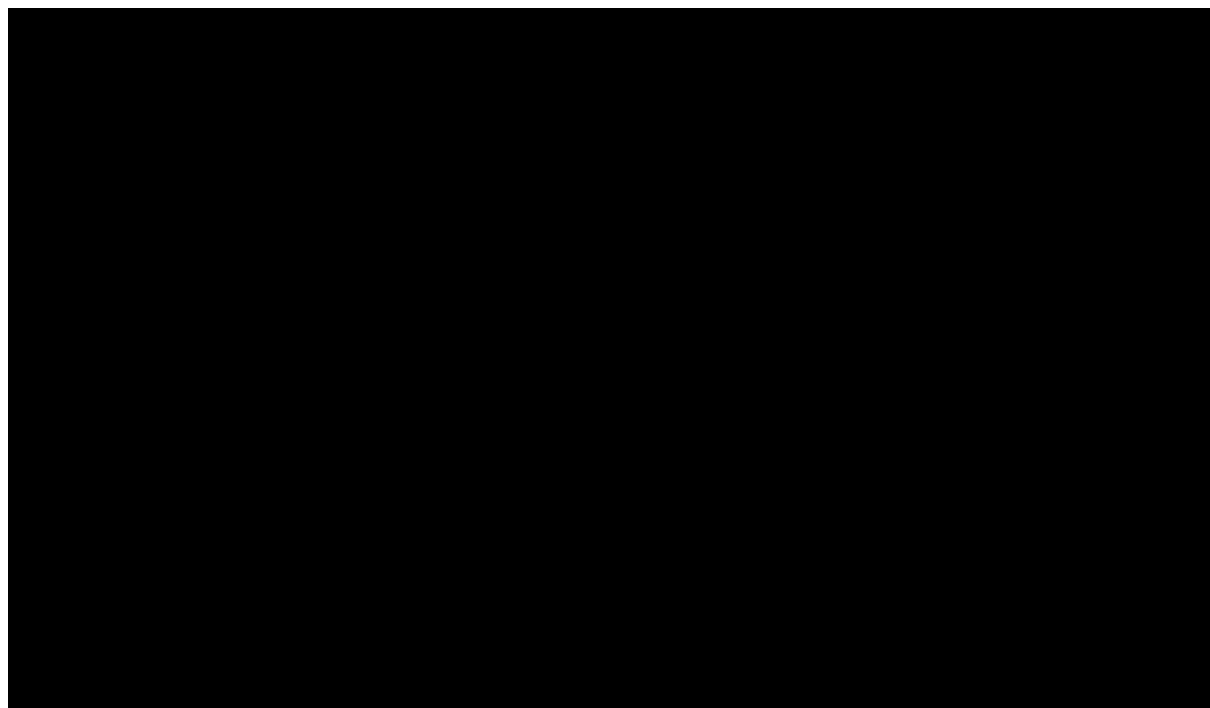
Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS



Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS



Wyniki analizy ekonomicznej w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Burosumab jest pierwszą terapią dedykowaną chorym z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X. W analizie wykazano jednak, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu wnioskowanej technologii zamiast terapii konwencjonalnej [REDACTED] od obowiązującego obecnie progu opłacalności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

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

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

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

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X (ang. X-linked hypophosphataemia, XLH) – dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 17 lat z chorobą kości potwierdzoną w badaniach radiograficznych.
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> burosumab (BUR).
KOMPARATORY	<ul style="list-style-type: none"> terapia konwencjonalna: doustny fosfor + aktywna witamina D.
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN); efekty zdrowotne mierzono za pomocą <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (ocena krzywicy wg RSSc), lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach badań z przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki skuteczności BUR względem terapii konwencjonalnej stosowanej w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na wynikach badań odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [REDACTED]

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

3. Perspektywa

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

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

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

4. Technika analityczna

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

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

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

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

Należy podkreślić, że w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z komparatorem. W związku z tym zgodnie z art. 13. ust. 3. i ust. 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* odstąpiono od oszacowania wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy*

o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto). Określono, że zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS PKB per capita wyniosło w Polsce 58 642 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **175 926 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania burosumabu względem leczenia konwencjonalnego (fosfor + aktywna witamina D) w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo progresji choroby zależy od obecnego stanu chorego, natomiast prawdopodobieństwo śmierci chorego nie jest stałe w czasie.

5.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. XLH to choroba przewlekła, która wpływa na chorego do końca życia, natomiast oczekuje się, że leczenie burosumabem przyniesie długoterminowe korzyści zdrowotne dzięki poprawie ustawienia szkieletu w okresie wzrostu. Stąd dożywotni horyzont czasowy jest odpowiedni, aby uchwycić wszystkie różnice w wynikach zdrowotnych i kosztach między wnioskowaną interwencją a komparatorem.

Zgodnie z ustawieniami modelu dostarczonego przez Wnioskodawcę horyzont czasowy kończący się na wieku 100 lat (przy czym 1 rok to 365,25 dni) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – rozdział 5.4.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.



[Redacted text]

Ponieważ XLH jest chorobą sprzężoną z chromosomem X, zakłada się, że stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosi ok. 2:1. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto 66,7% odsetek kobiet w populacji chorych na XLH. Zbliżoną wartość, tj. na poziomie 70,3%, wykazano dla prawdopodobnych i wysoce prawdopodobnych przypadków XLH w populacji brytyjskiej [Hawley 2020].

Tabela 1.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu – analiza podstawowa

Parametr	Wartość	Źródło
Wiek chorego rozpoczynający horyzont czasowy analizy		
Odsetek kobiet	66,7%	Założenie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

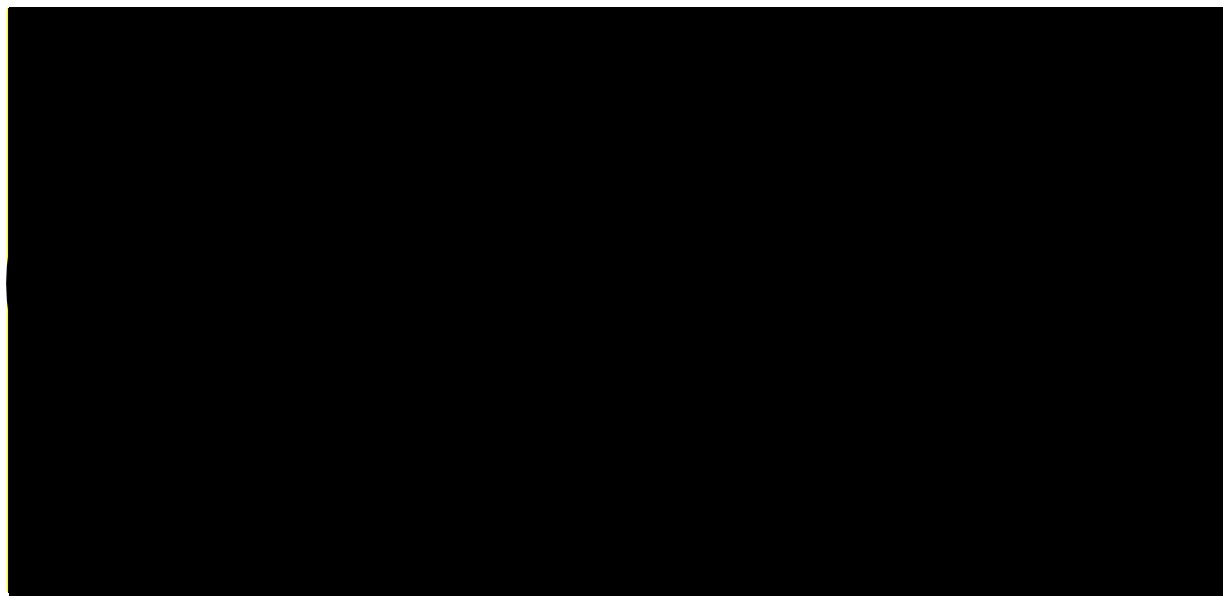
Tabela 2.
Początkowy rozkład chorych w stanach modelu

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted text] Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu



[Redacted text]

[Redacted text] Stan końcowy jest stanem pochłaniającym, zatem chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu końcowego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

Tabela 3.

Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR



Tabela 4.

Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR



Tabela 5.

Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR



Tabela 6.
Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR

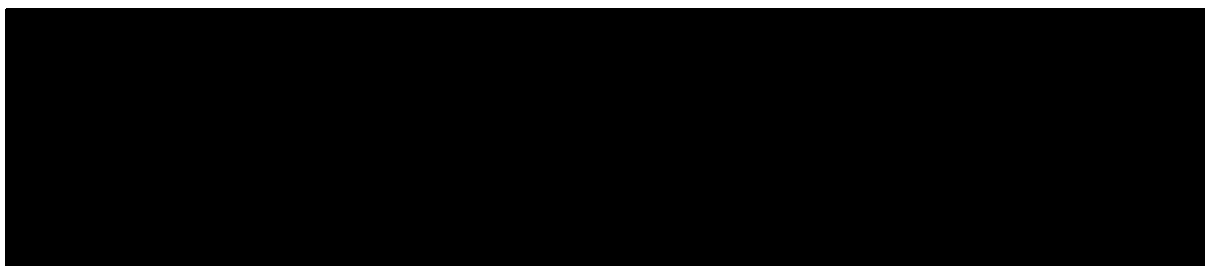


Tabela 7.
Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR

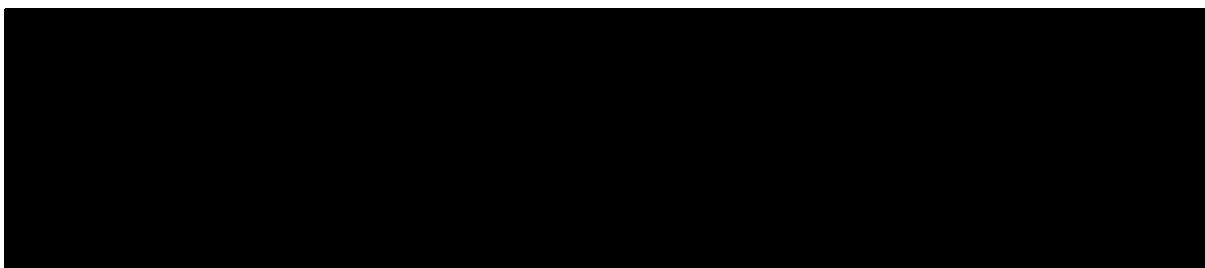


Tabela 8.
Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR

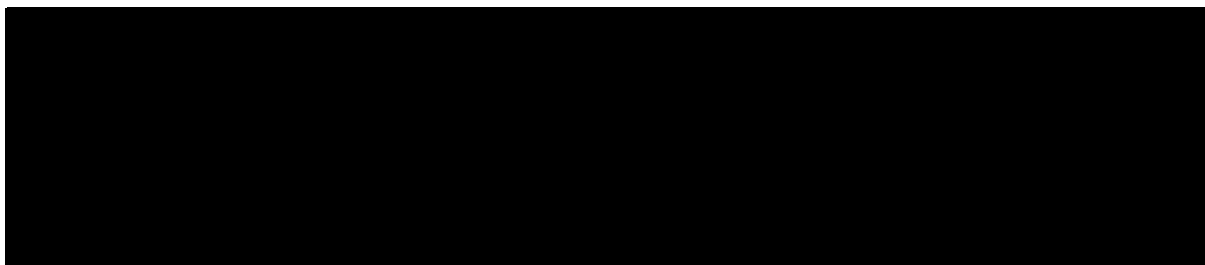
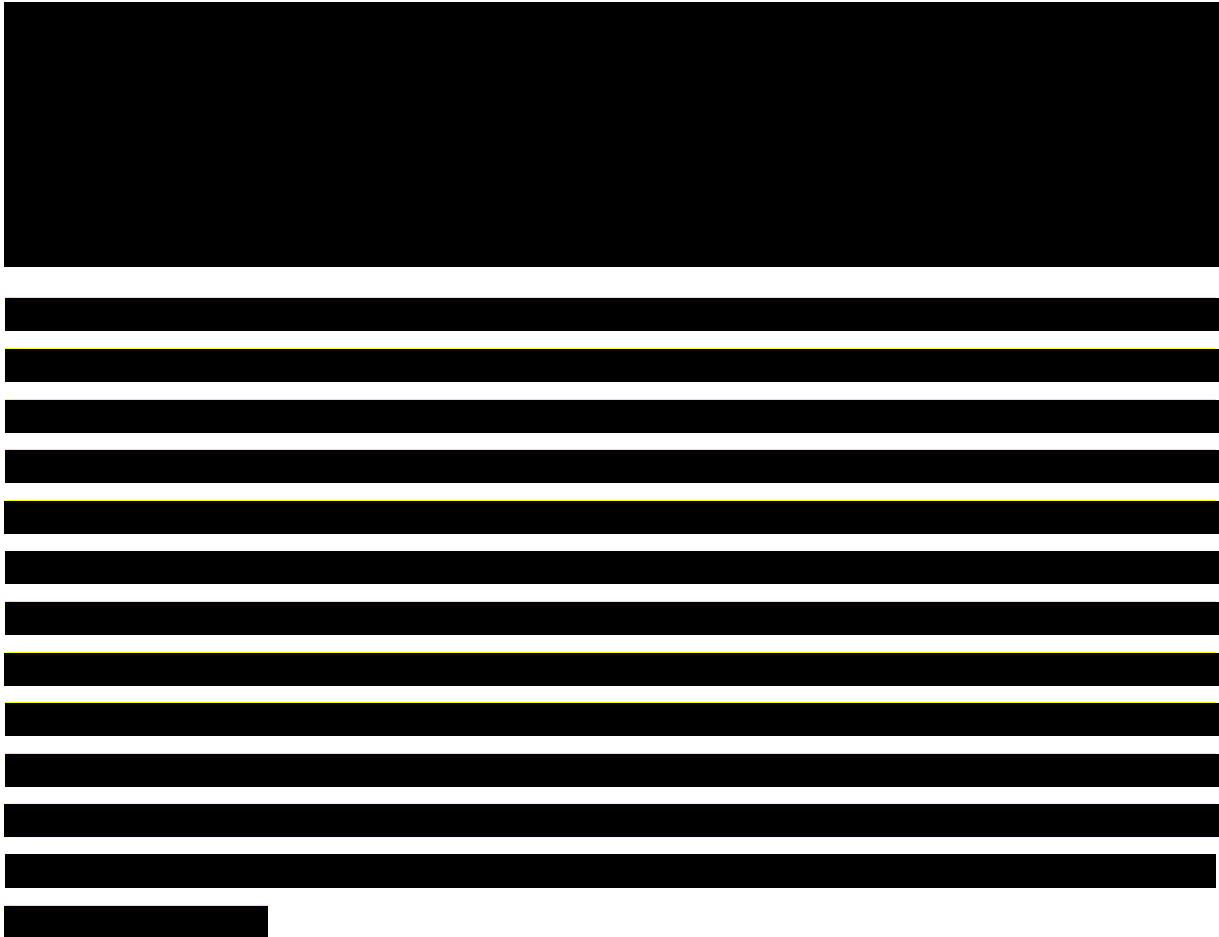


Tabela 9.
Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść w ramieniu BUR



Prawdopodobieństwa w ramieniu komparatora

Macierz przejść u chorych stosujących terapię konwencjonalną została wyznaczona w oparciu

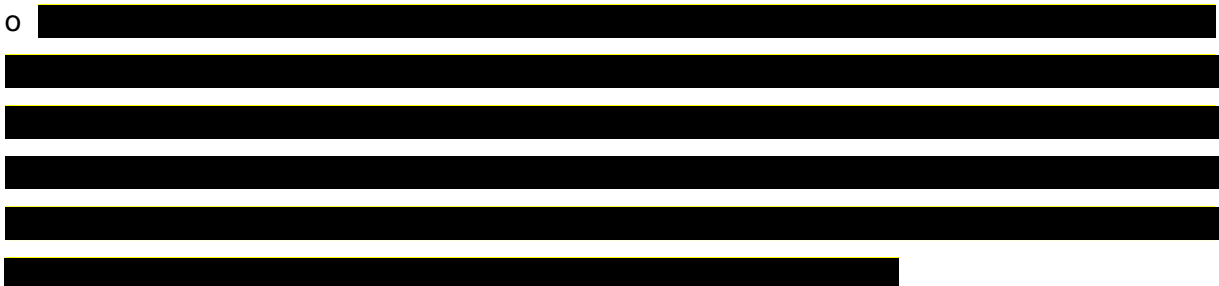


Tabela 10.

Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu terapii konwencjonalnej



Tabela 11.

Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu terapii konwencjonalnej

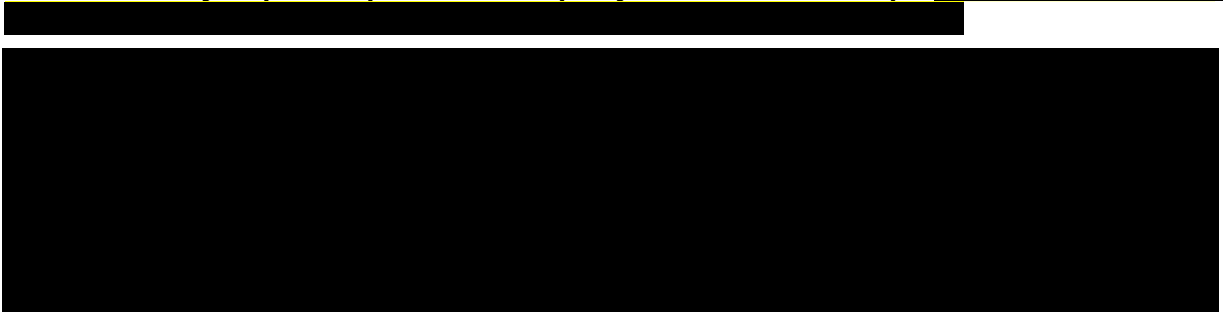


Na podstawie danych z powyższej tabeli (Tabela 10.) oszacowano roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowi



Tabela 12.

Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść w ramieniu terapii



Zgon

W ramach analizy uwzględniono wskaźniki śmiertelności w populacji generalnej uzależnione od płci i wieku i obliczono je na podstawie tablic trwania życia [*Dane GUS – tablice trwania*

życia]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Założono również, że chorzy wykazują większą śmiertelność po 18. r.ż. ze względu na brak możliwości poprawy stanu zdrowia związanego z zakończeniem przyjmowania burosumabu (w publikacji *Hawley 2020* zwiększona śmiertelność dotyczyła tylko pacjentów dorosłych, nie wykazano wpływu XLH na skrócenie przeżycia u dzieci). Zatem na podstawie publikacji *Hawley 2020* uwzględniono dodatkową korektę śmiertelności (HR = 2,93) dla dorosłych chorych [REDACTED]

Dodatkowo zastosowano skalę zmniejszenia HR (na poziomie 50%) dla śmiertelności chorych [REDACTED]

[REDACTED] W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym chorzy wykazują większą śmiertelność już od wieku 1. roku życia wg wartości HR wskazanych wyżej.

5.3. Jakość życia w modelu

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

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

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

W przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych w większości publikacji odnaleziono dane dotyczące jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36. W celu

uzyskania spójności wykorzystano możliwość mapowania składowych skali SF-36 na wartości EQ-5D [Rowen 2009]. Wyniki przedstawiono w rozdziale 15.1.5.

[Redacted text block]

Tabela 13.

[Redacted table content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] (Tabela 14.).

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Tabela 14.
Wartości użyteczności u dzieci uwzględnione w modelu (EQ-5D)

[Redacted table content]

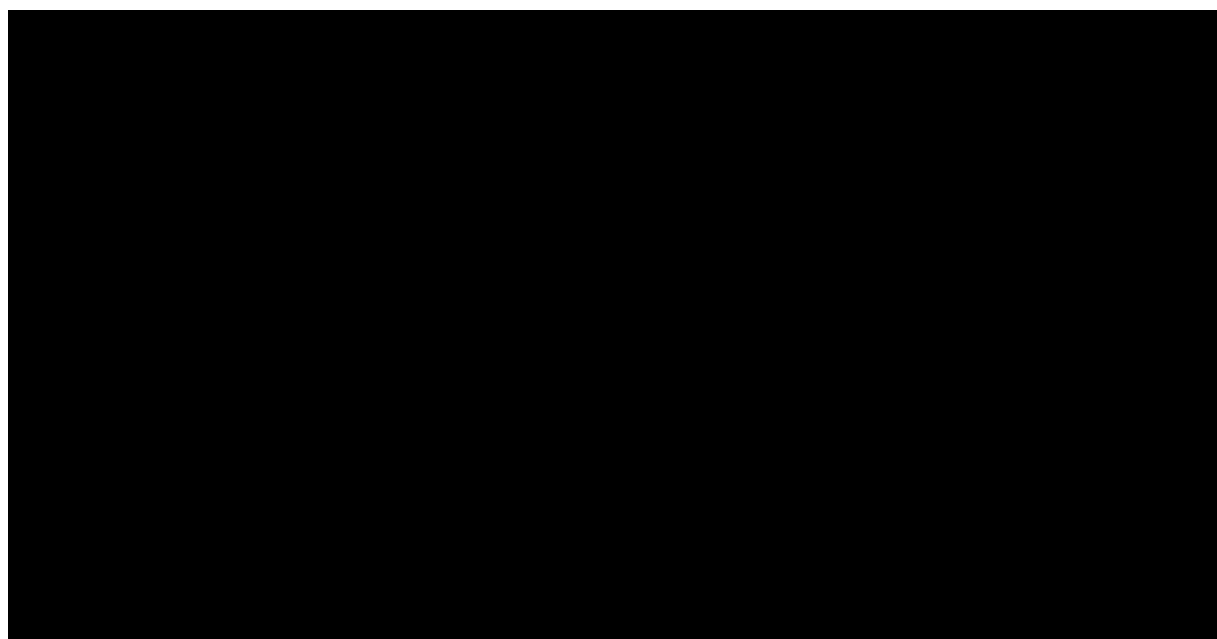
[Redacted text block]

Tabela 15.

The content of Table 15 is completely redacted with a solid black box.The content of the table below Table 15 is completely redacted with a solid black box.

(Tabela 16.).

Tabela 16.
Wartości użyteczności u dorosłych uwzględnione w modelu (EQ-5D)

The content of Table 16 is completely redacted with a solid black box.The content of the table below Table 16 is completely redacted with a solid black box.

5.4. Horyzont czasowy w modelu

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

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni. Przeciętny wiek chorych rozpoczynających leczenie wynosi [redacted] (Tabela 1.). Biorąc pod uwagę tę wartość oraz dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej [*Dane GUS – tablice trwania życia*], przyjęto, [redacted] horyzont czasowy (horyzont czasowy kończący się na wieku 100 lat) odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza Wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999*].

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnym) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnym, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

5.5. Dyskontowanie

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

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

6. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza wnioskowanego programu lekowego ██████████ ██████████) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się;
- koszty zabiegów ortopedycznych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich:

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

uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają istotnego wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 17.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 17.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

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

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta stosującego wnioskowaną technologię oszacowano na podstawie dawkowania z *ChPL Crysvita®* zgodnego z masą ciała chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych [*Dane GUS – waga osób w wieku 0-14*].

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *danych przetargowych* i danych z serwisu *gdziepolek.pl* [*Statystyki GdziePoLek*] (w analizie wrażliwości także na podstawie raportów AOTMiT: *Reducto Specjal 2022* i *One-Alfa 2022*). Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie stomatologiczne, Zarządzenie rehabilitacja lecznicza, Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie*].

6.1. Koszt leków

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

6.1.1. Dawkowanie leków

BUROSUMAB

Na podstawie *ChPL Crysvida*® i wnioskowanego programu lekowego określono, że w populacji dzieci i młodzieży burosumab podawany jest w dawce 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.

Celem oszacowania średniej masy ciała w poszczególnych rocznikach populacji docelowej uwzględniono dane GUS dotyczące średniej masy ciała chłopców i dziewcząt w wieku od 0 do 14 lat w 2019 r. [*Dane GUS – waga osób w wieku 0-14*]. W celu uzupełnienia brakujących danych dla wieku od 15 do 17 lat oszacowano prognozy dla poszczególnych roczników tego przedziału wiekowego przy zachowaniu proporcji z rozkładu masy ciała w populacji brytyjskiej [*NICE 2018b*]. W ten sposób uzyskano przeciętne masy ciała dla każdego rocznika chłopców i dziewcząt w wieku od 1 do 17 lat, które następnie uśredniono przy założeniu odsetka kobiet w populacji chorych na XLH na poziomie 66,7%. Dla tak oszacowanych mas ciała obliczono pojedynczą dawkę burosumabu zaokrągloną do najbliższej wielokrotności 10 mg, a dla tych dawek wyznaczono kombinację fiolek leku Crysvida® zapewniającą jak najmniejszą liczbę wstrzyknięć. Szczegółowe obliczenia wykonano w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Dawkowanie leku Crysvida® w zależności od wieku

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Dawka zaokrąglona (mg)	Liczba fiolek 10 mg	Liczba fiolek 20 mg	Liczba fiolek 30 mg
1	11,2	9,0	10,0	1	0	0
2	13,6	10,9	10,0	1	0	0
3	16,2	13,0	10,0	1	0	0
4	18,2	14,6	10,0	1	0	0
5	19,9	15,9	20,0	0	1	0
6	23,3	18,6	20,0	0	1	0
7	26,1	20,9	20,0	0	1	0
8	29,6	23,7	20,0	0	1	0
9	32,3	25,9	30,0	0	0	1
10	36,8	29,5	30,0	0	0	1
11	41,6	33,3	30,0	0	0	1
12	46,1	36,9	40,0	1	0	1

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Dawka (mg)	Dawka zaokrąglona (mg)	Liczba fiolek 10 mg	Liczba fiolek 20 mg	Liczba fiolek 30 mg
13	50,8	40,6	40,0	1	0	1
14	54,7	43,7	40,0	1	0	1
15	59,2	47,4	50,0	0	1	1
16	63,0	50,4	50,0	0	1	1
17	65,4	52,3	50,0	0	1	1

TERAPIA KONWENCJONALNA

Do określenia dawkowania substancji stosowanych w ramach terapii konwencjonalnej wykorzystano dane [redacted] W analizie podstawowej uwzględniono [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] Tabela 19. przedstawia dobowe dawkowanie poszczególnych substancji składających się na terapię konwencjonalną wyznaczone jako średnia wartość z podanych wyżej przedziałów.

Tabela 19.
Dawkowanie terapii konwencjonalnej uwzględnione w analizie

Substancja	Dobowa dawka leku u dzieci i młodzieży	Dobowa dawka leku u dorosłych
fosfor elementarny	[redacted]	[redacted]
alfakalcydol	[redacted]	[redacted]
kalcytriol (tylko w analizie scenariuszy)	[redacted]	[redacted]

Dane dotyczące proporcji poszczególnych składników mieszanki fosforanowej odnaleziono na stronach internetowych portali medycznych/aptekarskich², a przedstawiają się one następująco:

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

6.1.2. Ceny leków

BUROSUMAB

Obecnie lek Crysvita® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*. Przyjęto, że opakowanie leku *Crysvita® 10 mg roztwór do wstrzykiwań* będzie wyznaczało podstawę limitu w grupie.

² <https://aptekarski.com/artukul/mieszanka-fosforanowa-lek-recepturowy-szczegolnej-wagi>;
<https://www.mp.pl/pytania/pediatrics/chapter/B25.QA.25.5.8>.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 20.).

Tabela 20.
Ceny leku Crysvita® uwzględnione w analizie (PLN)

Na podstawie wskazanego dawkowania (średniego zużycia fiolek z Tabela 18.) oraz cen leku Crysvita® (Tabela 20.) wyznaczono średnioroczny koszt burosumabu zależny od wieku chorego. Wartości te podsumowano w tabeli (Tabela 23.) w rozdziale 6.1.3.

TERAPIA KONWENCJONALNA

Koszt składników mieszanki fosforowej recepturowej obliczono na podstawie *Danych przetargowych*. Warto podkreślić, że w przypadku składników fosforanowych (wodorofosforanu sodu i diwodorofosforanu sodu) oszacowania oparto na kwocie przeznaczanej na sfinansowanie zamówienia, gdyż nie odnaleziono żadnego przetargu, w ramach którego złożona zostałaby oferta na te składniki (prawdopodobnie z powodu braku ich dostępności, na co zwracają uwagę rodziny chorych na XLH³). Na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie leków recepturowych* przyjęto, że mieszanka fosforanowa będzie sporządzona w opakowaniach zawierających 250 g produktu, co jest równe maksymalnej masie leku

³ https://mgr.farm/wp-content/uploads/2021/08/PLD05532021_zanonimizowana-2.pdf

rozliczanej pojedynczą odpłatnością ryczałtową w przypadku roztworów, mikstur, zawiesin oraz emulsji do użytku wewnętrznego. Na podstawie *danych przetargowych* oszacowano koszt 250 g mieszanki fosforanowej, do którego następnie doliczono ustawową 25% marżę detaliczną [*Ustawa o refundacji*] oraz koszt wykonania leku recepturowego zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie leków recepturowych* (12,33 PLN). W efekcie otrzymano koszt opakowania zawierającego 250 g mieszanki fosforanowej w perspektywie wspólnej, od którego należy odjąć odpłatność za lek recepturowy dla pacjenta (17,50 PLN za opakowanie zgodnie z *Ustawą o refundacji* i *Rozporządzeniem Rady Ministrów*), by uzyskać koszt z perspektywy płatnika publicznego. Przy wykorzystaniu *kalkulatora masy cząsteczkowej* obliczono ilość fosforu elementarnego w 250 g mieszanki fosforanowej i wyznaczono koszt za 1 g fosforu elementarnego z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Dokładne obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w tabeli (Tabela 21.).

W analizie scenariuszy sprawdzono także wpływ wyboru alternatywnego wariantu leczenia z wykorzystaniem produktów fosforowych, a mianowicie produktu Reducto Spezial sprowadzanego w ramach importu docelowego. Podobnie jak w przypadku mieszanki fosforanowej wyznaczono koszt za opakowanie leku z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej [źródłem danych raport AOTMiT *Reducto Spezial 2022*] przy założeniu marż oraz poziomu odpłatności pacjenta zgodnych z *Ustawą o refundacji*, a następnie wyznaczono koszt za 1 g fosforu elementarnego. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym, natomiast podsumowanie w tabeli (Tabela 21.).

W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy stosują alfakalcydol w ramach suplementacji witaminy D. [REDACTED]

[REDACTED] W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto, że koszty produktów zawierających alfakalcydol są w całości pokrywane przez pacjenta. Koszt alfakalcydolu wyznaczono jako średni ważony udziałami koszt produktów zawierających alfakalcydol sprzedanych w okresie 20-27.03.2023 według serwisu gdziepolek.pl [*Statystyki GdziePoLek*].

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

Wyznaczono koszt za opakowanie leku z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej [źródłem danych raport AOTMiT *One-Alfa 2022*] przy założeniu marż oraz poziomu odpłatności pacjenta zgodnych z *Ustawą o refundacji*, a następnie wyznaczono koszt za 1 g alfakalcydolu. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym, natomiast podsumowanie w tabeli (Tabela 21.).

W analizie scenariuszy testowano natomiast możliwość stosowania leków zawierających kalcytriol w ramach suplementacji witaminy D. Koszt kalcytriolu oszacowano jako średni ważony udziałami koszt produktów zawierających kalcytriol sprzedanych w okresie 20-27.03.2023 według serwisu gdziepolek.pl [*Statystyki GdziePoLek*].

Koszty leków i produktów stosowanych w ramach terapii konwencjonalnej w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Ceny leków stosowanych w terapii konwencjonalnej uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Koszt w perspektywie płatnika publicznego	Koszt w perspektywie wspólnej
Koszt 1 g fosforu elementarnego w ramach mieszanki fosforowej recepturowej (analiza podstawowa)	1,59	3,52
Koszt 1 g fosforu elementarnego w ramach produktu Reducto Spezial (analiza scenariuszy)	4,85	5,00
Koszt 1 mcg alfakalcydolu w ramach produktów nabywanych w aptece (analiza podstawowa)	0,00	1,91
Koszt 1 mcg alfakalcydolu w ramach produktu One-Alfa (analiza wrażliwości)	4,50	4,54
Koszt 1 mcg kalcytriolu (analiza scenariuszy)	0,00	2,18

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w rocznym cyklu leczenia. W populacji dorosłych (Tabela 22.) koszty te wyznaczono jako iloczyn dobowej dawki uwzględnionej w analizie (Tabela 19.), kosztu jednostkowego danej substancji (Tabela 21.) oraz liczby dni w roku (365,25). W populacji dzieci (Tabela 23.) koszty wyznaczono oddzielnie dla każdego rocznika, któremu odpowiada średnia masa ciała wyznaczona na podstawie danych GUS [*Dane GUS – waga osób w wieku 0-14*] (jak w Tabela 18.). W przypadku terapii konwencjonalnej koszt roczny wyznaczono jako iloczyn średniej masy ciała dla danego rocznika (Tabela 18.), dawki uwzględnionej w analizie (Tabela 19.), kosztu jednostkowego danej substancji (Tabela 21.) oraz liczby dni w roku (365,25). W przypadku terapii burosumabem koszt roczny wyznaczono jako sumę iloczynów

liczby poszczególnych fiolek leku Crysvita® przypadających danej masie ciała (Tabela 18.) oraz kosztów za poszczególne fiołki (Tabela 20.) pomnożoną przez liczbę podań w roku (ok. 26,09 przy założeniu 365,25 dni w roku).

Tabela 22.

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

Koszt mieszanki fosforowej		Koszt alfa-kalcydolu	
Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna	Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna

Tabela 23.

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

Wiek (lata)	Masa ciała (kg)	Koszt BUR w wariancie z RSS ⁴	Koszt BUR w wariancie bez RSS ⁴	Koszt mieszanki fosforowej		Koszt alfa-kalcydolu	
				Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna	Persp. płat. publicznego	Persp. wspólna
1	11,2						
2	13,6						
3	16,2						
4	18,2						
5	19,9						
6	23,3						
7	26,1						
8	29,6						
9	32,3						
10	36,8						
11	41,6						
12	46,1						
13	50,8						
14	54,7						
15	59,2						
16	63,0						
17	65,4						

6.2. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym

Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego został wyceniony na podstawie kosztu za badania wymienione we wnioskowanym programie lekowym, tj.:

- RTG kośćca;
- USG nerek;
- Oznaczenia stężenia fosforanów, wapnia, kreatyniny, PTH, ALP w surowicy;
- Oznaczenia stężenia fosforanów, wapnia i kreatyniny w moczu;
- Wartość wskaźnika TmP/GFR;
- Wartość wskaźnika Ca/kreatynina;
- Dostępny w dokumentacji medycznej wynik potwierdzający obecność mutacji w genie PHEX chorego lub bezpośrednio spokrewnionego członka rodziny, z którym związane jest dziedziczenie sprzężone z chromosomem X;
- ocena ciężkości krzywicy na podstawie skali RSSc.

Koszty wymienionych wyżej badań oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* z wyjątkiem badania potwierdzającego obecność mutacji w genie PHEX, który wyznaczono na poziomie wyceny produktu 5.10.00.000043 *kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych z Zarządzenia świadczenia kontraktowane odrębnie*. W przypadku wartości wskaźników TmP/GFR oraz Ca/kreatynina przyjęto, że zostaną one obliczone w oparciu o wykonane przy okazji kwalifikacji badania stężenia wapnia, kreatyniny, fosforanów. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym⁵

Badanie		Kod procedury/ Nazwa produktu	Lista	Grupa JGP	Koszt (PLN)
Badania obrazowe	RTG kośćca	88.291 RTG kości kończyny dolnej celowane lub czynnościowe	W2	W12	75,00
	USG nerek	88.752 USG nerek, moczowodów, pęcherza moczowego	W1	W11	44,00

⁵ Koszt z perspektywy płatnika publicznego, który jest tożsamy z kosztem z perspektywy wspólnej.

Badanie		Kod procedury/ Nazwa produktu	Lista	Grupa JGP	Koszt (PLN)
Badania laboratoryjne - krew	Fosforany	L23 Fosforan nieorganiczny	W1	W13	133,00
	Wapń	O77 Wapń całkowity (Ca)	W1		
	Kreatynina	M37 Kreatynina	W1		
	ALP	L11 Fosfataza alkaliczna (ALP)	W1		
	PTH	N29 Parathormon (PTH)	W2		
Badania laboratoryjne - mocz	Fosforany	L23 Fosforan nieorganiczny	W1	W12	75,00
	Wapń	O77 Wapń całkowity (Ca)	W1		
	Kreatynina	M37 Kreatynina	W1		
Badanie genetyczne potwierdzające obecność mutacji w genie PHEX		5.10.00.000043 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych	n/d	n/d	1 065,02
Ocena ciężkości krzywicy na podstawie skali RSS		89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	PB	W11	44,00
Suma		n/d	n/d	n/d	1 436,02

Założono, że koszt 1 436,02 PLN jest naliczany jest w pierwszym cyklu modelu u chorych rozpoczynających leczenie BUR.

6.3. Koszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania w programie lekowym został wyceniony jako ryczałt roczny na podstawie kosztu za badania monitorujące wymienione we wnioskowanym programie lekowym, tj.:

- Oznaczenia stężenia fosforanów, wapnia, kreatyniny, PTH, ALP w surowicy;
- Oznaczenia stężenia fosforanów, wapnia i kreatyniny w moczu.
- Wartość wskaźnika TmP/GFR.
- Wartość wskaźnika Ca/kreatynina
- Badanie RTG stawów kolanowych i obu nadgarstków;
- USG nerek;
- Ocena ciężkości krzywicy na podstawie skali RSSc.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego stężenie wapnia, kreatyniny, PTH w surowicy oraz stężenie fosforanów, wapnia i kreatyniny w moczu należy oznaczać co 6 miesięcy leczenia. Oznaczenie stężenia fosfatazy alkalicznej w surowicy należy wykonywać

co 3 miesiące, zatem dodano 2 dodatkowe badania na rok wykonywane poza zestawem badań laboratoryjnych z krwi. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego: "stężenie fosforanów w surowicy na czczo należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc leczenia, co 4 tygodnie przez kolejne 2 miesiące, a następnie według potrzeb", uwzględniono 4 dodatkowe badania stężenia fosforanów w surowicy w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Zgodnie z opisem badań zawartym w publikacji *Imel 2019_suppl* zaleca się wykonanie RTG nóg oraz USG nerek średnio co 6 miesięcy. Przyjęto, że ocena ciężkości krzywicy na podstawie skali RSSc odbywa się co 6 miesięcy w ramach realizacji procedury 89.00 *Porada lekarska, konsultacja, asysta*.

Koszty wymienionych wyżej badań oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Częstotliwość poszczególnych badań wyznaczono oddzielnie dla pierwszego i kolejnych lat leczenia w programie lekowym. W przypadku wartości wskaźników TmP/GFR oraz Ca/kreatynina przyjęto, że zostaną one obliczone w oparciu o wykonane przy okazji kwalifikacji badania stężenia wapnia, kreatyniny, fosforanów. Szczegółowe oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25.
Koszty roczne monitorowania leczenia w programie lekowym⁶

Badanie		Kod procedury/ Nazwa produktu	Lista	Grupa JGP	Koszt (PLN)	Liczba badań w 1. roku	Liczba badań w 2. roku i kolejnych latach
Badanie obrazowe	RTG stawów kolanowych i nadgarstków	88.291 RTG kości kończyny dolnej celowane lub czynnościowe	W2	W13	133,00	2	2
		88.241 RTG kości kończyny górnej - celowane lub czynnościowe	W2				
	USG nerek	88.752 USG nerek, moczowodów, pęcherza moczowego	W1	W11	44,00	2	2
Badania - krew	Fosforany	L23 Fosforan nieorganiczny	W1	W11	44,00	4	0
	Wapń	O77 Wapń całkowity (Ca)	W1	W13	133,00	2	2
	Kreatynina	M37 Kreatynina	W1				
	ALP	L11 Fosfataza alkaliczna (ALP)	W1				
PTH	N29 Parathormon (PTH)	W2					

⁶ Koszt z perspektywy płatnika publicznego, który jest tożsamy z kosztem z perspektywy wspólnej.

Badanie		Kod procedury/ Nazwa produktu	Lista	Grupa JGP	Koszt (PLN)	Liczba badań w 1. roku	Liczba badań w 2. roku i kolejnych latach
	ALP (dodatkowe badania)	L11 Fosfataza alkaliczna (ALP)	W1	W11	44,00	2	2
Badania - mocz	Fosforany	L23 Fosforan nieorganiczny	W1	W12	75,00	2	2
	Wapń	O77 Wapń całkowity (Ca)	W1				
	Kreatynina	M37 Kreatynina	W1				
Ocena ciężkości krzywicy na podstawie skali RSSc		89.00 Porada lekarska, konsultacja, asysta	PB	W11	44,00	2	2
Koszt roczny (PLN)		n/d	n/d	n/d	n/d	1 122,00	946,00

Na podstawie wyżej przedstawionych oszacowań wyznaczono średni ryczałt roczny za monitorowanie w programie lekowym w wysokości 1 034,00 PLN, który naliczany będzie w populacji chorych leczonych BUR w okresie aktywnej terapii.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty poszczególnych procedur oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna* i *Zarządzenia leczenie stomatologiczne*. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ze

względu na wielkość tabel z oszacowaniami szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli.

Tabela 26.

Koszty roczny monitorowania terapii konwencjonalnej (PLN)⁷

--

6.4. Koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się

Listę badań i zabiegów związanych z leczeniem bólu i problemów w poruszaniu się oraz ich częstotliwość w skali roku ustalono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED]. Koszty poszczególnych procedur oszacowano na podstawie *Zarządzenia rehabilitacja lecznicza* oraz w przypadku [REDACTED] na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na wielkość tabel z oszacowaniami szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Koszty roczny leczenia bólu i problemów w poruszaniu się (PLN)

--

⁷ [REDACTED]

6.5. Koszty zabiegów ortopedycznych

Listę zabiegów ortopedycznych oraz odsetek chorych wymagających ich wykonania w okresie dzieciństwa i dorosłości ustalono na podstawie [REDACTED]

[REDACTED] Koszty poszczególnych zabiegów oszacowano na podstawie wycen hospitalizacji planowej w ramach Zarządzenia *leczenie szpitalne*. [REDACTED]

[REDACTED] Koszty uzyskane dla okresu dzieciństwa podzielono przez 17 lat (maksymalny możliwy czas leczenia burosumabem w okresie dzieciństwa), natomiast koszty uzyskane dla okresu dorosłości przeliczono na skalę 1 roku, biorąc pod uwagę średnią długość życia w dorosłości obliczoną na podstawie *Danych GUS - średnie trwanie życia*. [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na wielkość tabel z oszacowaniami szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu, natomiast podsumowanie w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Koszty roczny zabiegów ortopedycznych (PLN)⁸

[REDACTED]

6.6. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli.

⁸ Koszt z perspektywy płatnika publicznego, który jest tożsamy z kosztem z perspektywy wspólnej.

Tabela 29.

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

Kategoria kosztowa	Koszt roczny z perspektywy płatnika publicznego	Koszt roczny z perspektywy wspólnej
Koszt burosumabu	zależny od masy ciała (Tabela 23.)	
Koszt mieszanki fosforowej – dzieci	zależny od masy ciała (Tabela 23.)	zależny od masy ciała (Tabela 23.)
Koszt alfakalcydolu – dzieci	zależny od masy ciała (Tabela 23.)	zależny od masy ciała (Tabela 23.)
Koszt mieszanki fosforowej – dorośli		
Koszt alfakalcydolu – dorośli		
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym		
Koszt monitorowania leczenia w programie lekowym		
Koszt monitorowania terapii konwencjonalnej – dzieci		
Koszt monitorowania terapii konwencjonalnej – dorośli		
Koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się – dzieci		
Koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się – dorośli		
Koszt zabiegów ortopedycznych – dzieci		
Koszt zabiegów ortopedycznych – dorośli		

7. Założenia i dane wejściowe

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

[Redacted text block]

- 2/3 chorych we wnioskowanej populacji stanowią kobiety, ponieważ XLH jest chorobą sprzężoną z chromosomem X;
- waga chorych z XLH nie różni się od średniej wagi w populacji generalnej;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- chorzy wykazują większą śmiertelność po 18. r.ż. ze względu na brak możliwości poprawy stanu zdrowia związanego z zakończeniem przyjmowania burosumabu;
- chorzy z niewyleczoną hipofosfatemią po ukończeniu 18. r.ż. otrzymują dożywotnio doustnie fosforany i aktywną witaminę D;
- koszt monitorowania jest naliczany w przypadku wszystkich chorych leczonych burosumabem w programie lekowym;
- koszt monitorowania jest naliczany w przypadku wszystkich chorych poddanych terapii konwencjonalnej [Redacted text block]

- koszty leczenia bólu i problemów w poruszaniu się, a także koszt zabiegów ortopedycznych naliczany w przypadku wszystkich chorych [Redacted text block]

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

Tabela 30.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	<i>Wytoczne AOTMiT</i>	<i>Wytoczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%		
Długość cyklu w modelu (lata)	1	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Wiek chorego rozpoczynający horyzont czasowy analizy					
Wiek chorego kończący horyzont czasowy analizy	100	alter 1	18	Analiza podstawowa: Biorąc pod uwagę dostępność danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej, wiek oznaczający dożywotni horyzont czasowy analizy Wartość alter 1: Wariant uwzględniający wyłącznie okres dzieciństwa Wartość alter 2: Wiek oznaczający 20-letni horyzont czasowy Wartość alter 3: Wiek oznaczający 50-letni horyzont czasowy	Założenie
		alter 2			
		alter 3			
Próg opłacalności (PLN/QALY)	175 926	n/d	n/d	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
Odsetek kobiet	66,7%	min		Analiza podstawowa: Ponieważ XLH jest chorobą sprzężoną z chromosomem X, zakłada się, że stosunek liczby kobiet do mężczyzn wynosi 2:1.	Założenie ██████████ ██████████ <i>Hawley 2020</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	70,3%	Wariant max: Odsetek kobiet wśród prawdopodobnych i wysoce prawdopodobnych przypadków XLH w populacji brytyjskiej [Hawley 2020]	
Maksymalny wiek leczenia BUR	17	n/d	n/d	Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego w ramieniu BUR chorzy przyjmują lek do ukończenia 18 r.ż. (tj. wieku ukończonych 17 lat)	Założenie
Dawka standardowa BUR (mg/kg m.c.)	0,80	n/d	n/d	Zalecana dawka początkowa u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 17 lat to 0,8 mg/kg masy ciała co dwa tygodnie. Dawki należy zaokrąglić do najbliższej wielokrotności 10 mg. Dawka maksymalna wynosi 90 mg.	ChPL Crysvita®
Dawka dobową alfakalcydolu u dzieci i młodzieży (mcg/kg m.c.)					
Dawka dobową alfakalcydolu u dorosłych (mcg)					
Dawka dobową elementarnego fosforu u dzieci i młodzieży (mg/kg m.c.)					
Dawka dobową elementarnego fosforu u dorosłych (mg)					
Dawka dobową kalcytriolu u dzieci i młodzieży (mcg/kg m.c.)					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Dawka dobową kalcytriolu u dorosłych (mcg)					
DDD dla burosumabu (mg)	2,5	n/d	n/d	n/d	WHO
Masa atomowa fosforu (u)	30,974	n/d	n/d	masa atomu P	Kalkulator masy cząsteczkowej
Masa cząsteczki diwodorofosforanu sodu (u)	119,977	n/d	n/d	masa cząsteczki NaH ₂ PO ₄ (Natr. phosphorici monobasici)	Kalkulator masy cząsteczkowej
Masa cząsteczki wodorofosforanu sodu (u)	141,959	n/d	n/d	masa cząsteczki Na ₂ HPO ₄ (Natr. phosphorici bibasici)	Kalkulator masy cząsteczkowej
Masa cząsteczki diwodorofosforanu potasu (u)	136,086	n/d	n/d	masa cząsteczki KH ₂ PO ₄	Kalkulator masy cząsteczkowej
Parametry związane z szacowaniem jakości życia					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Obniżka jakości życia dla reakcji w miejscu wstrzyknięcia (EQ-5D)	-0,011	n/d	n/d	Wartość uwzględniona tylko w alternatywnym scenariuszu obszaru modelowanego jako "Uwzględnienie obniżki jakości życia wynikającej z reakcji w miejscu wstrzyknięcia BUR"	Boye 2011
Odsetek doświadczających reakcji w miejscu wstrzyknięcia BUR	54,0%	n/d	n/d	Wartość uwzględniona tylko w alternatywnym scenariuszu obszaru modelowanego jako "Uwzględnienie obniżki jakości życia wynikającej z reakcji w miejscu wstrzyknięcia BUR"	ChPL Crysvita®
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia BUR (dni)	2	n/d	n/d	Wartość uwzględniona tylko w alternatywnym scenariuszu obszaru modelowanego jako "Uwzględnienie obniżki jakości życia wynikającej z reakcji w miejscu wstrzyknięcia BUR" (Zgodnie z ChPL Crysvita reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo miały łagodne nasilenie i trwały na ogół 1–3 dni, czyli średnio 2 dni)	ChPL Crysvita®
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w populacji leczonej BUR	Tabela 9.	n/d	n/d		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zdrowia w populacji leczonej konwencjonalnie	Tabela 12.	n/d	n/d		
HR dla śmiertelności w populacji XLH w porównaniu do populacji generalnej	2,93	min	1,00	<p>Analiza podstawowa: HR dla śmiertelności w populacji z możliwym XLH w porównaniu do populacji generalnej</p> <p>Wariant min: Brak wpływu XLH na śmiertelność w porównaniu do populacji generalnej</p> <p>Wariant max: HR dla śmiertelności w populacji z wysoce prawdopodobnym XLH w porównaniu do populacji generalnej</p>	<i>Hawley 2020</i>
		max	6,65		
Wiek od którego nalicza się HR dla śmiertelności w populacji XLH	18	min	1	<p>Analiza podstawowa: W badaniu <i>Hawley 2020</i> zwiększona śmiertelność dotyczyła tylko pacjentów dorosłych, nie wykazano wpływu XLH na skrócenie przeżycia u dzieci</p> <p>Wartość min: Wariant, w którym XLH wpływa na zwiększoną śmiertelność niezależnie od wieku.</p> <p>Wartość max: Wariant, w którym XLH nie wpływa na zwiększoną śmiertelność w całym horyzoncie czasowym analizy (biorąc pod uwagę fakt, że wiek chorego kończący horyzont czasowy analizy to 100 lat)</p>	<i>Hawley 2020</i>
		max	101		
Skala redukcji HR dla śmiertelności chorych ██████████	50%	min	0%		Założenie

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	100%		
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	n/d	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	n/d	Ustawa o refundacji
Lek będący podstawą limitu w grupie	Crysvita® 10 mg	n/d	n/d	n/d	Założenie
Minimalne wynagrodzenie za pracę (PLN)	3 490,00	n/d	n/d	https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001952/O/D20221952.pdf	Rozporządzenie Rady Ministrów
Odpłatność za lek recepturowy dla pacjenta (PLN)	17,50	n/d	n/d	Na podstawie art.6 ust. 7 "Odpłatność ryczałtowa, o której mowa w ust. 5, wynosi 0,50% wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę [...] z zaokrągleniem do pierwszego miejsca po przecinku"	Ustawa o refundacji
Marża detaliczna dla leków recepturowych	25%	n/d	n/d	n/d	Ustawa o refundacji
Ilość leku recepturowego w postaci roztworu, którego dotyczy odpłatność ryczałtowa (g)	250	n/d	n/d	https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120001259/O/D20121259.pdf	Rozporządzenie MZ w sprawie leków recepturowych
Koszt wykonania leku recepturowego (PLN)	12,33	n/d	n/d	Przyjęto wycenę dla leku niesporządzonego w warunkach aseptycznych	Rozporządzenie MZ w sprawie leków recepturowych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kosztowe - perspektywa płatnika publicznego					
Koszt fosforu w ramach mieszanki fosforowej recepturowej (PLN/g)	1,59	n/d	n/d	Kwota z oszacowań wykonanych na podstawie <i>Danych przetargowych</i> z uwzględnieniem marż ustawowych pomniejszona o odpłatność za lek recepturowy dla pacjenta wynikającą z <i>Ustawy o refundacji</i>	<i>Dane przetargowe, Ustawa o refundacji</i>
Koszt fosforu w ramach produktu Reducto Spezial (PLN/g)	4,85	n/d	n/d	Średni koszt elementarnego fosforu w leku Reducto Spezial sprowadzanego w ramach importu docelowego [<i>Reducto Spezial 2022</i>]. Parametr wykorzystywany tylko w analizie scenariuszy w przypadku wyboru alternatywnego wariantu obszaru modelowanego jako 'Substancja stosowana w ramach suplementacji fosforanów'	<i>Reducto Spezial 2022</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt alfa-kalcydolu (PLN/mcg)	0,00	alter	4,50	Analiza podstawowa: Brak kosztu płatnika publicznego (koszt leku w całości pokrywany przez chorego) Wartość alter: Średni ważony udziałami poszczególnych opakowań koszt leku One-Alfa sprowadzanego w ramach importu docelowego [<i>One-Alfa 2022</i>]	<i>One-Alfa 2022</i>
Koszt kalcytriolu (PLN/mcg)	0,00	n/d	n/d	Parametr wykorzystywany tylko w analizie scenariuszy w przypadku wyboru alternatywnego wariantu obszaru modelowanego jako 'Substancja stosowana w ramach suplementacji witaminą D'. Brak kosztu płatnika publicznego (koszt leku w całości pokrywany przez chorego)	<i>n/d</i>
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)	1 436,02	alter	1 480,02	Analiza podstawowa: Listę badań ustalono na podstawie wnioskowanego programu lekowego, a wyceny poszczególnych badań na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> oraz <i>Zarządzenia świadczenia kontraktowane odrębnie</i> Wariant alter: Celem interpretacji wyników badań uwzględniono koszt dodatkowej wizyty lekarskiej rozliczanej grupą JGP W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu [<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>]	Wnioskowany program lekowy, <i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> , <i>Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie</i>
Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny (PLN)	1 034,00	min	946,00	Listę badań ustalono na podstawie wnioskowanego programu lekowego, a wyceny poszczególnych badań wchodzących w skład na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> Analiza podstawowa: średnia wartość kosztu monitorowania wyznaczonego dla pierwszego i kolejnych lat leczenia w programie	Wnioskowany program lekowy, <i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>
		max	1 122,00	Wartość min: wartość kosztu monitorowania wyznaczonego dla kolejnych lat leczenia w programie Wartość max: wartość kosztu monitorowania wyznaczonego dla pierwszego roku leczenia w programie	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt roczny monitorowania leczenia konwencjonalnego u dzieci i młodzieży chorych na XLH (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie stomatologiczne, Zarządzenie rehabilitacja lecznicza, Zarządzenie leczenie szpitalne (koszty zabiegów ortopedycznych przeliczono na skalę 1 roku)
Koszt roczny monitorowania leczenia konwencjonalnego u dorosłych chorych na XLH (PLN)			[REDACTED]	
Koszt roczny leczenia bólu i problemów w poruszaniu się u dzieci i młodzieży chorych na XLH (PLN)			[REDACTED]	
Koszt roczny leczenia bólu i problemów w poruszaniu się u dorosłych chorych na XLH (PLN)			[REDACTED]	
Koszt roczny zabiegów ortopedycznych wykonywanych w okresie dzieciństwa u chorych na XLH (PLN)			[REDACTED]	
Koszt roczny zabiegów ortopedycznych wykonywanych w okresie dorosłości u chorych na XLH (PLN)			[REDACTED]	
			Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło listy badań/zabiegów wchodzących w skład monitorowania leczenia konwencjonalnego, leczenia bólu i problemów z poruszaniem się, zabiegów ortopedycznych".	
			[REDACTED]. Koszty zabiegów przeliczono na skalę 1 roku, biorąc pod uwagę średnią długość życia w dorosłości obliczoną na podstawie <i>Danych GUS - średnie trwanie życia</i> .	[REDACTED] Zarządzenie leczenie szpitalne,

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
					Dane GUS - średnie trwanie życia
Parametry kosztowe - perspektywa wspólna					
Koszt fosforu w ramach mieszanki fosforowej recepturowej (PLN/g)	3,52	n/d	n/d	Kwota z oszacowań wykonanych na podstawie <i>Danych przetargowych</i> z uwzględnieniem marż ustawowych	<i>Dane przetargowe</i>
Koszt fosforu w ramach produktu Reducto Spezial (PLN/g)	5,00	n/d	n/d	Średni koszt elementarnego fosforu w leku Reducto Spezial sprowadzanego w ramach importu docelowego [<i>Reducto Spezial 2022</i>]. Parametr wykorzystywany tylko w analizie scenariuszy w przypadku wyboru alternatywnego wariantu obszaru modelowanego jako 'Substancja stosowana w ramach suplementacji fosforanów'	<i>Reducto Spezial 2022</i>
Koszt alfakalcydolu (PLN/mcg)	1,91	alter	4,54	Analiza podstawowa: Średni ważony udziałami koszt produktów zawierających alfakalcydol sprzedanych w okresie 20-27.03.2023 według serwisu gdziepolek.pl [<i>Statystyki GdziePoLek</i>] Wartość alter: Średni ważony udziałami poszczególnych opakowań koszt leku One-Alfa sprowadzanego w ramach importu docelowego [<i>One-Alfa 2022</i>]	<i>Statystyki GdziePoLek, One-Alfa 2022</i>
Koszt kalcytriolu (PLN/mcg)	2,18	n/d	n/d	Parametr wykorzystywany tylko w analizie scenariuszy w przypadku wyboru alternatywnego wariantu obszaru modelowanego jako 'Substancja stosowana w ramach suplementacji witaminą D'. Średni ważony udziałami koszt produktów zawierających kalcytriol sprzedanych w okresie 20-27.03.2023 według serwisu gdziepolek.pl [<i>Statystyki GdziePoLek</i>]	<i>Statystyki GdziePoLek</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt kwalifikacji do leczenia w programie lekowym (PLN)	1 436,02	alter	1 480,02	Analiza podstawowa: Listę badań ustalono na podstawie wnioskowanego programu lekowego, a wyceny poszczególnych badań na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> oraz <i>Zarządzenia świadczenia kontraktowane odrębnie</i> Wariant alter: Celem interpretacji wyników badań uwzględniono koszt dodatkowej wizyty lekarskiej rozliczanej grupą JGP W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu [<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>]	Wnioskowany program lekowy, <i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> , <i>Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie</i>
Koszt monitorowania w programie lekowym - ryczałt roczny (PLN)	1 034,00	min	946,00	Listę badań ustalono na podstawie wnioskowanego programu lekowego, a wyceny poszczególnych badań wchodzących w skład na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> Analiza podstawowa: średnia wartość kosztu monitorowania wyznaczonego dla pierwszego i kolejnych lat leczenia w programie Wartość min: wartość kosztu monitorowania wyznaczonego dla kolejnych lat leczenia w programie Wartość max: wartość kosztu monitorowania wyznaczonego dla pierwszego roku leczenia w programie	Wnioskowany program lekowy, <i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i>
		max	1 122,00		
Koszt roczny monitorowania leczenia konwencjonalnego u dzieci i młodzieży chorych na XLH (PLN)					
Koszt roczny monitorowania leczenia konwencjonalnego u dorosłych chorych na XLH (PLN)				a koszty poszczególnych składowych monitorowania leczenia konwencjonalnego - na podstawie <i>Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> i <i>Zarządzenia leczenie stomatologiczne</i> , leczenia bólu i problemów w poruszaniu się - na podstawie <i>Zarządzenia rehabilitacja lecznicza</i> , zabiegów ortopedycznych - na podstawie <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i> (koszty zabiegów ortopedycznych przeliczono na skalę 1 roku)	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna</i> , <i>Zarządzenie leczenie stomatologiczne</i> ,

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt roczny leczenia bólu i problemów w poruszaniu się u dzieci i młodzieży chorych na XLH (PLN)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Zarządzenie rehabilitacja lecznicza, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt roczny leczenia bólu i problemów w poruszaniu się u dorosłych chorych na XLH (PLN)			[REDACTED]	
Koszt roczny zabiegów ortopedycznych wykonywanych w okresie dzieciństwa u chorych na XLH (PLN)			Przyjęcie wartości alternatywnych testowano łącznie w ramach obszaru modelowanego jako "Źródło listy badań/zabiegów wchodzących w skład monitorowania leczenia konwencjonalnego, leczenia bólu i problemów z poruszaniem się, zabiegów ortopedycznych".	
Koszt roczny zabiegów ortopedycznych wykonywanych w okresie dorosłości u chorych na XLH (PLN)			[REDACTED]	Koszty zabiegów przeliczono na skalę 1 roku, biorąc pod uwagę średnią długość życia w dorosłości obliczoną na podstawie <i>Danych GUS - średnie trwanie życia</i> .

Tabela 31.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości		Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	alter	0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Źródło danych do początkowego rozkładu chorych w stanach modelu					
Źródło danych dla oszacowania prawdopodobieństw przejść w populacji leczonej konwencjonalnie					
Uwzględnienie obniżki jakości życia wynikającej z reakcji w miejscu wstrzyknięcia BUR	Nie	alter	Tak	<p>Analiza podstawowa: Zgodnie z <i>ChPL Crysvita®</i> reakcje w miejscu wstrzyknięcia BUR miały zasadniczo łagodne nasilenie, dlatego w analizie podstawowej nie uwzględniano ich wpływu na obniżkę jakości życia.</p> <p>Wariant alter: Testowano uwzględnienie wpływu reakcji w miejscu wstrzyknięcia BUR na obniżkę jakości życia</p>	<i>Boye 2011, ChPL Crysvita®</i>
Źródło danych dla rozkładu masy ciała w populacji chorych z XLH	dane GUS	alter	dane brytyjskie	<p>Analiza podstawowa: Rozkłady masy ciała dla poszczególnych grup wiekowych przyjęte na podstawie <i>Danych GUS – waga osób w wieku 0-14</i>. W celu uzupełnienia brakujących danych dla wieku od 15 do 17 lat oszacowano prognozy dla tego przedziału wiekowego przy zachowaniu proporcji z rozkładu masy ciała z raportu <i>NICE 2018b</i></p> <p>Wariant alter: Testowano uwzględnienie danych opartych na wartościach mediany z populacji brytyjskiej przedstawionych w raporcie <i>NICE 2018b</i></p>	<i>Dane GUS – waga osób w wieku 0-14, NICE 2018b</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[Redacted content]				

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
<p>Źródło listy badań/zabiegów wchodzących w skład monitorowania leczenia konwencjonalnego, leczenia bólu i problemów z poruszaniem się, zabiegów ortopedycznych</p>	<p>analiza podstawowa</p>	<p>alter 1</p> <hr/> <p>alter 2</p>		

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[Redacted content]				

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy

8. Wyniki analizy

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

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

Tabela 32.

Wyniki analizy CUA – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego

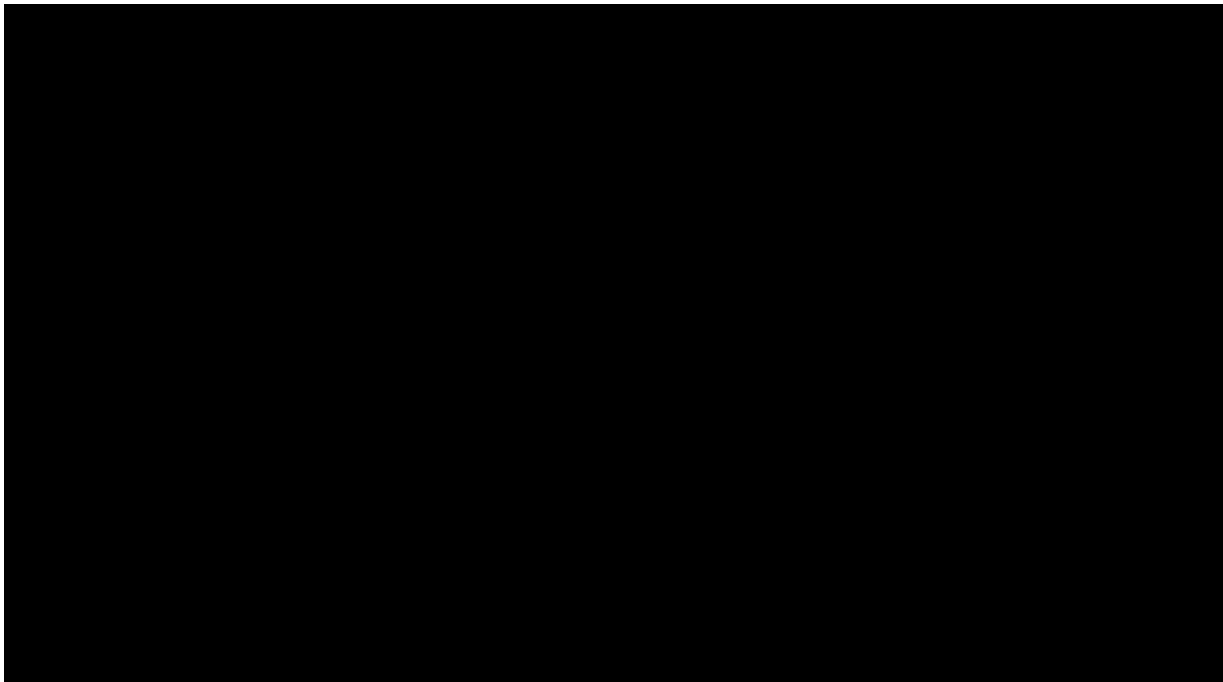


Tabela 33.
Wyniki analizy CUA – wariant z RSS w perspektywie wspólnej

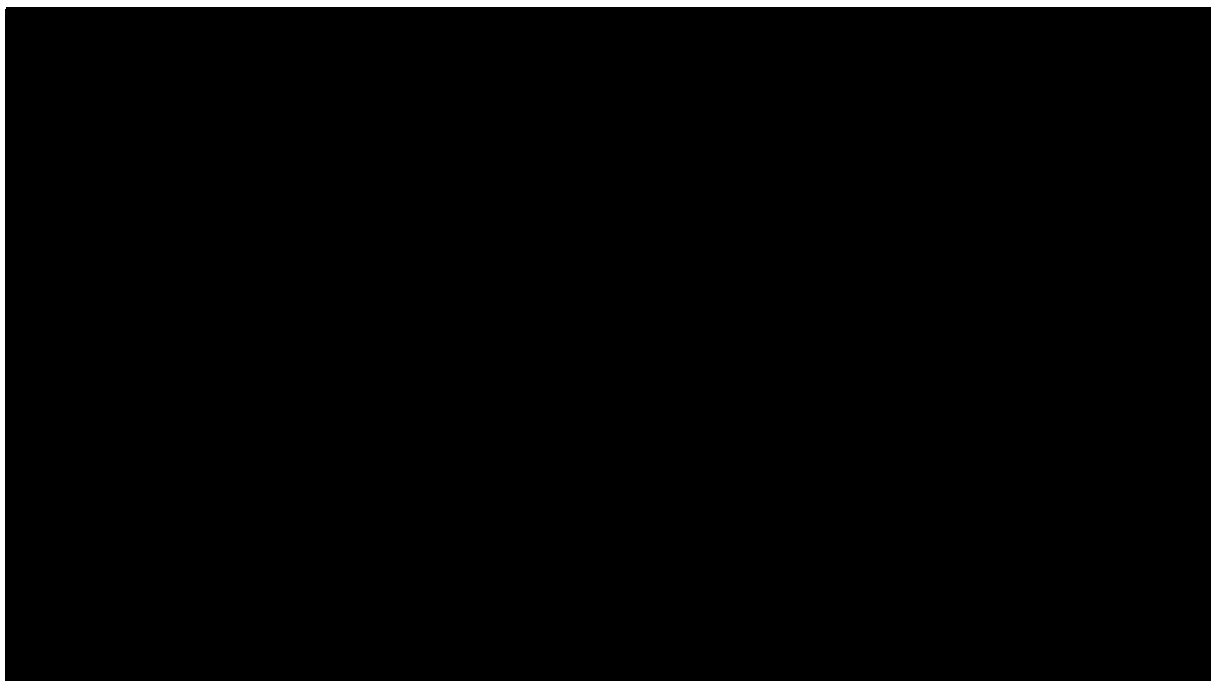


Tabela 34.
Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

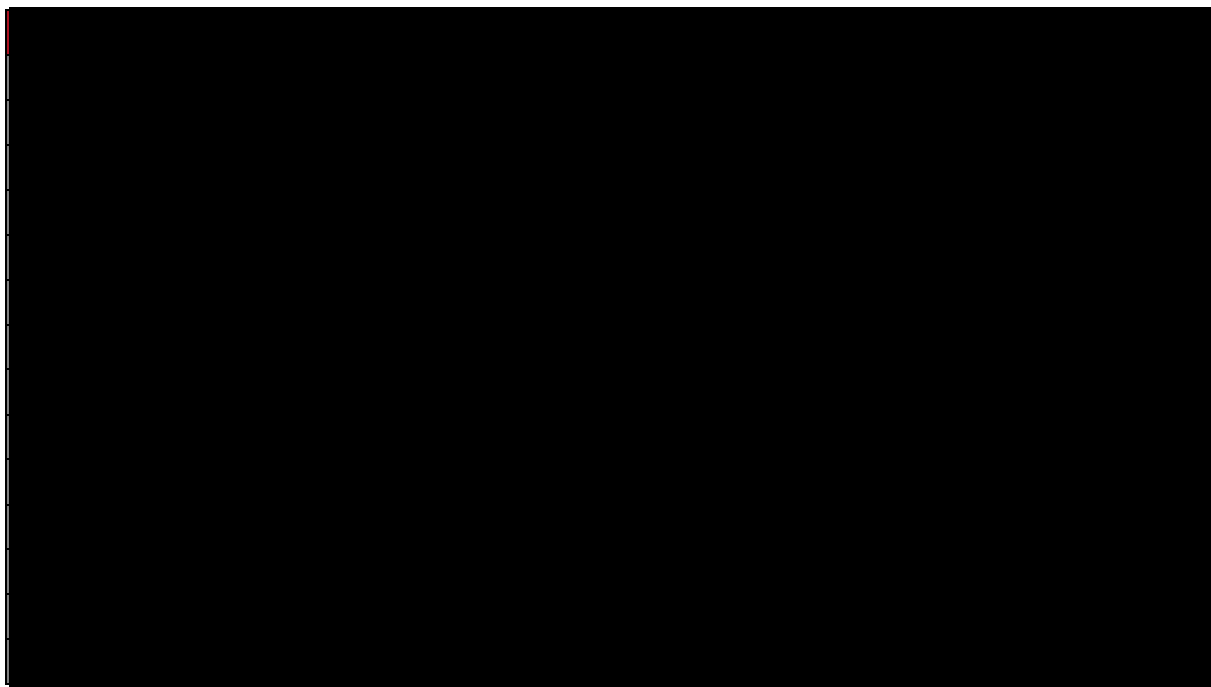
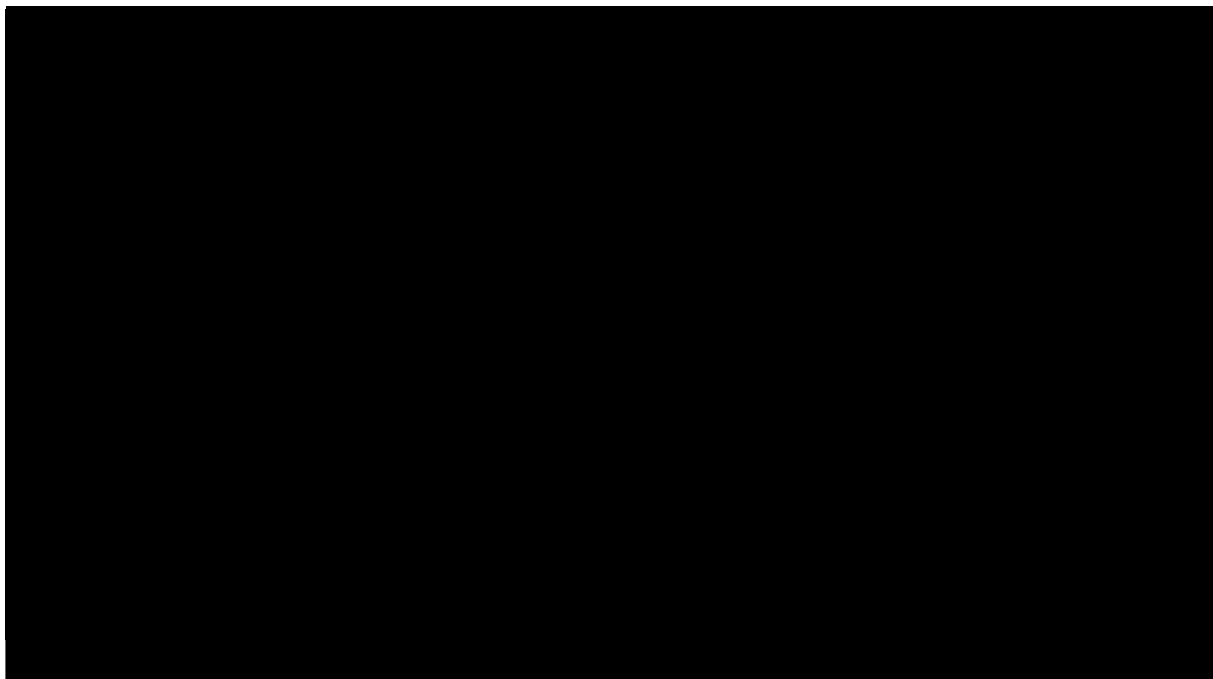


Tabela 35.
Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS w perspektywie wspólnej



9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

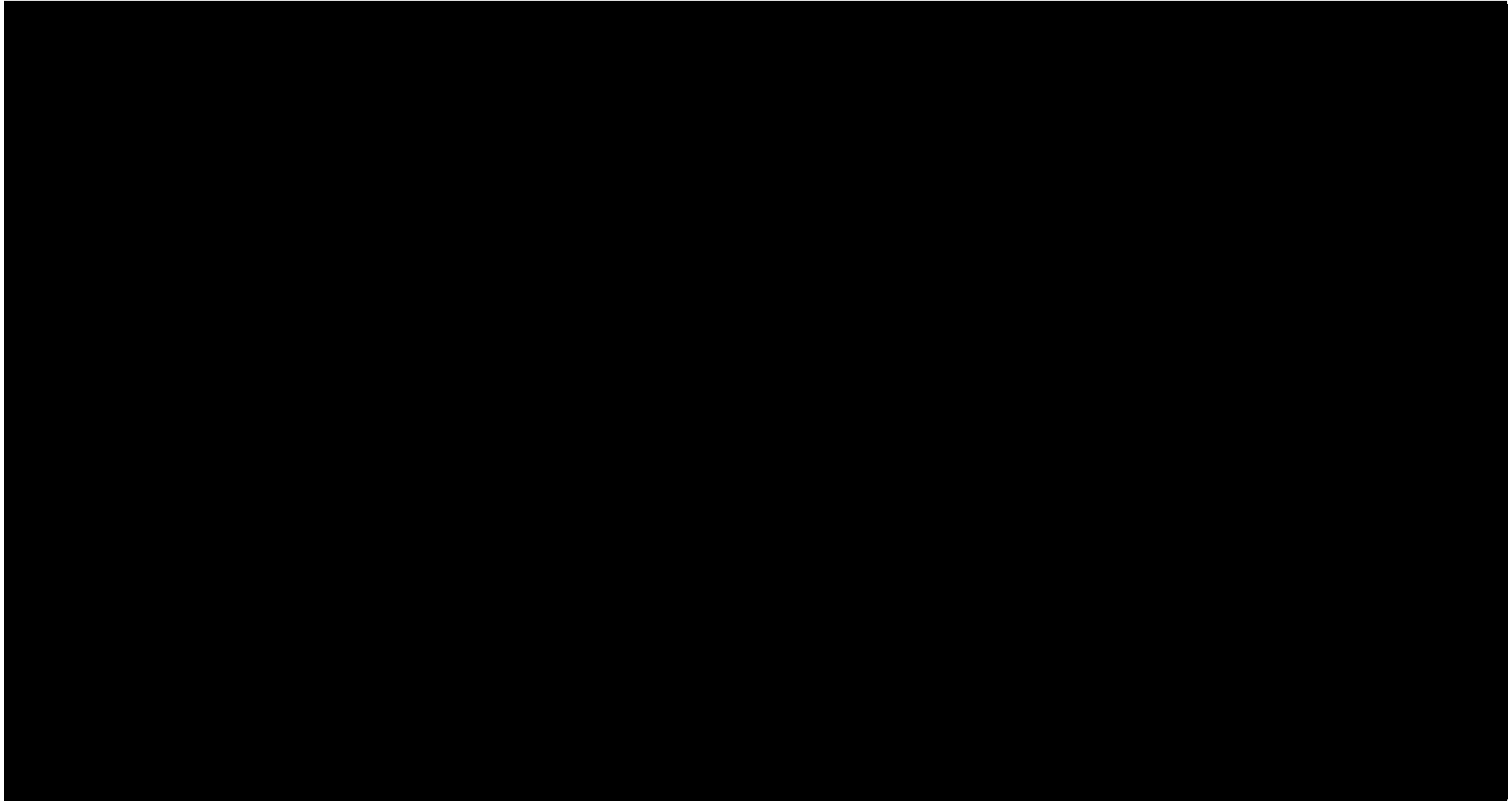
Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7.

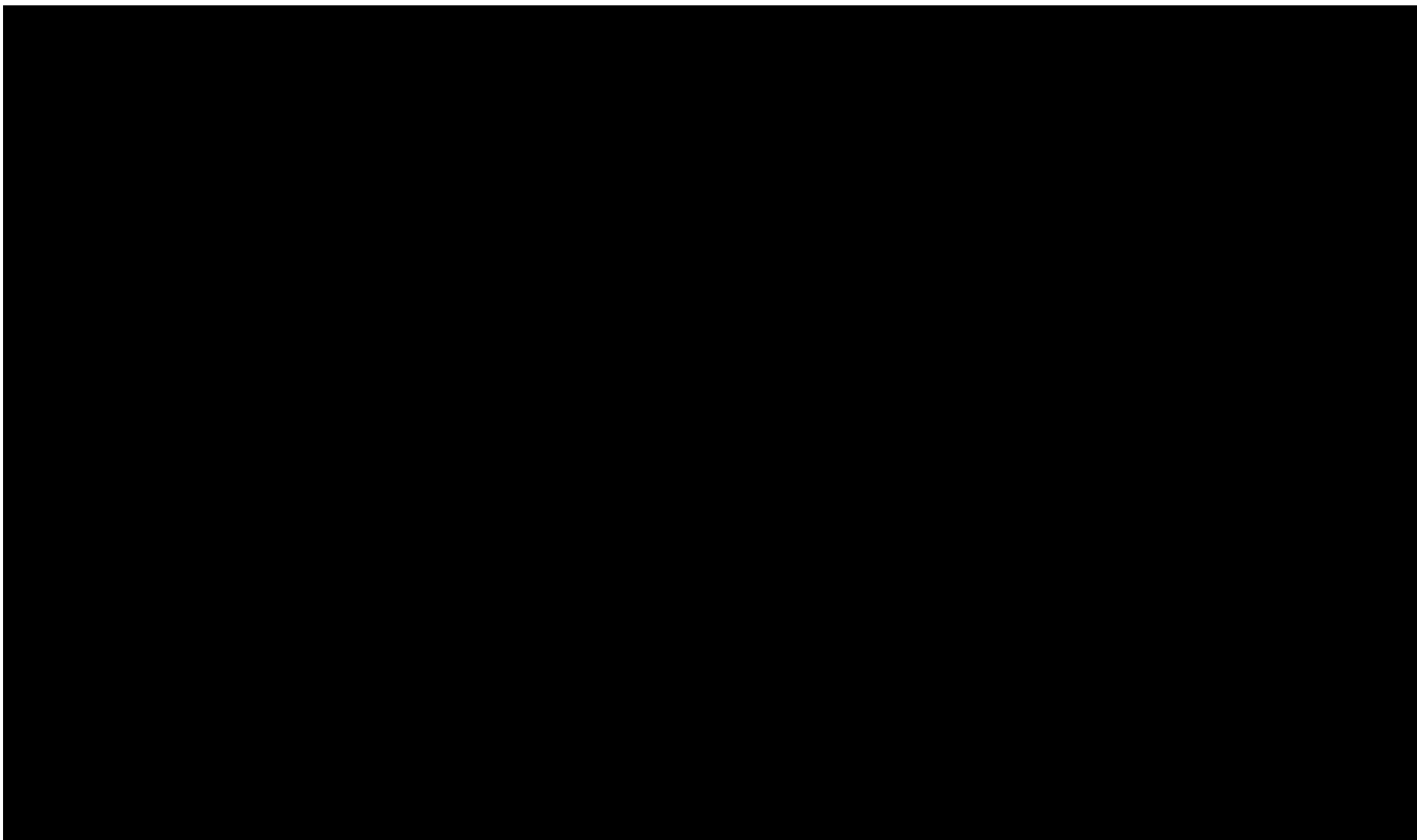
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji⁹, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

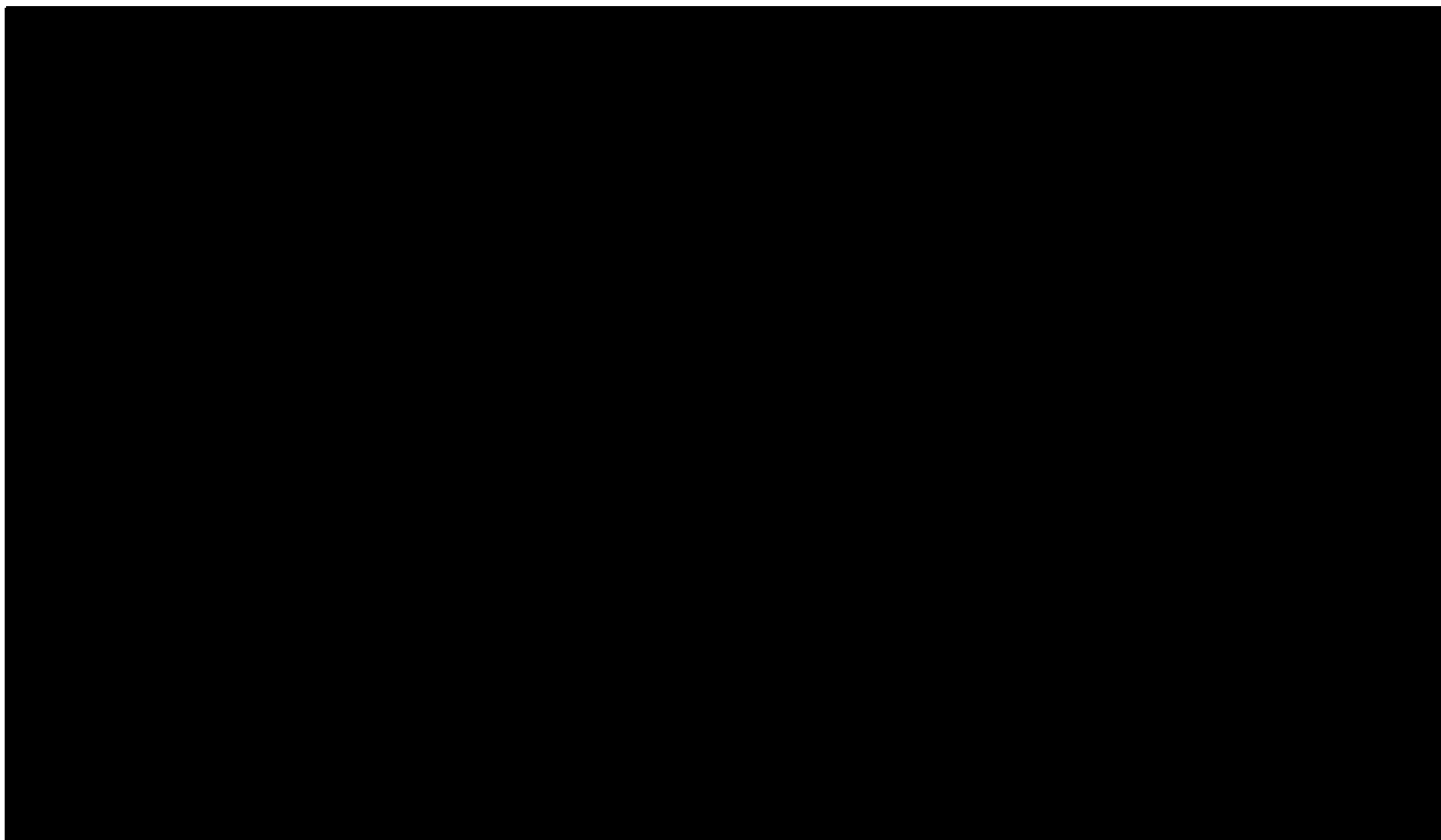
⁹ W zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych oraz alternatywnych długości horyzontu czasowego – przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

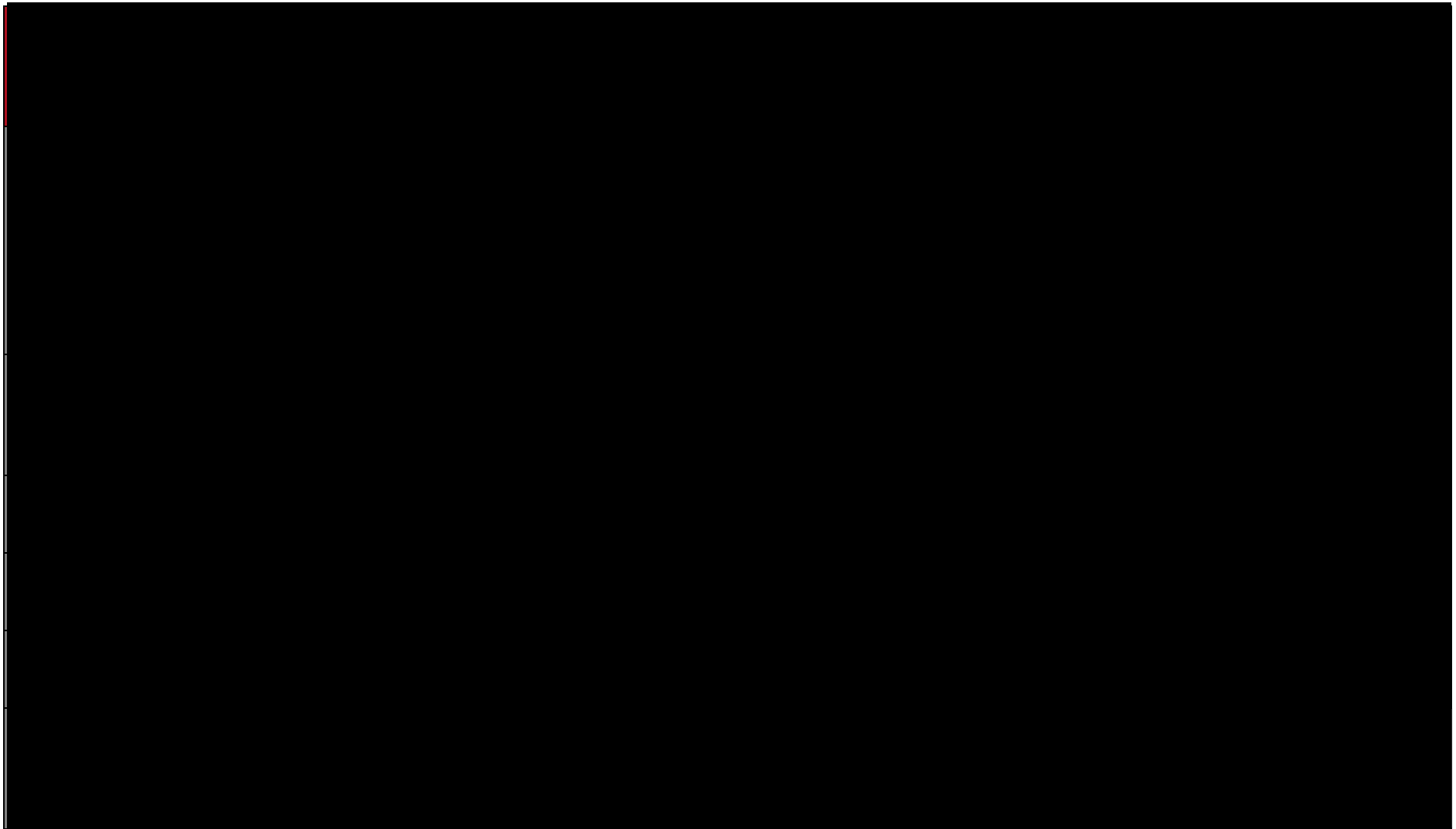
Tabela 36.

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









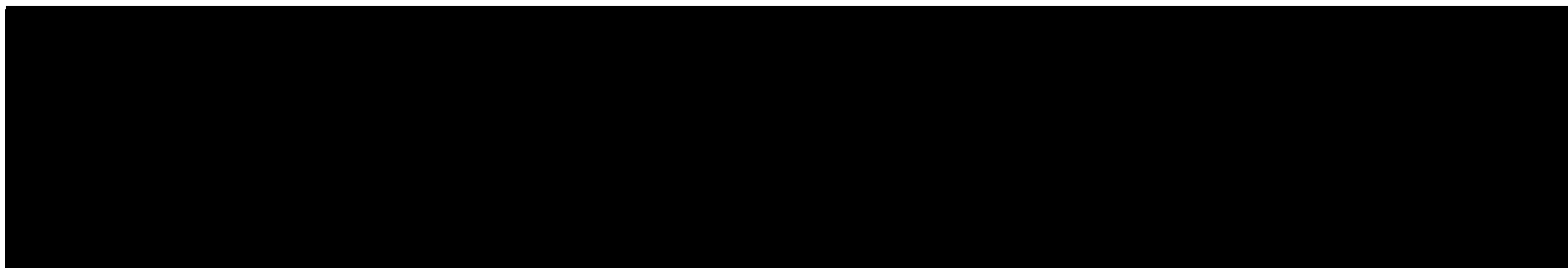
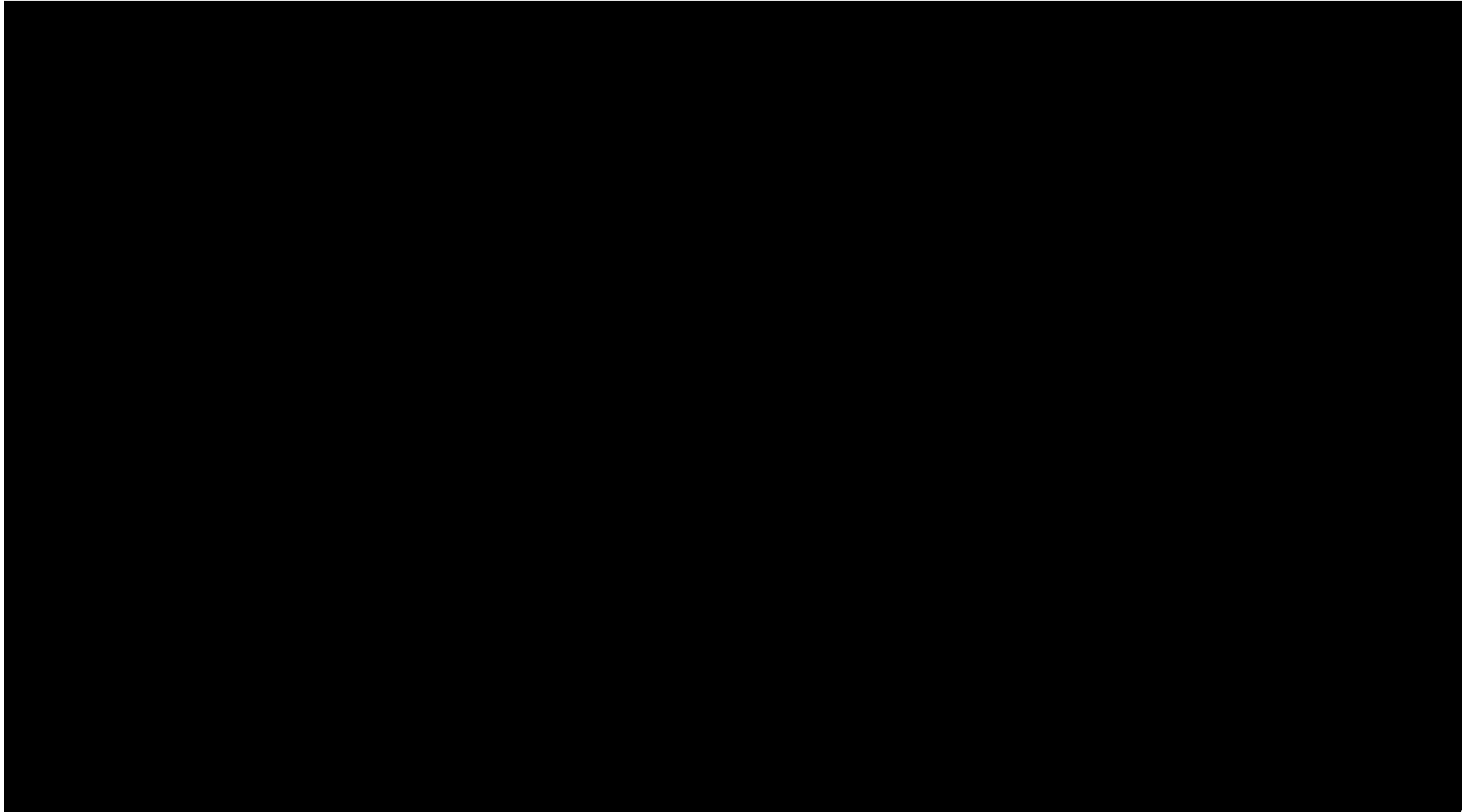
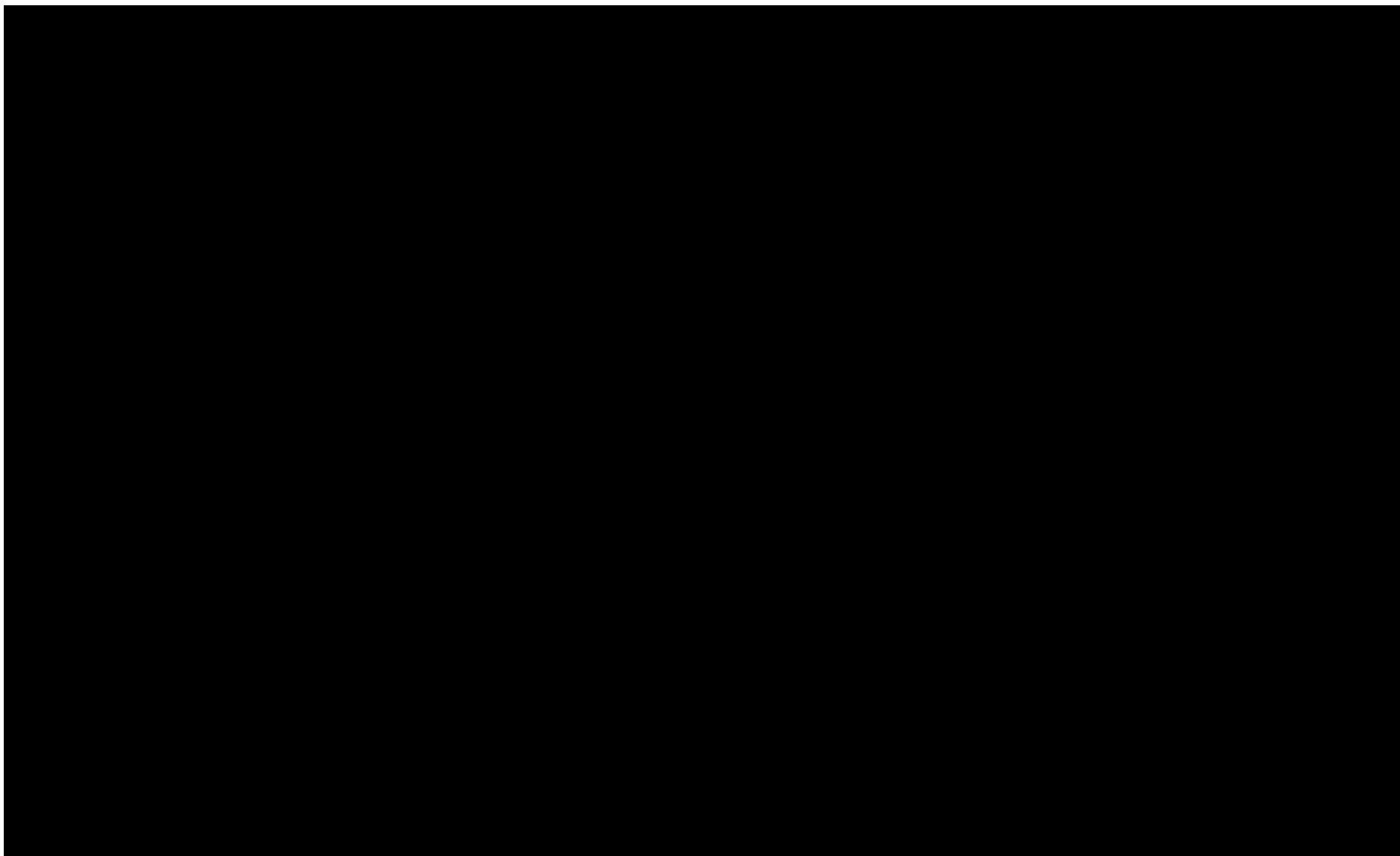
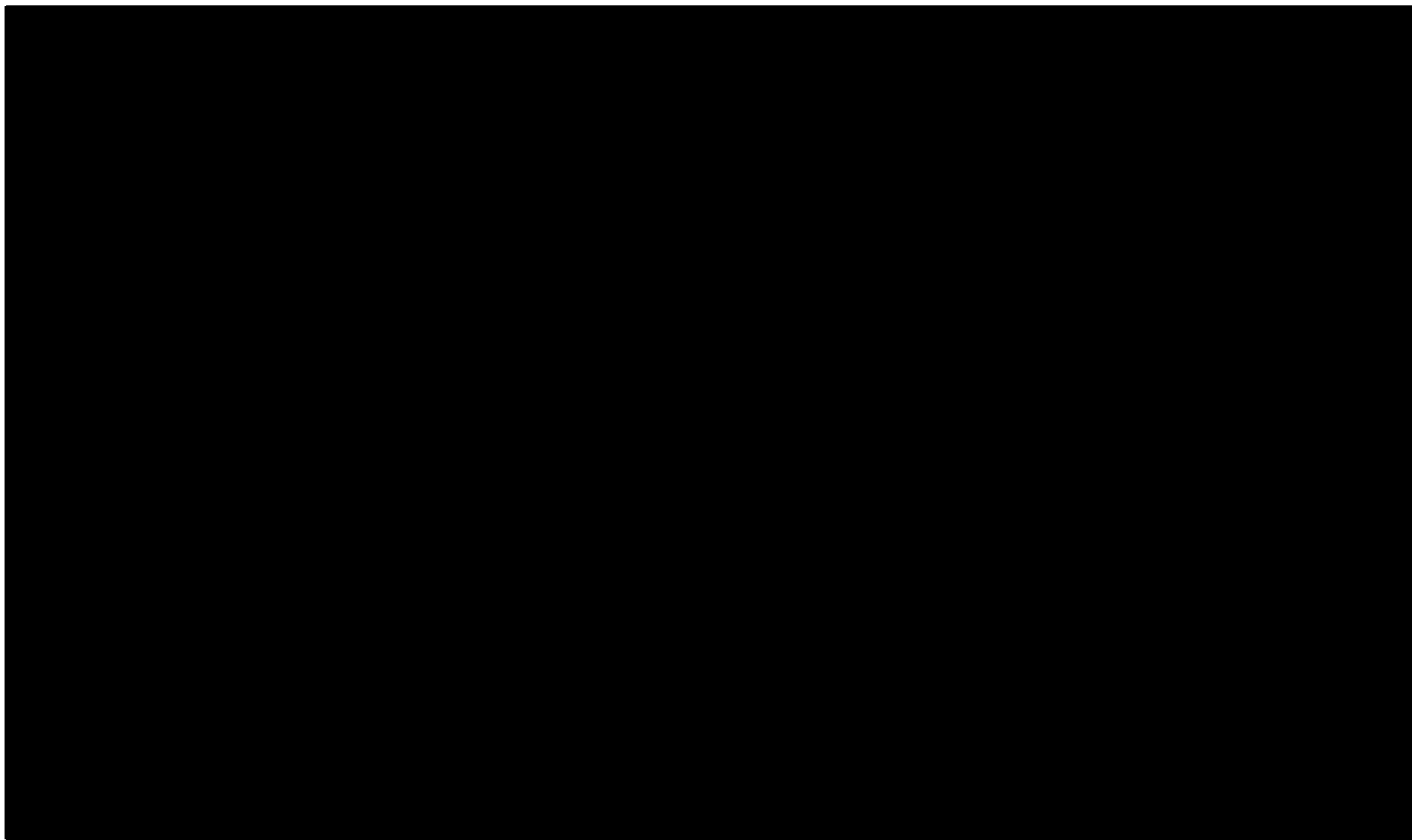


Tabela 37.

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







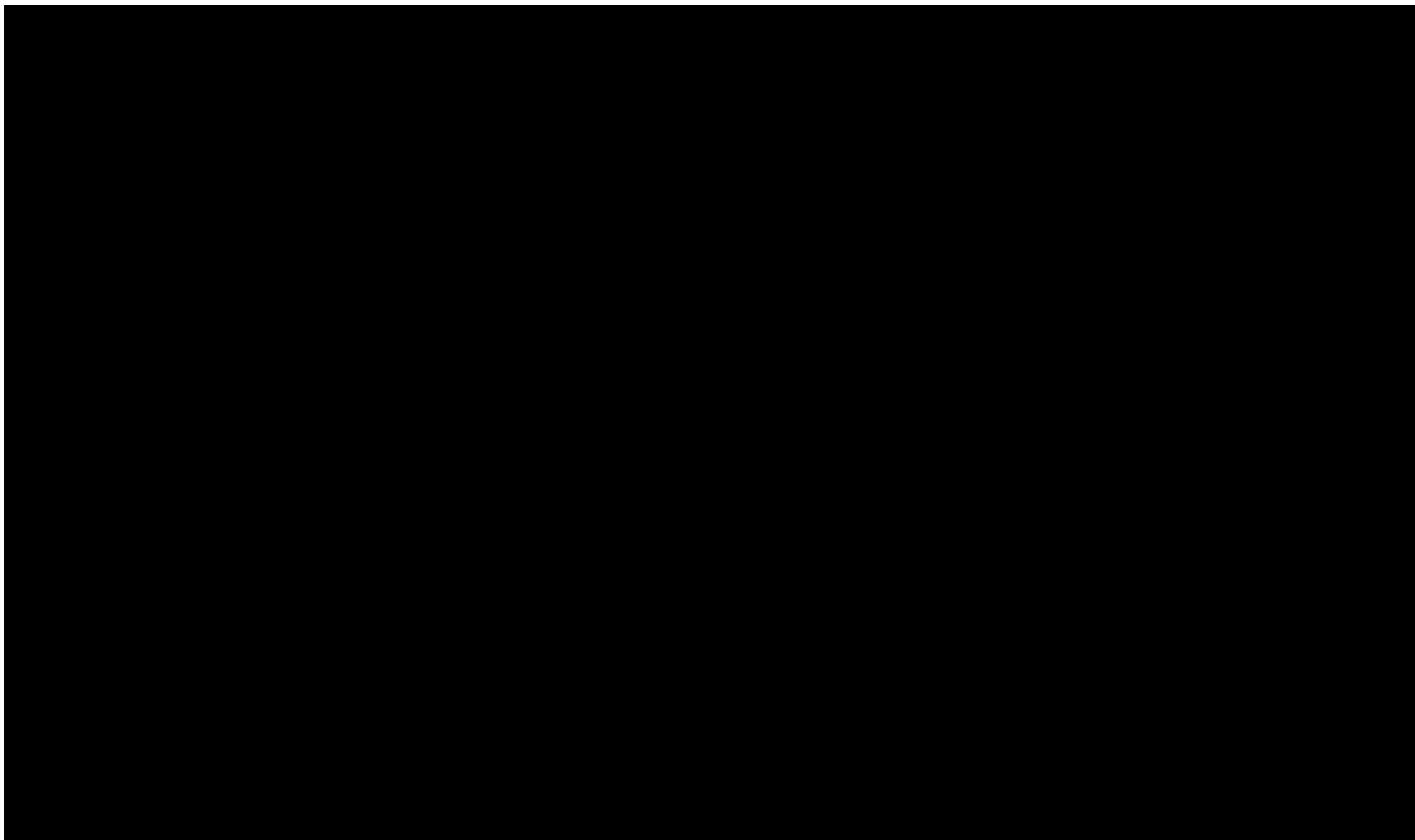
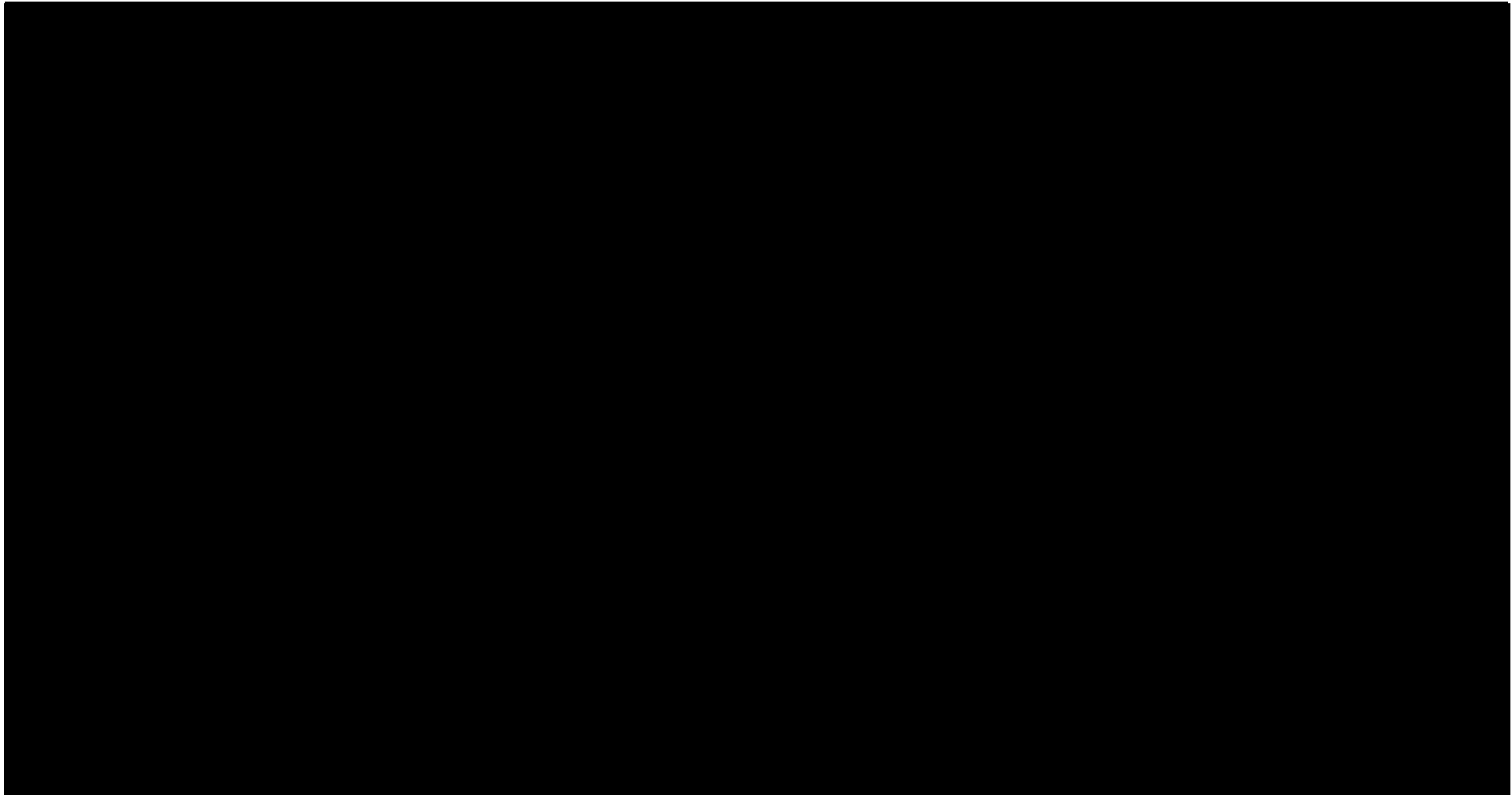
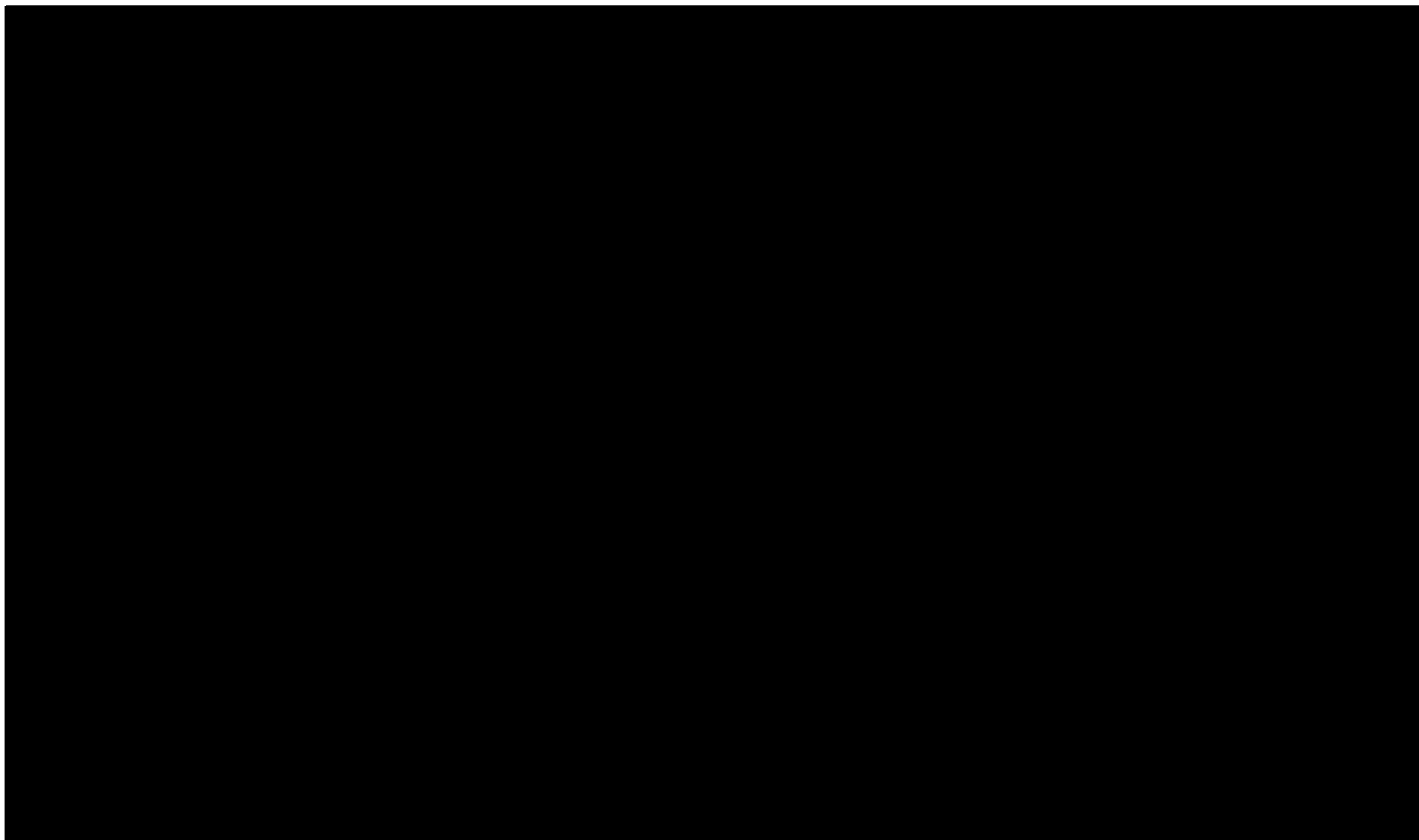
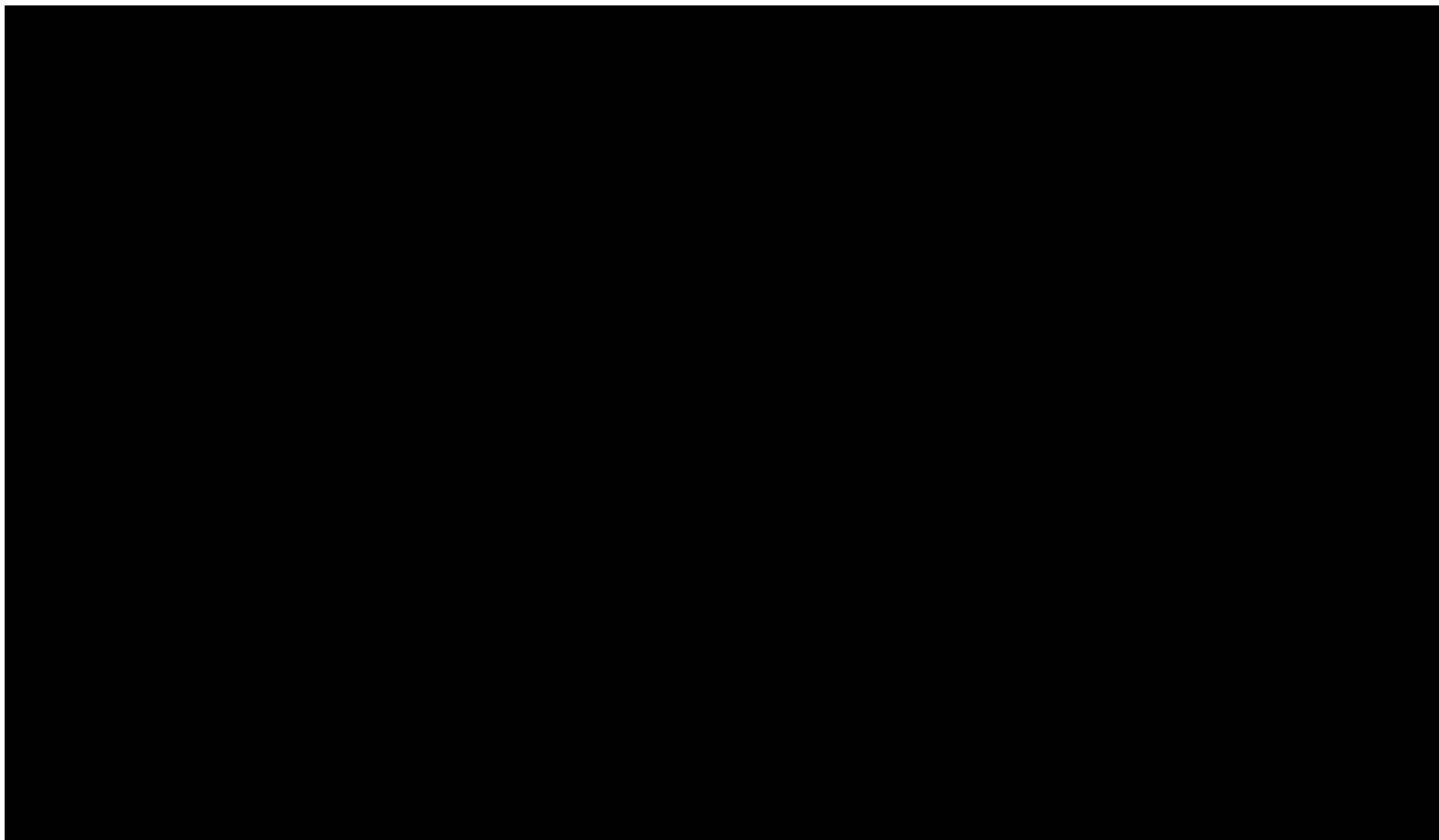
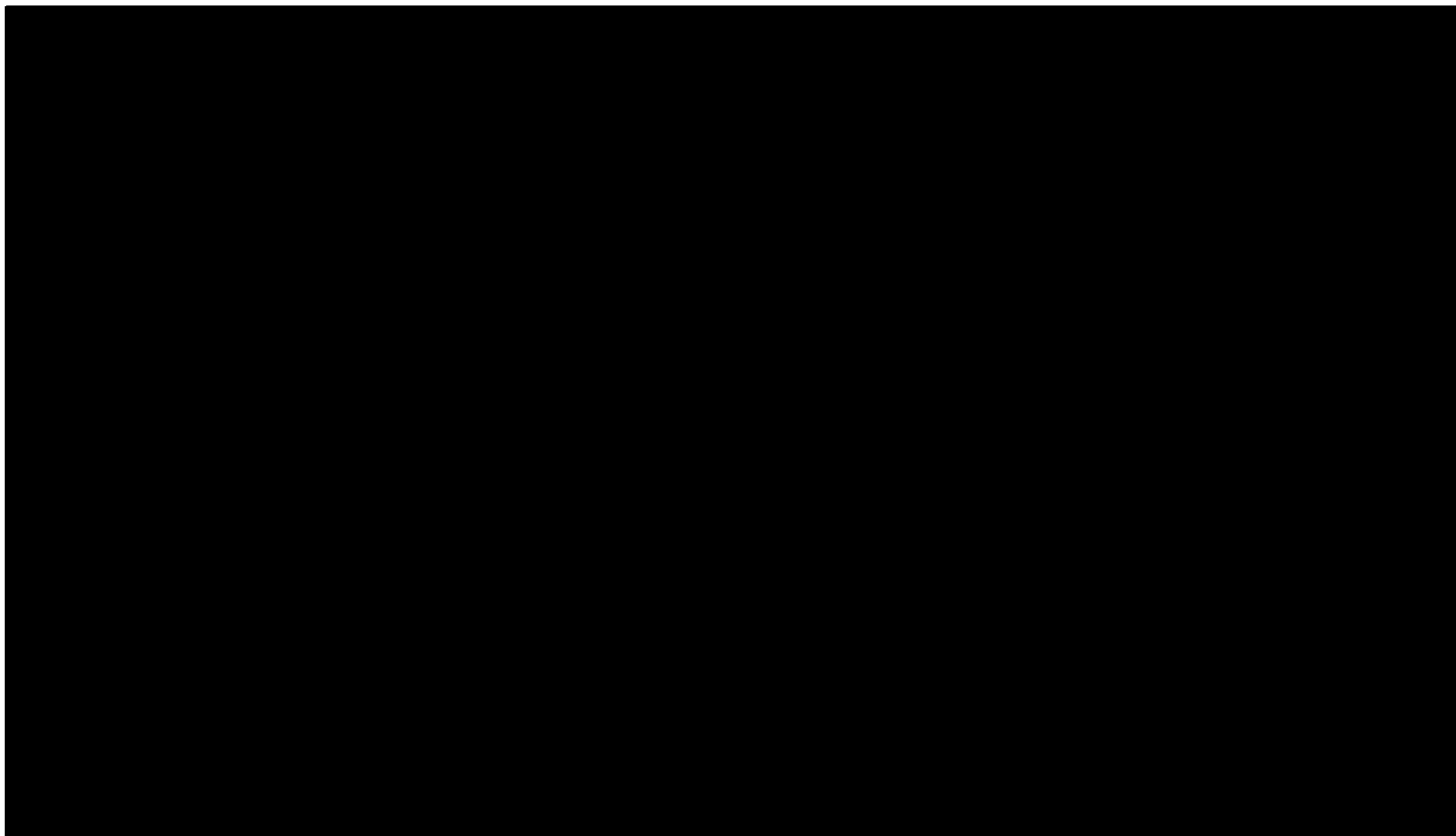


Tabela 38.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego









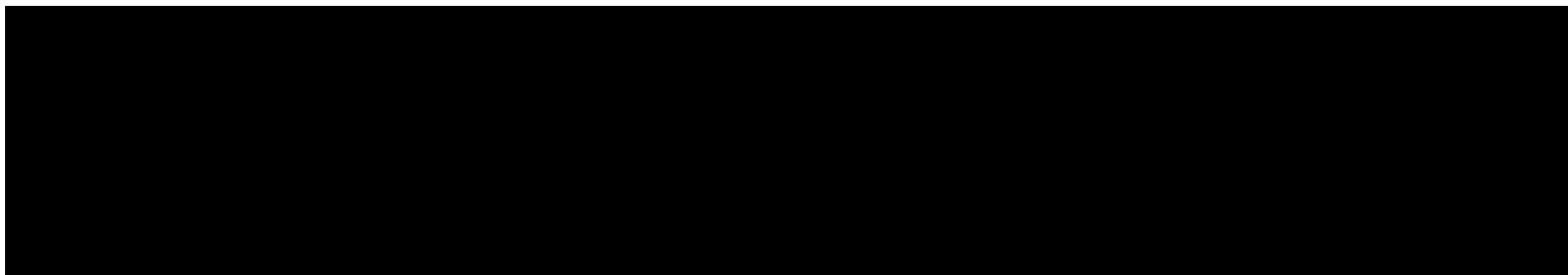
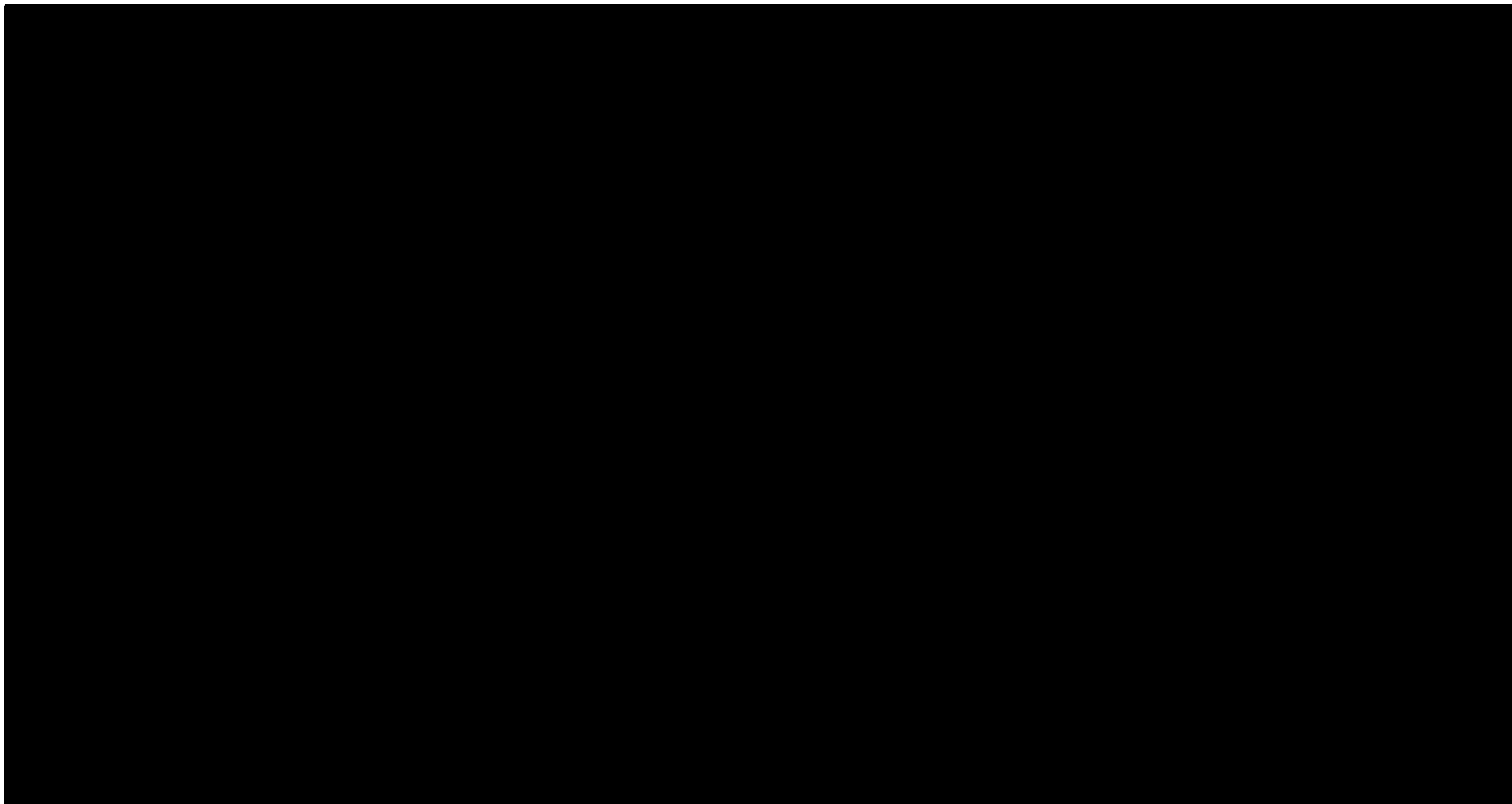
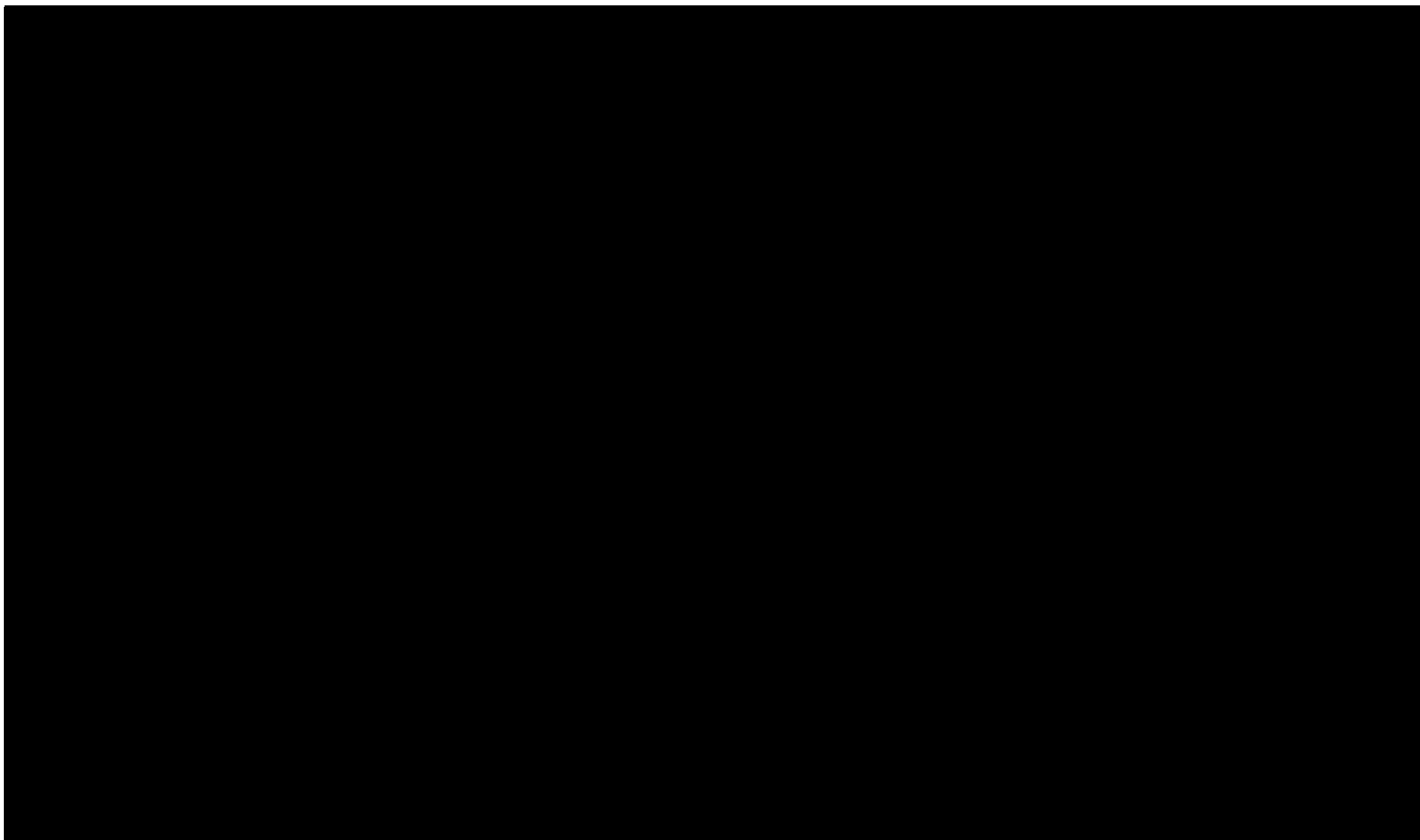
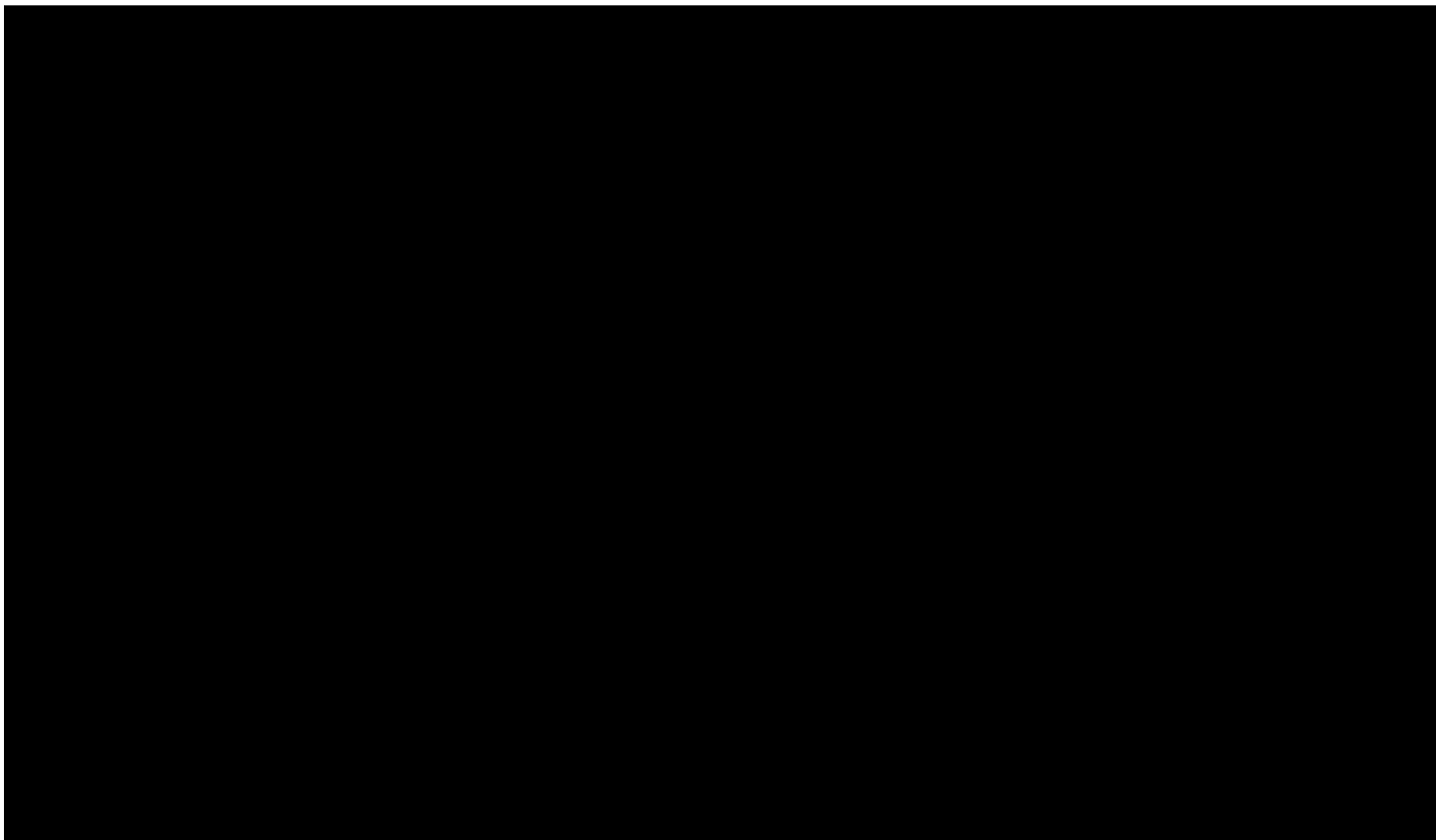
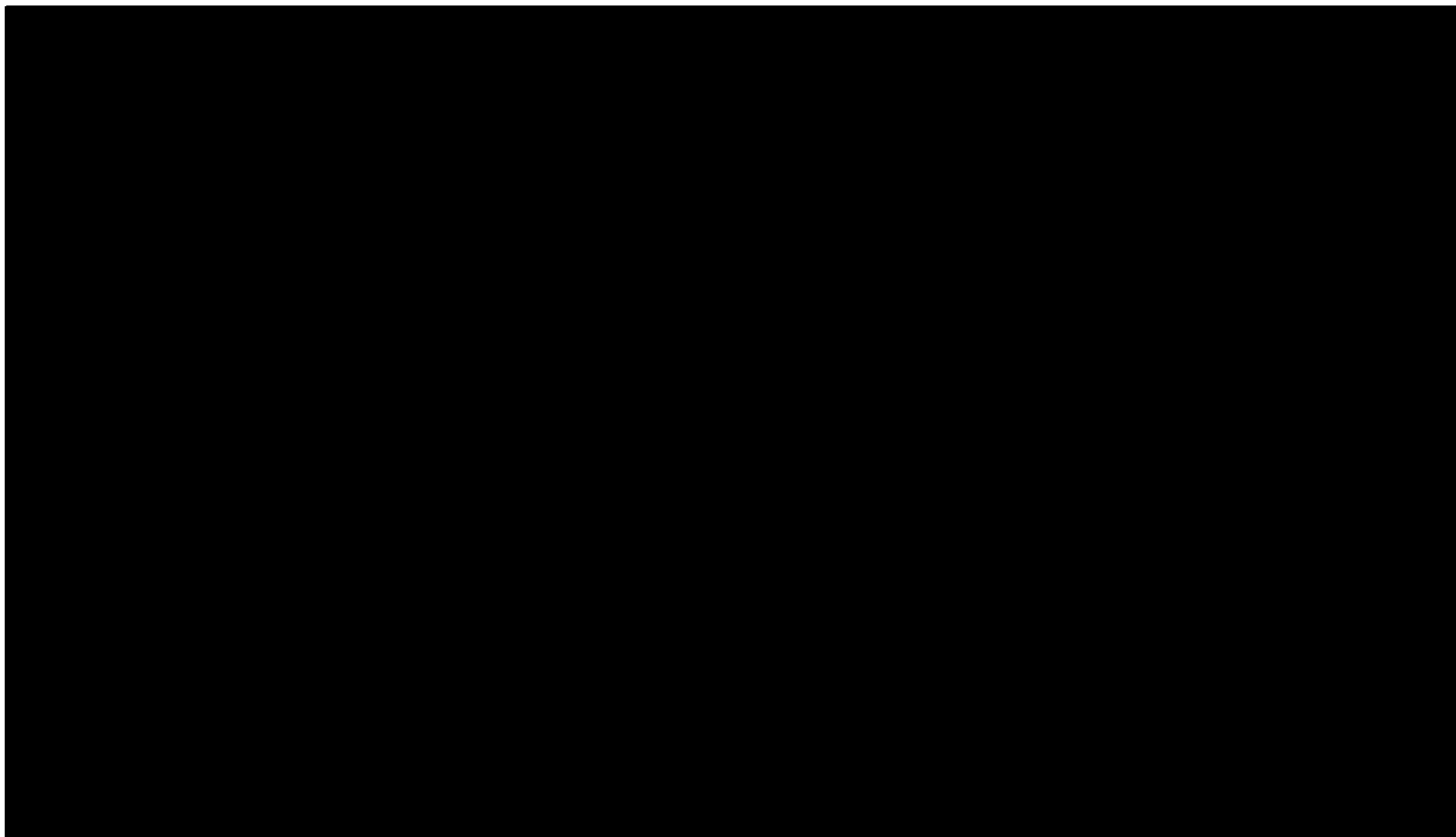


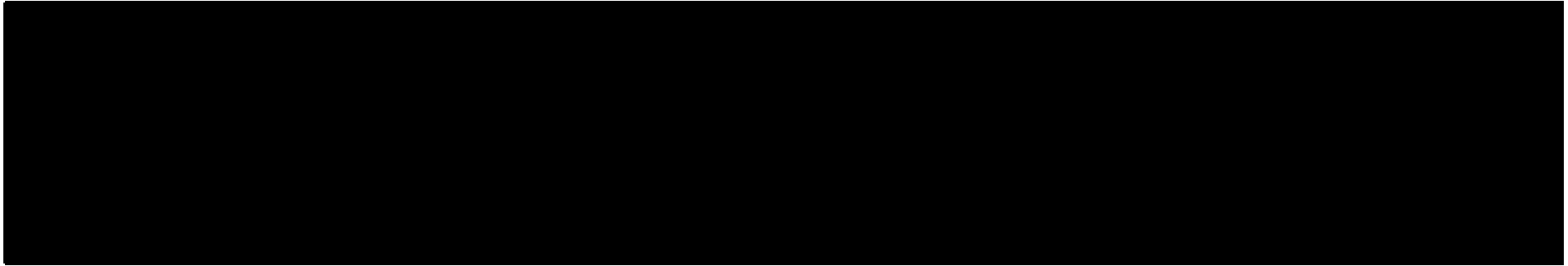
Tabela 39.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej











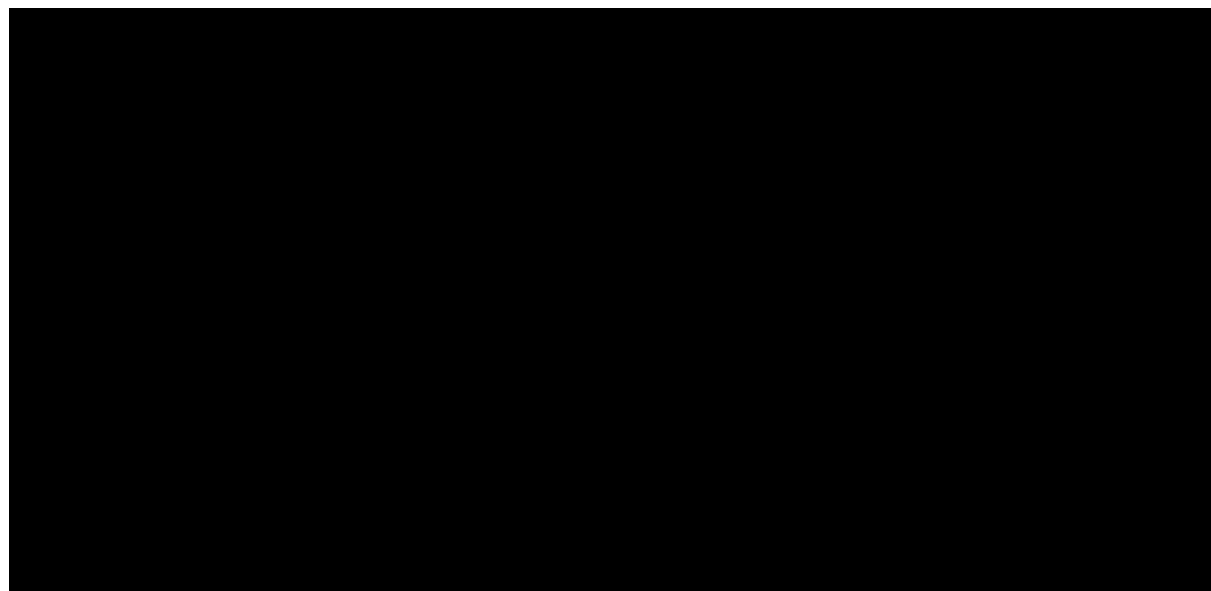
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości


W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

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

Tabela 40.

Parametry do oszacowania rozkładu beta dla użyteczności chorych w stanach



Użyteczność chorych w stanach modelowano przy wykorzystaniu rozkładu beta, aby ograniczyć zakres wyników do przedziału między 0 a 1. Średnie (użyte w analizie podstawowej) i błędy standardowe (Tabela 40.) zostały wyznaczone na podstawie 


. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 41.

Parametry rozkładu gamma do budowy rozkładu Dirichleta dla przejść między stanami w populacji chorych leczonych BUR

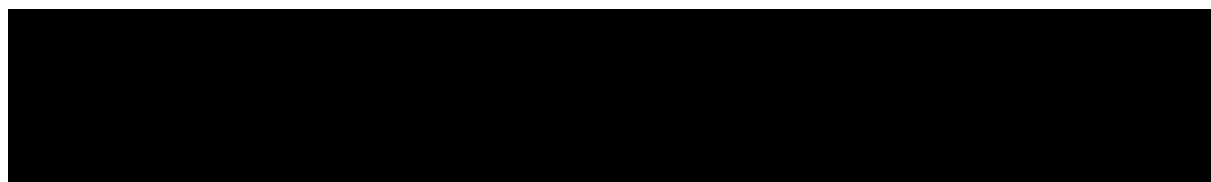


Tabela 42.

Parametry rozkładu gamma do budowy rozkładu Dirichleta dla przejść między stanami w populacji chorych leczonych terapią konwencjonalną

Przejścia między stanami chorych zarówno w populacji leczonej burosumabem (Tabela 41.), jak i leczonej terapią konwencjonalną (Tabela 42.) modelowano przy wykorzystaniu rozkładu Dirichleta w celu zachowania zasady, że składowe przejść w kolejnym cyklu sumują się do wartości 100%. Rozkład Dirichleta zbudowano na wartościach ze standardowego rozkładu gamma opartego na parametrach z powyższych tabel (Tabela 41. i Tabela 42.) Wartości parametrów rozkładu gamma zostały wyznaczone na podstawie [redacted]. Szczegółowe obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 43.

Pozostałe parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu				Źródło danych
		Średnia	SE	α	β	
Odsetek kobiet	Beta	66,7%	0,067 ¹⁰	32,667	16,333	Założenie
Dawka dobową alfa-kalcydolu u dzieci i młodzieży (mcg/kg m.c.)						
Dawka dobową alfa-kalcydolu u dorosłych (mcg)						
Dawka dobową elementarnego fosforu u dzieci i młodzieży (mg/kg m.c.)						

¹⁰ Przyjęto, że błąd standardowy jest równy 10% wartości średniej.

Zmienna	Rozkład	Parametry rozkładu				Źródło danych
		Średnia	SE	α	β	
Dawka dobową elementarnego fosforu u dorosłych (mg)						
HR dla śmiertelności w populacji XLH w porównaniu do populacji generalnej	Logarytmiczno-normalny	2,93	0,438 ¹³	n/d	n/d	Hawley 2020

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

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 5 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

¹³ Błąd standardowy wyznaczony na podstawie przedziału ufności. Dokładne obliczenia znajdują się w arkuszu kalkulacyjnym.

Tabela 44.

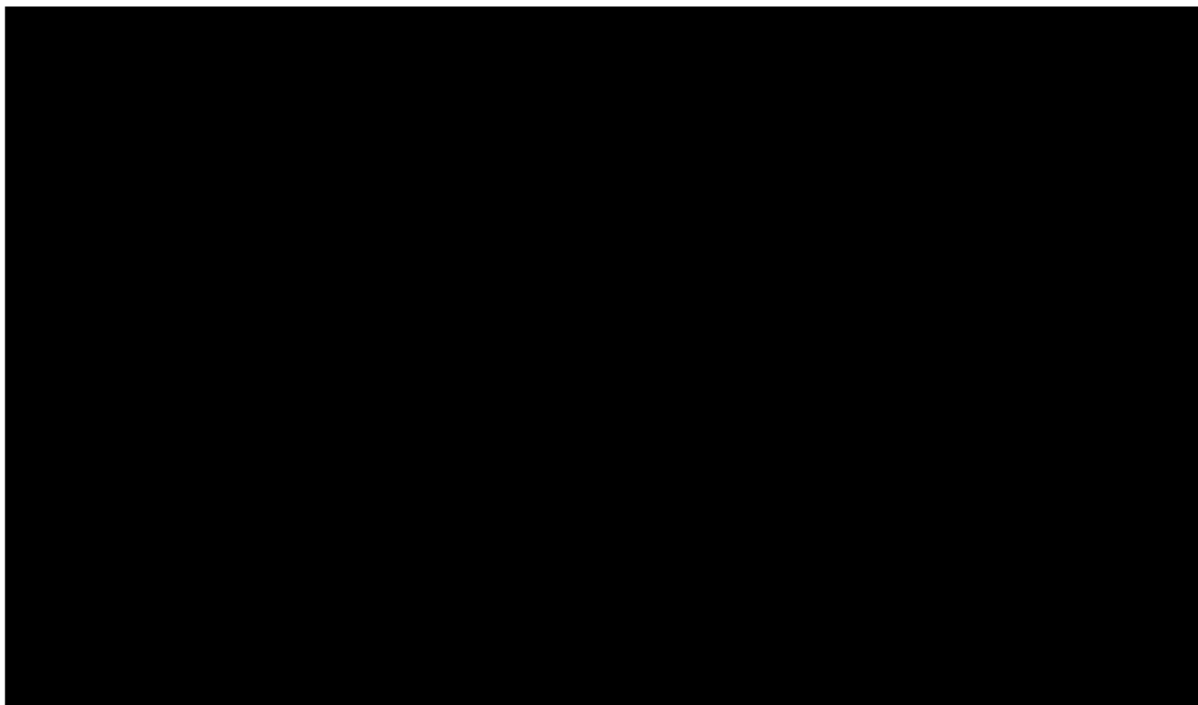
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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

Na poniższych rysunkach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora. Rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR jest rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 5 000 symulacji.

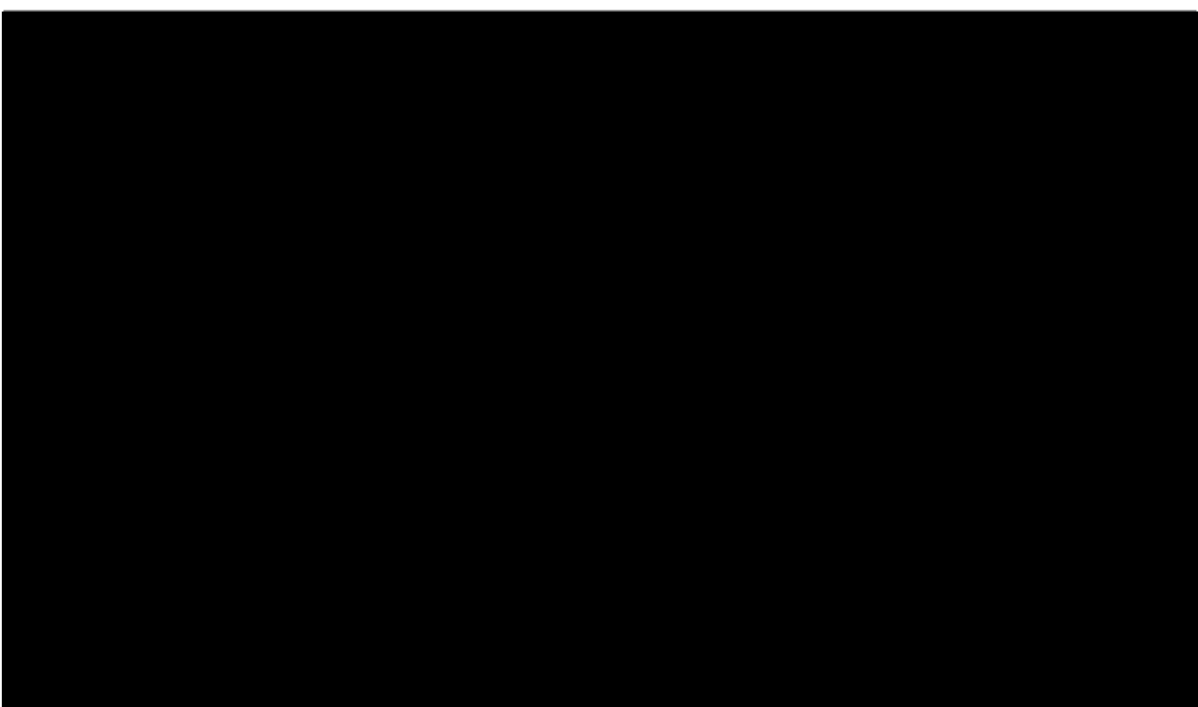
Rysunek 2.

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



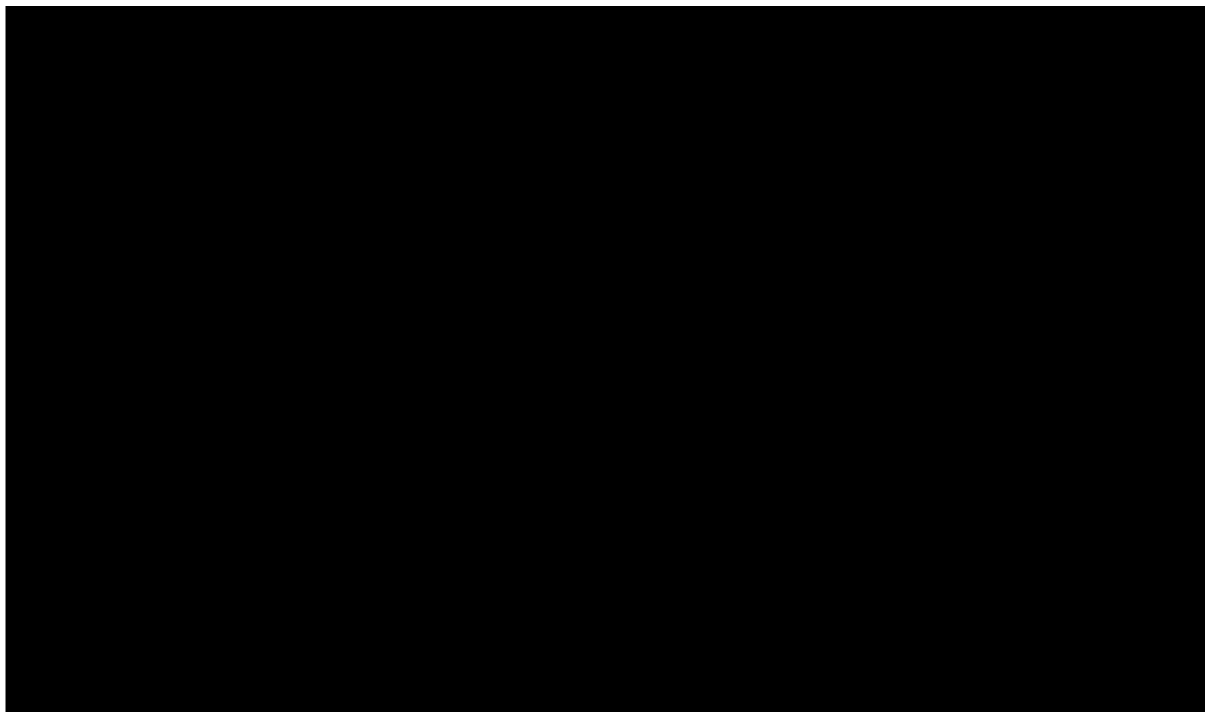
Rysunek 3.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS w perspektywie wspólnej



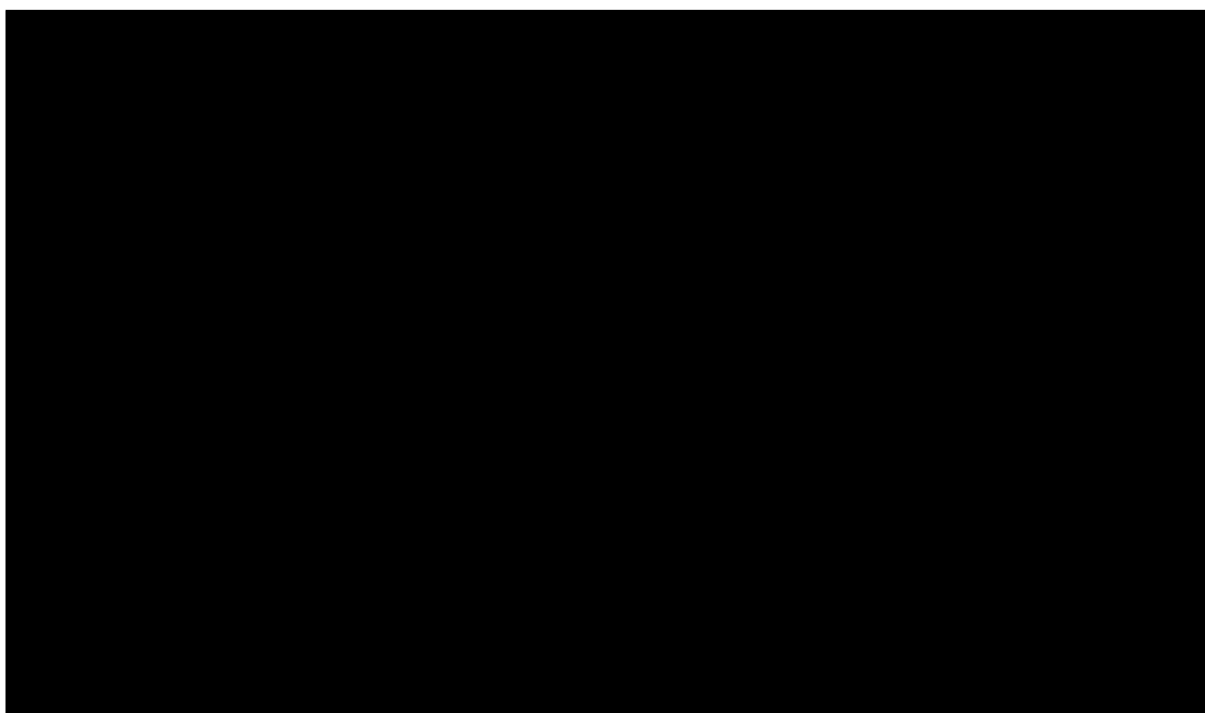
Rysunek 4.

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



Rysunek 5.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS w perspektywie wspólnej

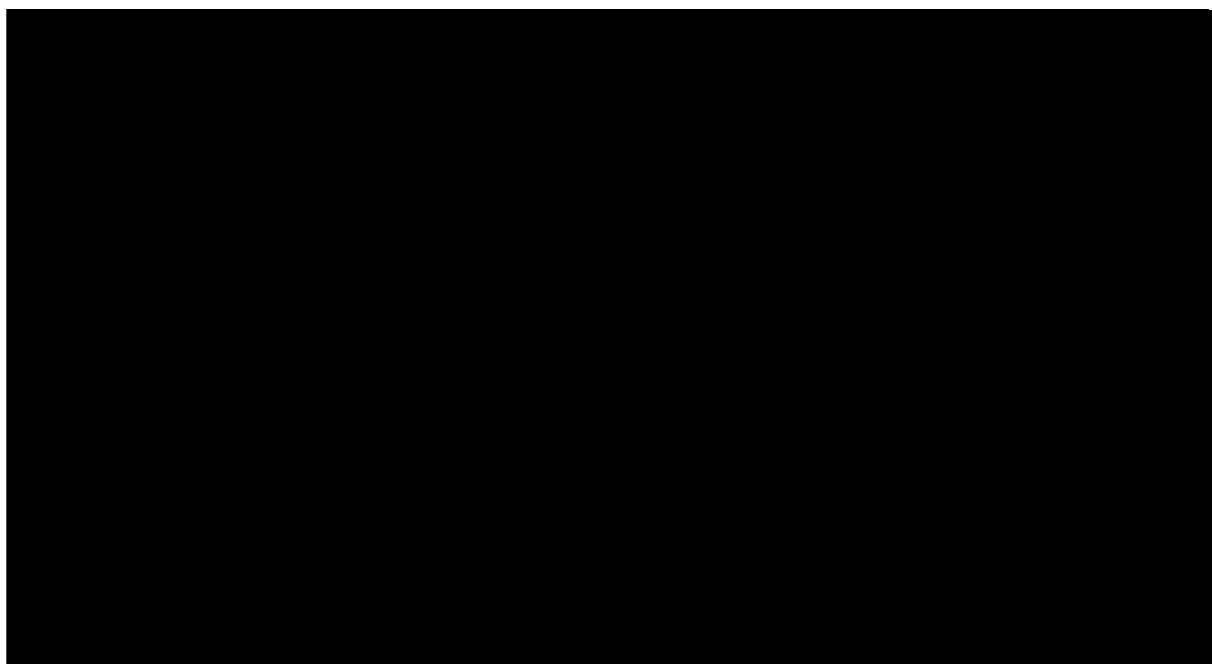


Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC) określające, z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie efektywna kosztowo.

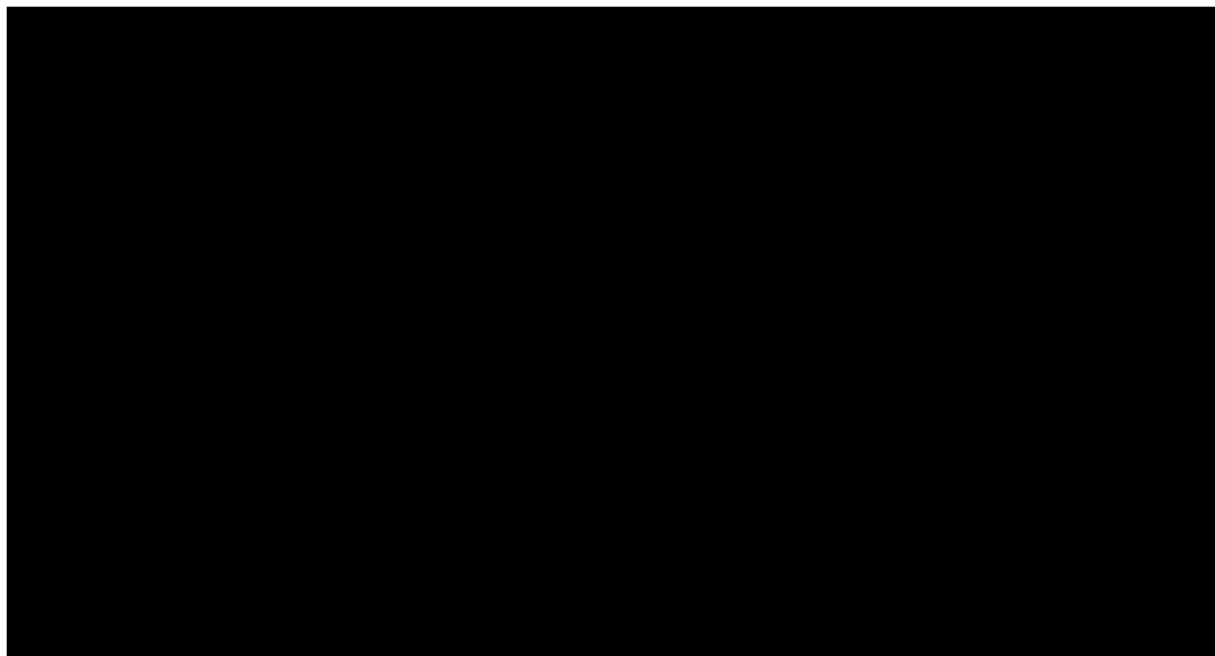


Rysunek 6.

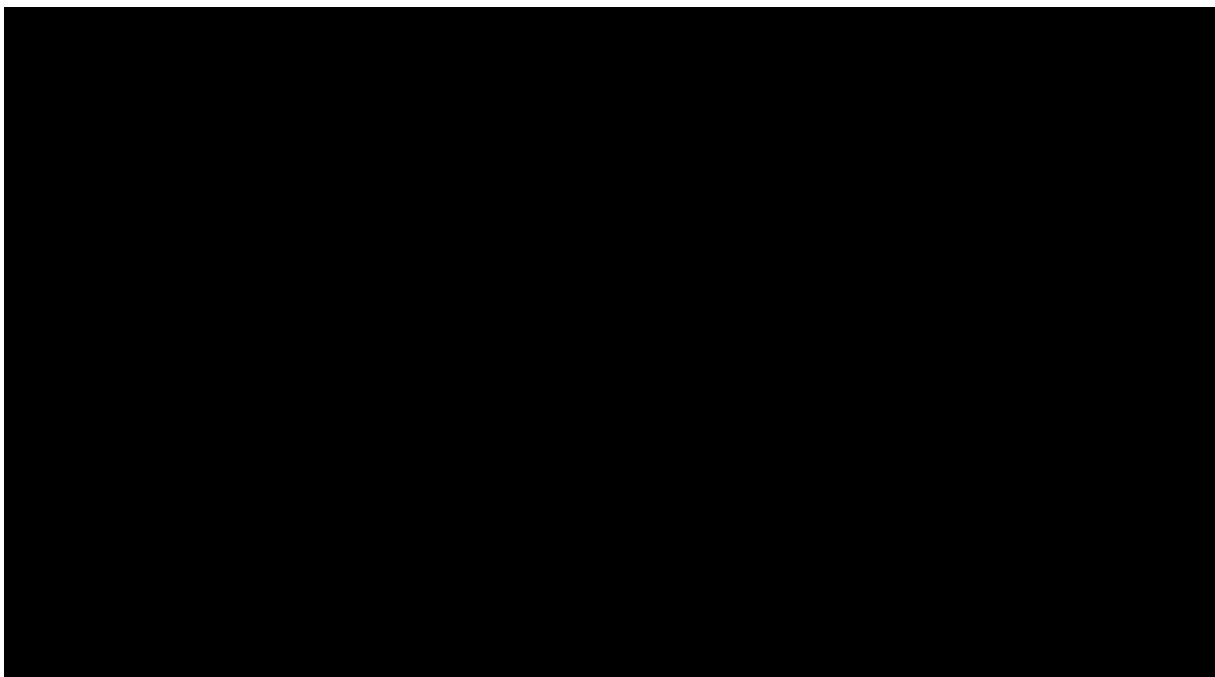
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego



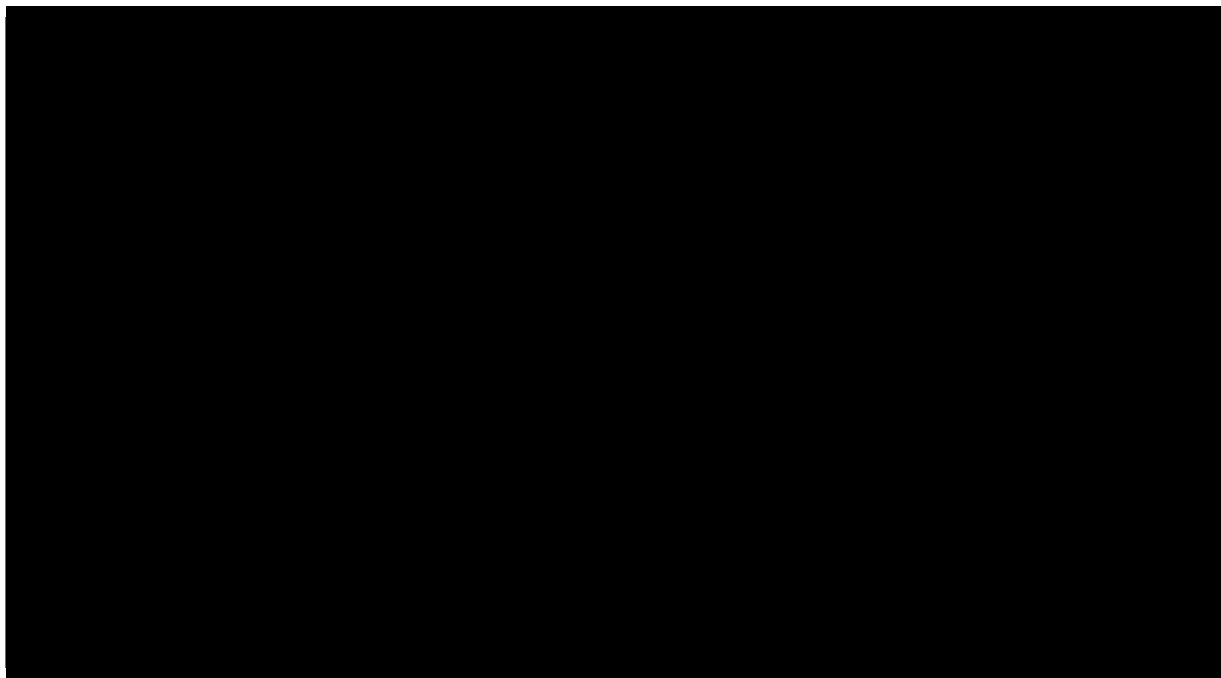
Rysunek 7.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS w pespektywie wspólnej



Rysunek 8.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS w pespektywie płatnika publicznego



Rysunek 9.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS w pespektywie wspólnej



11. Walidacja modelu

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

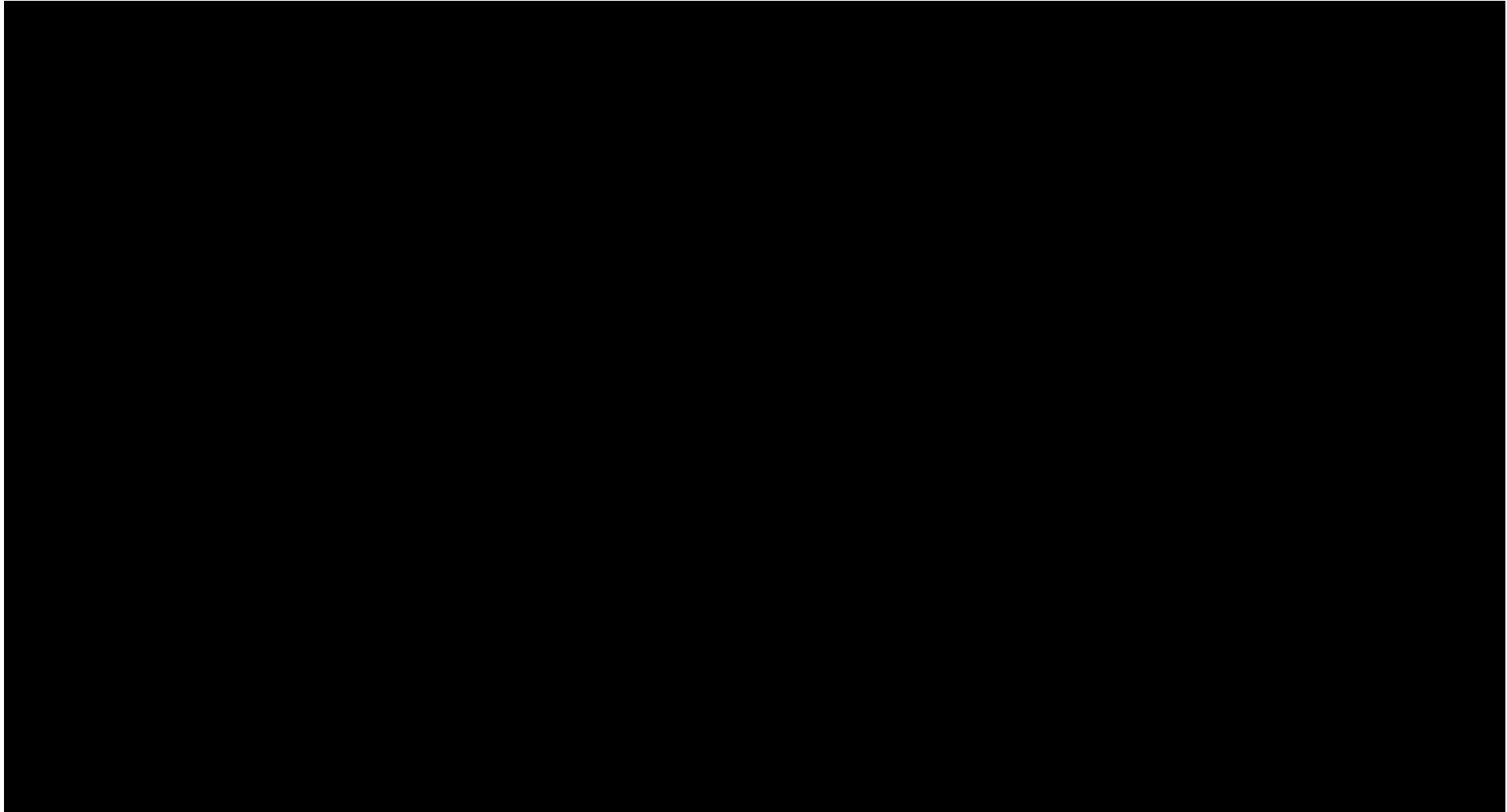
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

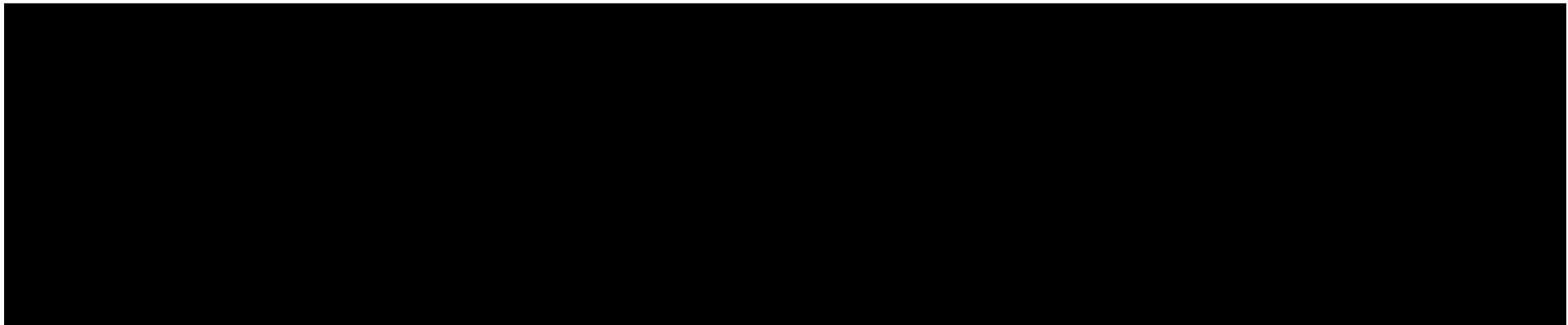
11.1. Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 45.

Wyniki walidacji wewnętrznej – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego





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



Dodatkowo sprawdzono powyższe równania po zastosowaniu korekty połowy cyklu. W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

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

Tabela 46.
Wyniki analizy z raportu NICE 2018a

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	BUR	Leczenie standardowe	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	4 109 248,78*	270 097,75*	3 839 151,03*
QALY	34,72	25,37	9,35
ICUR (PLN/QALY)	410 388,68*		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z GBP przy kursie 1 GBP = 5,33 PLN

Tabela 47.
Wyniki analizy z publikacji CADTH 2020

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	BUR	Leczenie standardowe	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	54 990 506,34*	3 754 487,80*	52 288 356,40*
QALY	32,73	26,73	6,01
ICUR (PLN/QALY)	8 538 068,28*		

*wyniki kosztowe podano w przeliczeniu z CAD przy kursie 1 CAD = 3,22 PLN

Przedstawiona w NICE 2018a i CADTH 2020 analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy odpowiednio brytyjskiej i kanadyjskiej.

[Redacted text block]

Poza analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego do walidacji konwergencji włączono także 4 inne analizy z: Australii¹⁴, Szkocji¹⁵, Francji¹⁶ i Niemiec¹⁷.

W przypadku analizy australijskiej model ekonomiczny wykonano dla populacji pediatrycznej (w wieku poniżej 18 lat) z potwierdzoną diagnozą XLH. Burosumab porównano z terapią konwencjonalną składającą się z codziennej suplementacji produktami fosforowymi oraz kalcytriolem. W ramach analizy użyteczności-kosztów wykorzystano model Markowa, w

¹⁴ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/burosumab-psd-mar-2021.pdf> (data dostępu: 12.06.2023)

¹⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5067/umar-burosumab-crysvita-final-jan-2020-amended-150120-for-website.pdf> (data dostępu: 12.06.2023)

¹⁶ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/crysvita_02062021_summary_ct19067.pdf (data dostępu: 12.06.2023)

¹⁷ https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-788/2022-07-21_Resolution_Burosumab_D-783_EN.pdf (data dostępu: 12.06.2023)

ramach którego uwzględniono pięć stanów: wyleczenia, łagodny, umiarkowany, ciężki i zgon. Zgodnie z założeniami modelu przynależność do danego stanu związanego ze skutecznością terapii zależy od osiągniętego wyniku wg skali nasilenia krzywicy RSSc ([REDACTED]).

Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami przyjęto na podstawie danych z badań CL301, CL201 oraz CL205, a użyteczności w poszczególnych stanach oszacowano na podstawie danych z badania ankietowego wykonanego wśród brytyjskich ekspertów klinicznych [REDACTED]

W przypadku analizy szkockiej model ekonomiczny wykonano dla populacji pediatrycznej (w wieku od 1 roku i starszych z rosnącym szkieletem) z potwierdzoną diagnozą XLH. Burosumab porównano z terapią konwencjonalną składającą się z codziennej suplementacji doustnym fosforem oraz alfakalcydolem. W ramach analizy użyteczności-kosztów wykorzystano model Markowa, w ramach którego uwzględniono pięć stanów: wyleczenia, łagodny, umiarkowany, ciężki i zgon. Zgodnie z założeniami modelu przynależność do danego stanu związanego ze skutecznością terapii zależy od osiągniętego wyniku wg skali nasilenia krzywicy RSSc [REDACTED]. Uwzględniono dożywotni horyzont czasowy, prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami przyjęto na podstawie danych z badań CL301, CL201 oraz CL205, a użyteczności w poszczególnych stanach oszacowano na podstawie danych z badania ankietowego wykonanego wśród brytyjskich ekspertów klinicznych.

W przypadku analizy francuskiej i niemieckiej szczegóły dotyczące modelu ekonomicznego nie zostały ujawnione. Wiadomo jednak, że we Francji wniosek dotyczył populacji pediatrycznej (w wieku od 1 roku i starszych z rosnącym szkieletem) z potwierdzoną diagnozą XLH, a na podstawie zebranych dowodów klinicznych rekomenduje się refundację burosumabu przy poziomie refundacji 65%. W Niemczech natomiast wniosek dotyczył populacji w wieku od 1 roku do 17 lat z potwierdzoną diagnozą XLH, a wśród komparatorów wymienia się produkty fosforowe oraz aktywną witaminę D (alfakalcydol lub kalcytriol).

[REDACTED] Odnalezione dodatkowe analizy ekonomiczne potwierdzają także słuszność przyjęcia jako komparatora terapii konwencjonalnej (fosfor + witamina D).

11.3. Walidacja zewnętrzna

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

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

12. Ograniczenia

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

W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących, które szczegółowo opisano w rozdziale 5., a podsumowano w rozdziale 7. Jednym z podstawowych ograniczeń analizy jest fakt, że

[Redacted text block]

[Redacted text block]

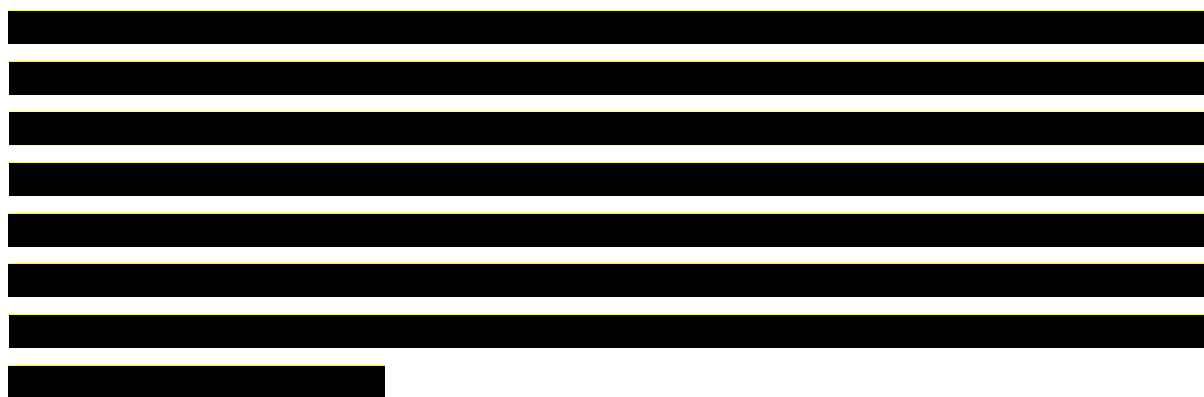


13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania burosumabu względem terapii konwencjonalnej w leczeniu dzieci i młodzieży chorych z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach badań z przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych przetargowych* oraz danych z serwisu gdziepolek.pl [*Statystyki GdziePoLek*]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

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



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

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie odnaleziono dwie analizy: *NICE 2018a* i *CADTH 2020*. Poza analizami odnalezionymi w ramach przeglądu systematycznego odniesiono się także do 4 innych analiz z: Australii¹⁸, Szkocji¹⁹, Francji²⁰ i Niemiec²¹.

Różnice pomiędzy odnalezionymi analizami a modelem rozpatrywanym w niniejszym raporcie wynikały przede wszystkim z różnic w praktyce klinicznej leczenia w Polsce względem leczenia w innych krajach (jest to spowodowane kształtem wnioskowanego programu lekowego, którego kryteria odbiegają od wytycznych międzynarodowych).

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

¹⁸ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/burosumab-psd-mar-2021.pdf> (data dostępu: 12.06.2023)

¹⁹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5067/umar-burosumab-crysvita-final-jan-2020-amended-150120-for-website.pdf> (data dostępu: 12.06.2023)

²⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-02/crysvita_02062021_summary_ct19067.pdf (data dostępu: 12.06.2023)

²¹ https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-788/2022-07-21_Resolution_Burosumab_D-783_EN.pdf (data dostępu: 12.06.2023)

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

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

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 48.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	XLH OR hypophosphate*	7 416
#2	“quality-adjusted life year” OR “quality-adjusted life years” OR QALY OR utility OR utilities OR HRQoL OR Euroqol OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR “health utilities index” OR SF6D OR SF-6D	4 717 959
#3	#1 AND #2	783

Data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2023

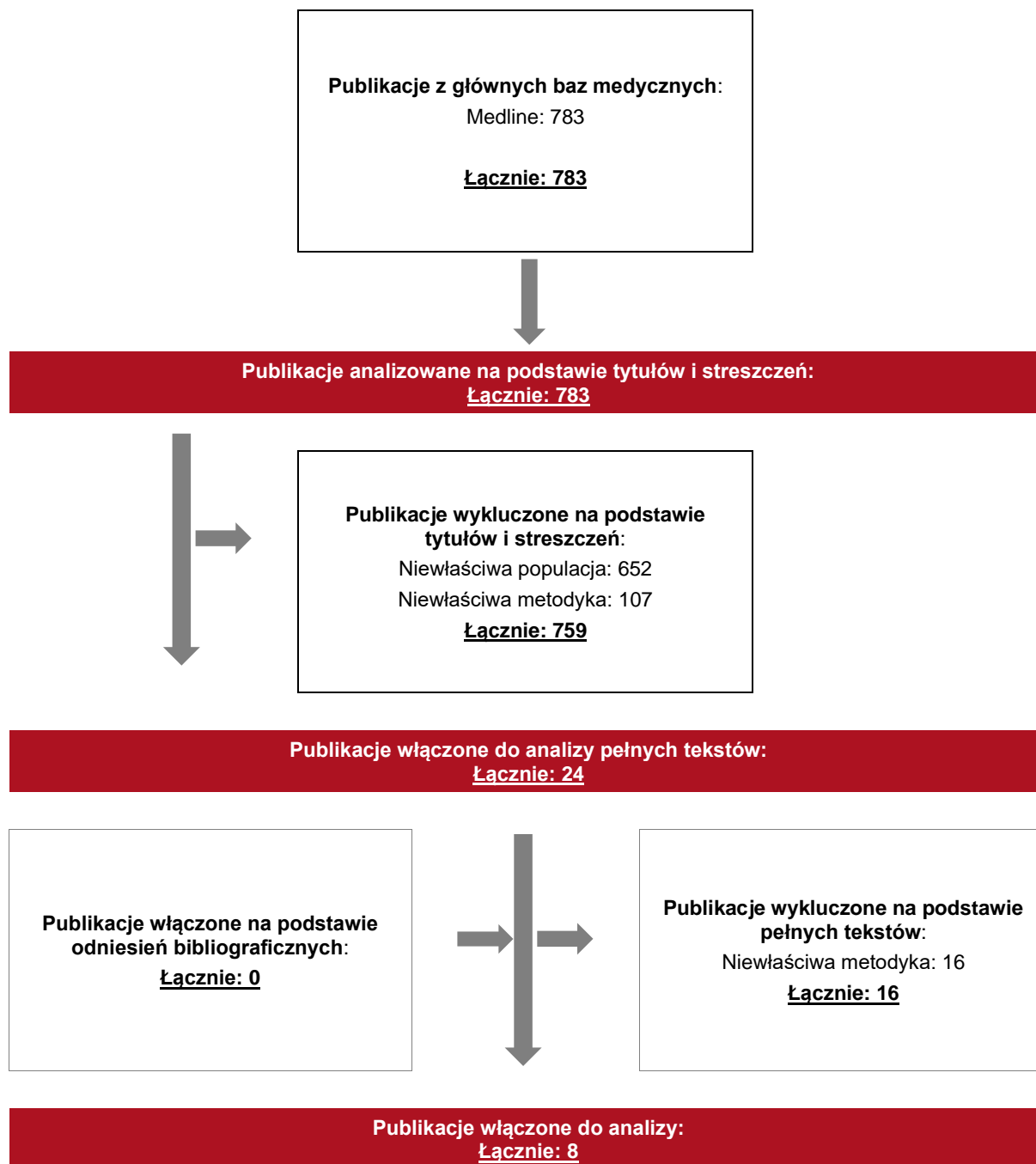
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 10.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 783 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

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

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 49.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

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

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

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X;
- **interwencja:** burosumab;
- **komparatory:** terapia konwencjonalna;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 50.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	(burosumab OR crysvita OR KRN23 OR "KRN-23" OR "KRN 23" OR ux023 OR "ux-023" OR "ux 023")	190	77
#2	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 682 790	115 451
#3	#1 AND #2	11	0

Data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2023

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

Tabela 51.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	burosumab	9
2	Crysvita	1

Data ostatniego wyszukiwania: 06.03.2023

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

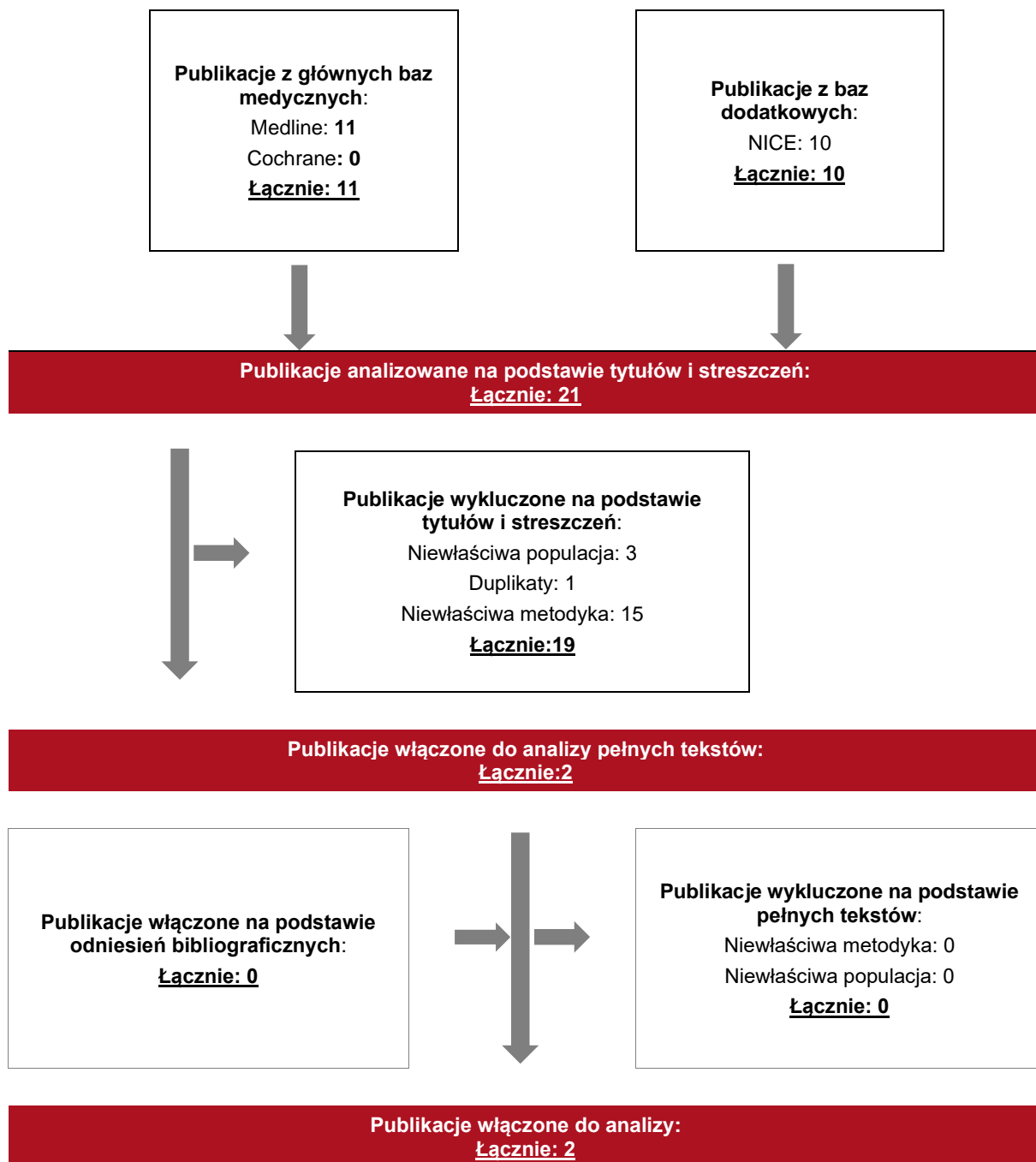
15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.2.1.

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

Rysunek 11.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 21 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 11 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 10 publikacji.

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

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

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

Publikacja *NICE 2018a* zawiera analizę ekonomiczną dotyczącą leczenia burosumabem dzieci chorych na XLH w Wielkiej Brytanii. Założono, że leczenie technologią wnioskowaną powinno być kontynuowane do momentu zamknięcia chrząstek nasadowych, zatem według danych brytyjskich przyjęto, że leczenie burosumabem może trwać do osiągnięcia 14. roku życia u dziewcząt i 16. roku życia u mężczyzn. Jedynym komparatorem jest leczenie konwencjonalne mające na celu poprawę wzrostu oraz zmniejszenie bólu kości i stawów, a także zapobieganie deformacjom szkieletu spowodowanym hipofosfatemią sprzężoną z chromosomem X. Leczenie konwencjonalne składa się z suplementacji fosforanów i aktywnej postaci witaminy D. Skonstruowany model Markowa oparty jest na podstawie stopnia zaawansowania choroby ocenianej w skali RSSc. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia: stan łagodny (RSSc od 0,5 do 1), stan umiarkowany (RSSc od 1,5 do 2), stan ciężki (RSSc od 2,5), stan wyleczenia (RSSc = 0). Chorzy mogą dowolnie przemieszczać się między stanami zdrowia w cyklu rocznym z uwzględnieniem korekty połowy cyklu. Śmierć jest dodatkowym absorbującym stanem zdrowia w modelu.

Publikacja *CADTH 2020* zawiera analizę ekonomiczną burosumabu w leczeniu dzieci i dorosłych chorych na XLH. Przedstawiono w niej dwa modele Markowa odpowiednio dla

populacji: dzieci (< 18 lat) i dla dorosłych (≥ 18 lat). W modelu pediatrycznym uwzględniono trzy stany zdrowia: chory z wysokim wskaźnikiem RSSc ($\geq 1,5$), chory z niskim wskaźnikiem RSSc ($< 1,5$), zgon. W wieku 18 lat chorzy przechodzili do modelu dla dorosłych i trafiali do stanu „bez złamań”. Model dla dorosłych zawiera trzy stany chorobowe: bez złamań, ze złamaniami i zgon.

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

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

Tabela 52.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	TAK, rozdział 15.2.
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	TAK, rozdział 8.
5.1.	dotkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.
5.2.	dotkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Początkowa charakterystyka chorych w modelu – analiza podstawowa	21
Tabela 2. Początkowy rozkład chorych w stanach modelu	22
Tabela 3. Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu BU [REDACTED] [REDACTED]	24
Tabela 4. Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR [REDACTED] [REDACTED]	24
Tabela 5. Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu BU [REDACTED] [REDACTED]	24
Tabela 6. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR [REDACTED]	25
Tabela 7. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR [REDACTED]	25
Tabela 8. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w ramieniu BUR [REDACTED]	25
Tabela 9. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść w ramieniu BUR [REDACTED] [REDACTED]	26
Tabela 10. Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu terapii konwencjonalnej [REDACTED] [REDACTED]	27
Tabela 11. Macierz liczby przejść pomiędzy stanami w ramieniu terapii konwencjonalnej [REDACTED] [REDACTED]	27
Tabela 12. Macierz rocznych prawdopodobieństw przejść w ramieniu terapii [REDACTED] [REDACTED]	27
Tabela 13. [REDACTED] [REDACTED]	29

Tabela 14. Wartości użyteczności u dzieci uwzględnione w modelu (EQ-5D).....	30
Tabela 15. [REDACTED].....	31
Tabela 16. Wartości użyteczności u dorosłych uwzględnione w modelu (EQ-5D).....	31
Tabela 17. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	35
Tabela 18. Dawkowanie leku Crysvisa® w zależności od wieku.....	36
Tabela 19. Dawkowanie terapii konwencjonalnej uwzględnione w analizie.....	37
Tabela 20. Ceny leku Crysvisa® uwzględnione w analizie (PLN).....	39
Tabela 21. Ceny leków stosowanych w terapii konwencjonalnej uwzględnione w analizie (PLN).....	41
Tabela 22. Koszty roczne leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej – dorośli (PLN)	42
Tabela 23. Koszty roczne leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej – dzieci (PLN).....	42
Tabela 24. Koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym	43
Tabela 25. Koszty roczne monitorowania leczenia w programie lekowym	45
Tabela 26. Koszty roczny monitorowania terapii konwencjonalnej (PLN).....	47
Tabela 27. Koszty roczny leczenia bólu i problemów w poruszaniu się (PLN)	47
Tabela 28. Koszty roczny zabiegów ortopedycznych (PLN)	48
Tabela 29. Koszty różniące – podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie podstawowej (PLN).....	49
Tabela 30. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	51
Tabela 31. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	64
Tabela 32. Wyniki analizy CUA – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego	69


Tabela 33. Wyniki analizy CUA – wariant z RSS w perspektywie wspólnej	70
Tabela 34. Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	70
Tabela 35. Wyniki analizy CUA – wariant bez RSS w perspektywie wspólnej	71
Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	73
Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....	78
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	82
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....	87
Tabela 40. Parametry do oszacowania rozkładu beta dla użyteczności chorych w stanach	92
Tabela 41. Parametry rozkładu gamma do budowy rozkładu Dirichleta dla przejść między stanami w populacji chorych leczonych BUR	92
Tabela 42. Parametry rozkładu gamma do budowy rozkładu Dirichleta dla przejść między stanami w populacji chorych leczonych terapią konwencjonalną	93
Tabela 43. Pozostałe parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	93
Tabela 44. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	95
Tabela 45. Wyniki walidacji wewnętrznej – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego	102
Tabela 46. Wyniki analizy z raportu <i>NICE 2018a</i>	104
Tabela 47. Wyniki analizy z publikacji <i>CADTH 2020</i>	104

Tabela 48. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	113
Tabela 49. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	117
Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	120
Tabela 51. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	120
Tabela 52. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	124

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu	22
Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	96
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant z RSS w perspektywie wspólnej.....	96
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	97
Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wariant bez RSS w perspektywie wspólnej	97
Rysunek 6. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego	98
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant z RSS w perspektywie wspólnej.....	99
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	99
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wariant bez RSS w perspektywie wspólnej.....	100
Rysunek 10. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	114
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	121

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Analiza kliniczna, MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ Crysvita® (burosumab) w leczeniu hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2023
Boye 2011	Boye K.S., Matza L.S., Walter K.N., i in., <i>Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes</i> . The European Journal of Health Economics. 2011;12(3):219-230
CADTH 2020	Pharmacoeconomic Review Report: Burosumab (Crysvita): Kyowa Kirin Limited: Indication: For the treatment of X-linked hypophosphatemia in adult and pediatric patients one year of age and older [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Jul. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565319/pdf/Bookshelf_NBK565319.pdf (data dostępu: 28.03.2023 r.)
Che 2016	Che H., Roux C., Etcheto A. i in., <i>Impaired quality of life in adults with X-linked hypophosphatemia and skeletal symptoms</i> . Eur J Endocrinol. 2016 Mar;174(3):325-33
ChPL Crysvita®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Crysvita®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.03.2023 r.)
Cole 2023	Cole S., Sanchez-Santos M.T., Kolovos S. i in., <i>Patient-reported outcomes measures of X-linked hypophosphataemia participants: findings from a prospective cohort study in the UK</i> . Orphanet J Rare Dis. 2023 Feb 8;18(1):26
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz materiałów niepublikowanych: 
Dane GUS – średnie trwanie życia	GUS, Trwanie życia w 2021 r., https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/16/1/trwanie_zycia_w_2021_roku.pdf (data dostępu: 28.03.2023 r.)
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2021 r.; https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2021-roku,2,16.html (data dostępu: 28.03.2023 r.)
Dane GUS – waga osób w wieku 0-14	Waga osób w wieku 0-14 lat. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/waga-osob-w-wieku-0-14-lat,24,1.html (data dostępu: 28.03.2023 r.)
Dane przetargowe	Przetargi publiczne: https://www.swk.med.pl/zamowienia-publiczne/dostawy/leki-ogolne-dietetyczne-srodky-specjalnego-przeznaczenia-wyroby-medyczne-paski-testowe/1611 , https://miniportal.uzp.gov.pl/Postepowania/0058213b-20a9-4b5c-b766-650fc9660e37 (data dostępu: 21.03.2023 r.)
Forestier-Zhang 2016	Forestier-Zhang L., Watts L., Turner A. i in., <i>Health-related quality of life and a cost-utility simulation of adults in the UK with osteogenesis imperfecta, X-linked hypophosphatemia and fibrous dysplasia</i> , Orphanet J Rare Dis. 2016 Nov 28;11(1):160

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Haffner 2019	Haffner D., Emma F., Eastwood D.M. i in., <i>Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia</i> . Nat Rev Nephrol. 2019 Jul;15(7):435-455
Hawley 2020	Hawley S., Shaw N.J., Delmestri A., Prieto-Alhambra D., i in., <i>Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis</i> , J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):e871–8
Imel 2019_suppl	Supplement to: Imel E.A., Glorieux F.H., Whyte M.P. i in., <i>Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial</i> . Lancet. 2019 Jun 15;393(10189):2416-2427
Ito 2022	Ito N., Kang H.G., Nishida Y. i in., <i>Burden of disease of X-linked hypophosphatemia in Japanese and Korean patients: a cross-sectional survey</i> , Endocr J. 2022 Apr 28;69(4):373-383
Jimenez 2021	Jiménez M., Ivanovic-Zuvic D., Loureiro C. i in., <i>Clinical and molecular characterization of Chilean patients with X-linked hypophosphatemia</i> , Osteoporos Int. 2021 Sep;32(9):1825-1836
Kalkulator masy cząsteczkowej	https://calculator.pl/masa_czasteczkowa_zwiazkow_chemicznych.html (data dostępu: 22.03.2023 r.)
NICE 2018a	Highly Specialised Technology, Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people [ID1151], https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/documents/committee-papers-2 (data dostępu 21.03.2023 r.)
NICE 2018b	Highly Specialised Technology Evaluation, Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in children and young people [ID1151], https://www.nice.org.uk/guidance/hst8/documents/committee-papers (data dostępu 21.03.2023 r.)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 (data dostępu 22.03.2023 r.)
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020
One-Alfa 2022	AOTMiT, <i>One-Alfa (alfacalcidol) we wskazaniach: krzywica hipofosfatemiczna (XLH). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację</i> , https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/106/RPT/106_OT.4211.20.2022_One-Alfa_15032023_REOPTR.pdf (data dostępu: 23.03.2023 r.)
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Reducto Spezial 2022	AOTMiT, <i>Reducto specjal (dwuwodorofosforan potasu, monowodorofosforan sodu dwuwodnego) we wskazaniu: krzywica hipofosfatemiczna. Opracowanie analityczne na potrzeby oceny zasadności wydawania zgód na refundację (import docelowy)</i> , https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/098/RPT/2022%2012%2028%20WS%20reducto%20spezial%20we%20wsk.%20krzywica%20hipofosfatemiczna%20WS.4211.3.2022.ZZCh_REOPTR.pdf (data dostępu: 23.03.2023 r.)
Rowen 2009	Rowen D., Brazier J., Roberts J., <i>Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?</i> Health Qual Life Outcomes. 2009 Mar 31;7:27
Rozporządzenie MZ w sprawie leków recepturowych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2012 r. w sprawie leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Rozporządzenie Rady Ministrów	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r.; https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001952/O/D20221952.pdf (data dostępu: 22.03.2023 r.)
Ruppe 2016	Ruppe M.D., Zhang X., Imel E.A. i in., <i>Effect of four monthly doses of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) on quality of life in X-linked hypophosphatemia</i> , Bone Rep. 2016 May 13;5:158-162
Skrinar 2019	Skrinar A., Dvorak-Ewell M., Evins A. i in., <i>The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey</i> , J Endocr Soc. 2019 May 7;3(7):1321-1334
Statystyki GdziePoLek	Statystyki ze strony: https://www.gdziepolek.pl/ (data dostępu: 23.03.2023 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
WHO	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 21.03.2023 r.)
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yanes 2022	Yanes M.I.L., Diaz-Curiel M., Peris P. i in., <i>Health-related quality of life of X-linked hypophosphatemia in Spain</i> , Orphanet J Rare Dis. 2022 Jul 29;17(1):298
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 12/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie stomatologiczne	Zarządzenie Nr 140/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 sierpnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie stomatologiczne
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 21/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie rehabilitacja lecznicza	Zarządzenie Nr 7/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 stycznia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 48/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie