



IGNORANTIA NOCET

Strensiq[®] (asfotaza alfa) stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 11.08.2023 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 ekonomiczna została zaktualizowana 11 sierpnia 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.27.2023.11.IT z dnia 11 lipca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 18 listopada 2022 r.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	15
4. Technika analityczna.....	15
5. Modelowanie.....	17
5.1. Struktura modelu.....	17
5.1.1. Stany uwzględnione w modelu	19
5.1.2. Modelowanie stanów SL I – IV	21
5.1.3. Długość cyklu w modelu.....	23
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	23
5.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu związanego z HPP	24
5.2.2. Prawdopodobieństwa przejść do inwazyjnej wentylacji	29
5.2.3. Prawdopodobieństwa przejść między poziomami ciężkości (stany SL)	30
5.2.1. Śmiertelność podstawowa.....	35
5.3. Jakość życia w modelu Markowa	38
5.3.1. Jakość życia chorych na HPP	38
5.3.1. Jakość życia opiekunów osób chorych na HPP	42

5.3.1. Obniżenie jakości życia rodziców chorego w przypadku śmierci chorego w okresie niemowlęcym	44
5.3.1. Jakość życia związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.....	45
5.4. Horyzont czasowy w modelu	46
5.5. Charakterystyka populacji chorych.....	47
5.5.1. Masa ciała chorych	47
5.5.1. Wiek wyjściowy chorych.....	49
5.5.1. Wyjściowy rozkład stanów SL I - IV	50
5.5.1. Rozkład płci chorych	50
5.6. Przerwanie leczenia	50
5.7. Przebiegi Markowa.....	53
5.8. Dyskontowanie.....	57
6. Analiza kosztów.....	57
6.1. Koszt leków.....	58
6.1.1. Dawkowanie leków.....	58
6.1.2. Ceny leków	61
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	62
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	63
6.3. Inne bezpośrednie koszty medyczne (leczenie wspomagające).....	63
6.3.1. Zużycie zasobów medycznych	63
6.3.2. Koszty jednostkowe zasobów.....	68
6.3.3. Szacunkowe koszty roczne i w cyklu.....	70

6.4. Koszty kwalifikacji chorych do Programu lekowego	73
6.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym	73
6.6. Podsumowanie kosztów różniących	75
7. Założenia i dane wejściowe	76
8. Wyniki analizy	87
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	87
8.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	90
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	92
9.1. Analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy	92
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	110
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	112
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	114
11. Walidacja modelu	118
11.1. Walidacja wewnętrzna	119
11.2. Walidacja konwergencji	121
11.3. Walidacja zewnętrzna	122
12. Ograniczenia	122
13. Dyskusja	124
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	127
15. Załączniki	129
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	129

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	129
15.1.2. Strategia wyszukiwania	129
15.1.3. Selekcja badań.....	130
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	132
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	132
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	134
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	134
15.2.2. Strategia wyszukiwania	135
15.2.3. Selekcja badań.....	136
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	138
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	138
15.3. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	139
16. Spis tabel	142
17. Spis rysunków	147
18. Bibliografia.....	149

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWT	ang. <i>6 Minute Walk Test</i> – 6-minutowy test marszowy
AA	ang. asfotase alfa – asfotaza alfa
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – Kryterium informacyjne Akaikego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory Short Form</i> - krótki formularz inwentaryzacji bólu
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> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DMD	ang. <i>Duchenne muscular dystrophy</i> – dystrofia mięśniowa Duchenne'a
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-5D-3L	ang. 3-level EQ-5D version – europejski 3-poziomowy kwestionariusz generyczny oceny jakości życia
EQ-5D-5L	ang. 5-level EQ-5D version – europejski 5-poziomowy kwestionariusz generyczny oceny jakości życia
EQ-VAS	ang. EuroQol Visual analogue scale – kwestionariusz do oceny jakości życia za pomocą wzrokowej skali analogowej
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire and Disability Index</i> - kwestionariusz oceny zdrowia i wskaźnik niepełnosprawności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
HPP	ang. <i>Hypophosphatasia</i> - hipofosfatazja
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała

Skrót	Rozwinięcie
MCID	ang. <i>the minimal clinically important difference</i> – minimalna istotna klinicznie różnica
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
OIOM	oddział intensywnej opieki medycznej
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life</i> – kwestionariusz do oceny jakości życia dzieci
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
r	współczynnik korelacji Pearsona
r.ż.	rok życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RGI-C	ang. <i>Radiographic Global Impression of Change</i> – skala ogólnego wrażenia zmiany według badań radiograficznych
RSS	ang. <i>Rickets Severity Score</i> – skala ciężkości krzywicy
RTG	ang. X-ray - prześwietlenie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SF-10	ang. <i>Short-Form Health Survey for Children</i> – krótki kwestionariusz do oceny jakości życia
SL	ang. <i>severity level</i> – poziom ciężkości
STATA	Stata® Statistics Software – wersja 15
UCZ	urzędowa cena zbytu
USG	ang. <i>Ultrasound sonography</i> - ultrasonografia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Strensiq® (asfotaza alfa, AA) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją (HPP, ang. *hypophosphatasia*) dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* powinni stanowić chorzy z HPP w postaciach:

- perinatalnej i niemowlęcej;
- dziecięcej.

Chorzy kwalifikujący się do Programu lekowego definiowani są jako:

- dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz
- dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się klinicznie w wieku > 6. miesiąca życia.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii. Hipofosfatazja jest bardzo rzadką, uwarunkowaną genetycznie, wieloukładową, a także potencjalnie śmiertelną chorobą. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy najlepszego leczenia wspomagającego nie może zostać uznane za satysfakcjonujące.

METODYKA

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

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie asfotazę alfa porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. najlepszy leczeniem wspomagającym (BSC, ang. *best supportive care*).

Do oceny opłacalności stosowania asfotazy alfa względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów¹. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych dotyczących asfotazy alfa: ENB-002-08 (*Whyte 2016a*), ENB-003-08 (*Whyte 2019a*), ENB-010-10 (*Hofmann 2019*), ENB-006-09 / ENB-008-10 (*Whyte 2016c*), ENB-009-10 (*Kishnani 2019*) oraz BSC: ENB-011-10 (*Whyte 2019b*), ENB-006-09 / ENB-008-10 (*Whyte 2016c*), ENB-009-10 (*Kishnani 2019*) przy pomocy których porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty leczenia wspomagającego, koszty kwalifikacji do *Programu lekowego* oraz koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w *Programie lekowym*.

W niniejszej analizie modelowano reprezentatywne kohorty chorych na HPP, którzy po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej będą leczeni w Polsce. Kohorty ta stanowią: chorzy na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej oraz chorzy na HPP w postaci dziecięcej.

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

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

¹ Wyłącznie w przypadku populacji chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla AA vs BSC

Wyniki analizy przedstawiono osobno w wariancie dotyczącym chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP oraz wariancie dotyczącym chorych z dziecięcą postacią HPP.

Wyniki analizy ekonomicznej – HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej

Kategoria wynikowa (AA vs BSC)	Perspektywa społeczna	Perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną
Inkrementalne QALY		
Koszty inkrementalne (PLN)		
ICUR (PLN/QALY)		
Progowa CZN za mg substancji		
Progowa CZN opakowania 18mg/0,45ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 28mg/0,70ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 40mg/1,00ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 80mg/0,80ml, 12 fiol.		

Wyniki analizy ekonomicznej – HPP w postaci dziecięcej

Kategoria wynikowa (AA vs BSC)	Perspektywa społeczna	Perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną
Inkrementalne QALY		
Koszty inkrementalne (PLN)		
ICUR (PLN/QALY)		
Progowa CZN za mg substancji		
Progowa CZN opakowania 18mg/0,45ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 28mg/0,70ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 40mg/1,00ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 80mg/0,80ml, 12 fiol.		

Wyniki analizy wrażliwości

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki porównania asfotazy alfa z BSC mają następujące parametry / scenariusze (zmiana ICUR w przypadku HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w perspektywie społecznej):

[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów wpływ na współczynnik ICUR oraz progową cenę zbytu netto leku Strensiq® jest nie większy niż 10,0%.

[REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wynosi [REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Asfotaza alfa jest pierwszą terapią dedykowaną chorym z hipofosfatazją perinatalną, niemowlęcą i dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Obecny brak możliwości stosowania leczenia enzymatycznego lub też innej skutecznej opcji terapeutycznej skutkuje tym, że leczenie HPP stanowi leczenie objawowe i obejmuje opiekę wspomagającą lub paliatywną. W analizie wykazano, że stosowanie asfotazy alfa zamiast BSC, zarówno w przypadku chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP jak i chorych z dziecięcą postacią HPP, wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego, wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość, oraz z [REDACTED] kosztami całkowitymi. Koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością, uzyskane przy zastosowaniu asfotazy alfa zamiast BSC, są [REDACTED] od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 175 926 PLN).

Zastosowanie asfotazy alfa związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, zarówno u chorych jak i rodziców oraz opiekunów chorego, oraz wydłużenie czasu przeżycia

całkowitego chorych. W przypadku chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej stosowanie asfotazy alfa istotnie wpływa na przeżycie całkowite w pierwszych 5 latach życia, co jest szczególnie istotne ze względu na to, że jest to najcięższy okres choroby. Po przeżyciu tego okresu chory miałby duże szanse na przeżycie w dobrym stanie zdrowia aż do podeszłego wieku. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że stosowanie asfotazy alfa zamiast BSC jest [REDACTED], co wynika z [REDACTED] czasu przeżycia całkowitego w przypadku chorych stosujących asfotazę alfa, jak również z [REDACTED]

W przypadku chorób rzadkich, do których należy również HPP, podejście do analiz HTA powinno być inne niż w przypadku chorób powszechnych. Wynika to z szeregu czynników związanych m.in. z niską liczebnością populacji docelowej (skutkującą mniejszą liczbą doniesień naukowych oraz niższymi standardami ich metodyki) oraz koniecznością oparcia oceny na surogatowych punktach końcowych. Dodatkowo, najczęściej komparatorem w przypadku chorób rzadkich jest BSC lub brak leczenia (naturalny przebieg choroby), dla których doniesienia również bywają ograniczone i/lub niskiej jakości. Ponadto wysokie ceny leków sierocych spowodowane są wysokimi kosztami generowanymi przez obszar rozwoju i badań, przy jednoczesnej niewielkiej populacji chorych, która kwalifikuje się do leczenia tymi lekami. Całokształt tych, jak również wielu innych czynników, determinuje ograniczone możliwości uzyskania opłacalności kosztowej leków sierocych. Zgodnie z *Planem dla chorób rzadkich*, większa skłonność społeczeństwa do zapłaty za uzyskanie korzyści klinicznych w przypadku chorób rzadkich wymaga zatem odzwierciedlenia w wysokości progu opłacalności ustalonego dla chorób rzadkich.

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

Finansowanie asfotazy alfa u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce asfotazy alfa (Strensiq®) w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.

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

Populacja:

- dzieci, u których hipofosfatazja perinatalna i niemowlęca ujawniła się klinicznie w wieku < 6. miesiąca życia oraz
- dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się klinicznie w wieku > 6. miesiąca życia.

Interwencja:

- asfotaza alfa (AA).

Komparator:

- najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania dla asfotazy alfa względem komparatora stosowanego w Polsce w u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model 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 minimalnym 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).

Ponadto, analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) oraz rodziców i opiekunów pacjenta, nazywanej dalej perspektywą społeczną.

4. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W

ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

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

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego² (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [Wytyczne AOTMiT] opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

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

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, jeżeli w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem w danym wskazaniu, należy obliczyć wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora. Jednakże obecnie we wnioskowanym wskazaniu nie ma żadnych refundowanych terapii, natomiast uwzględnione w ramieniu komparatora BSC jest jedynie leczeniem wspomagającym. Z uwagi na brak alternatywnej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu - nie istnieje aktywny komparator, wobec czego okoliczności art. 13. ust 3. i 4. nie zachodzą.

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*

² Przewagę w tym zakresie wykazano wyłącznie w przypadku chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej (do 5 lat), zatem analizę kosztów-efektywności przeprowadzono wyłącznie dla tej populacji

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 AA vs BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo śmierci chorego nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

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).

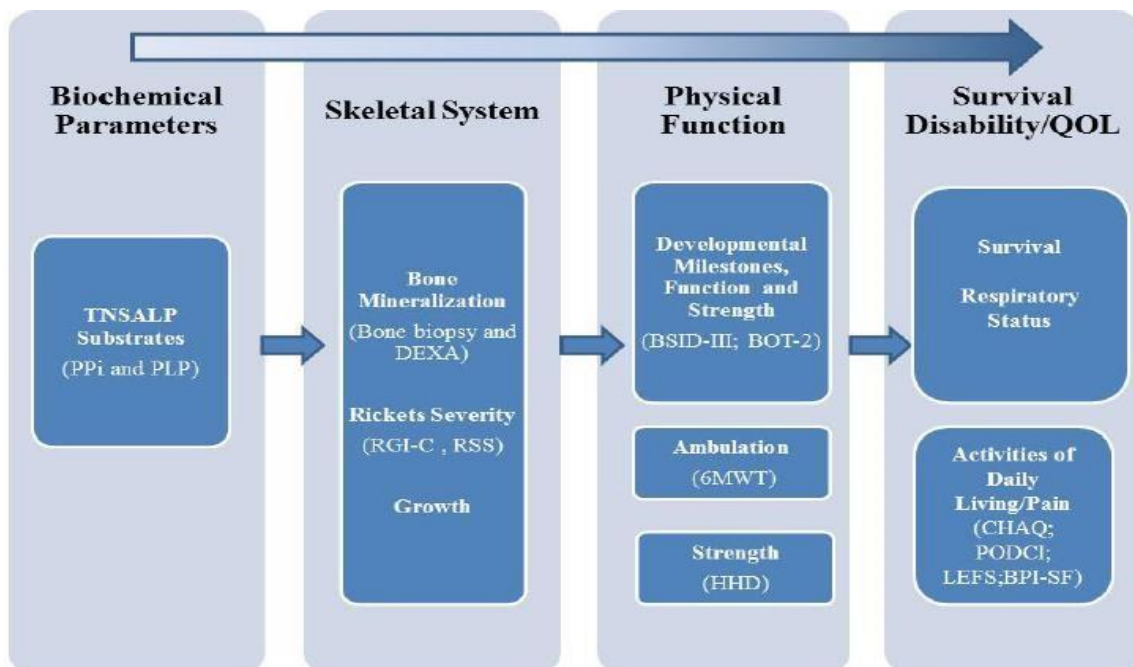
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.1.

Skuteczność asfotazy alfa oceniano na podstawie powiązanych ze sobą punktów końcowych, odzwierciedlających patofizjologię choroby i zbiorczo oceniających wiele klinicznie istotnych parametrów choroby związanych z rozprzestrzenianiem się HPP na wiele układów, w przypadku HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej. Przebieg patofizjologii HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej oraz związanych z nią punktów końcowych w badaniach klinicznych przedstawiono poniżej.

Rysunek 1.

Przebieg wzajemnie powiązanych punktów końcowych w badaniach klinicznych pacjentów z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej



Na podstawie *Analizy klinicznej*, do modelowania wyników zdrowotnych wybrano trzy główne parametry kliniczne:

- ⊗ przeżycie całkowite u chorych w wieku < 5 lat,
- ⊗ stosowanie inwazyjnej wentylacji chorych w wieku < 5 lat oraz
- ⊗ wynik 6MWT (ang. *6 Minute Walk Test* – 6-minutowy test marszowy) jako procent wartości przewidywanej (stosowany jako wskaźnik zastępczy dla ogólnego nasilenia choroby) u chorych w wieku ≥ 5 lat.

Przeżycie całkowite i przeżycie bez wentylacji inwazyjnej to jedyne wyniki zdrowotne, dla których odnaleziono dane, zarówno wśród leczonych w ramieniu asfotazy alfa jak i ramienia kontrolnego, w przypadku pacjentów z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej. W konsekwencji zostały one uwzględnione w modelowaniu, w oparciu o dowody kliniczne dostępne z badań ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10.

W badaniach klinicznych dotyczących HPP śmiertelność nie była oceniana jako punkt końcowy u pacjentów w wieku ≥ 5 lat, w związku z czym korzyści kliniczne z leczenia asfotazą alfa powinny zostać odzwierciedlone w jakości życia. Wynik w skali 6MWT jako procent wartości przewidywanej jest używany do scharakteryzowania podstawowego (tj. utajonego) poziomu

ciężkości choroby. W przypadku dzieci z HPP wynik ten istotnie statystycznie korelował ze stopniem nasilenia objawów kostnych (skala RGI-C: $r=0,50$; skala RSS: $r=0,78$), stopniem niepełnosprawności dziecka zgłaszanym przez rodziców ($r=0,67$), stopniem nasilenia bólu ocenionym przez rodziców ($r=0,39$) oraz zdolnością do wykonywania codziennych czynności ($0,71 \leq r \leq 0,77$). W przypadku dzieci i młodzieży istotnie statystycznie korelował on również ze stopniem sprawności kończyny dolnej (odpowiednio $r=0,83$ i $r=0,60$), stopniem nasilenia bólu całkowitego (odpowiednio $r=0,41$ i $r=0,36$) oraz interferencją bólu całkowitego (odpowiednio $r=0,41$ i $r=0,49$). Zatem test 6MWT stanowi wiarygodny i ważny punkt końcowy w populacji chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP [Philips 2019].

5.1.1. Stany uwzględnione w modelu

W modelu uwzględniono następujące stany, w oparciu o modelowane efekty zdrowotne:

Wiek < 5 lat (tj. 0-4 lata):

- ⊗ **Bez inwazyjnej wentylacji.**
- ⊗ **Z inwazyjną wentylacją.** Pacjenci w stanie inwazyjnej wentylacji mają zmniejszoną jakość życia oraz naliczane są w ich przypadku dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne. Prawdopodobieństwa przejść do stanu wentylacji inwazyjnej oparto na następujących badaniach: ENB-002-08 / ENB-003-08 i ENB-010-10 (asfotaza alfa, N = 37) oraz ENB-011-10 (N = 48) zgodnie z publikacją *Whyte 2016a* [Whyte 2016a].
- ⊗ **Zgon związany z HPP.** Dane dotyczące śmiertelności związanej z HPP pochodzą z badań pacjentów w wieku 0-4 lat (również na podstawie publikacji *Whyte 2016a* oraz danych uzupełniających dla badania ENB-010-10). Przyjęto, że ryzyko zgonu związanego z HPP jest ściśle związane z bardzo młodym wiekiem (0-4 lata), na podstawie obserwacji w badaniach. Innymi słowy, nie ma ryzyka śmiertelności spowodowanej HPP w wieku 5 lat i powyżej. Ryzyko śmiertelności jest rozróżniane na grupę leczenia (tj. asfotaza alfa w porównaniu z BSC) w wieku, w którym zaobserwowano to w badaniach.

Wiek ≥ 5 lat:

- ⊗ Rozróżnienie na ciężkość choroby (SL, *ang. severity level*), od **SL I** do **SL IV**. Stany te odzwierciedlają poziomy ciężkości hipofosfatazji w postaci dziecięcej. Ciężkość choroby jest przewidywana na podstawie wyniku 6MWT (*ang. 6 Minute Walk Test* – 6-

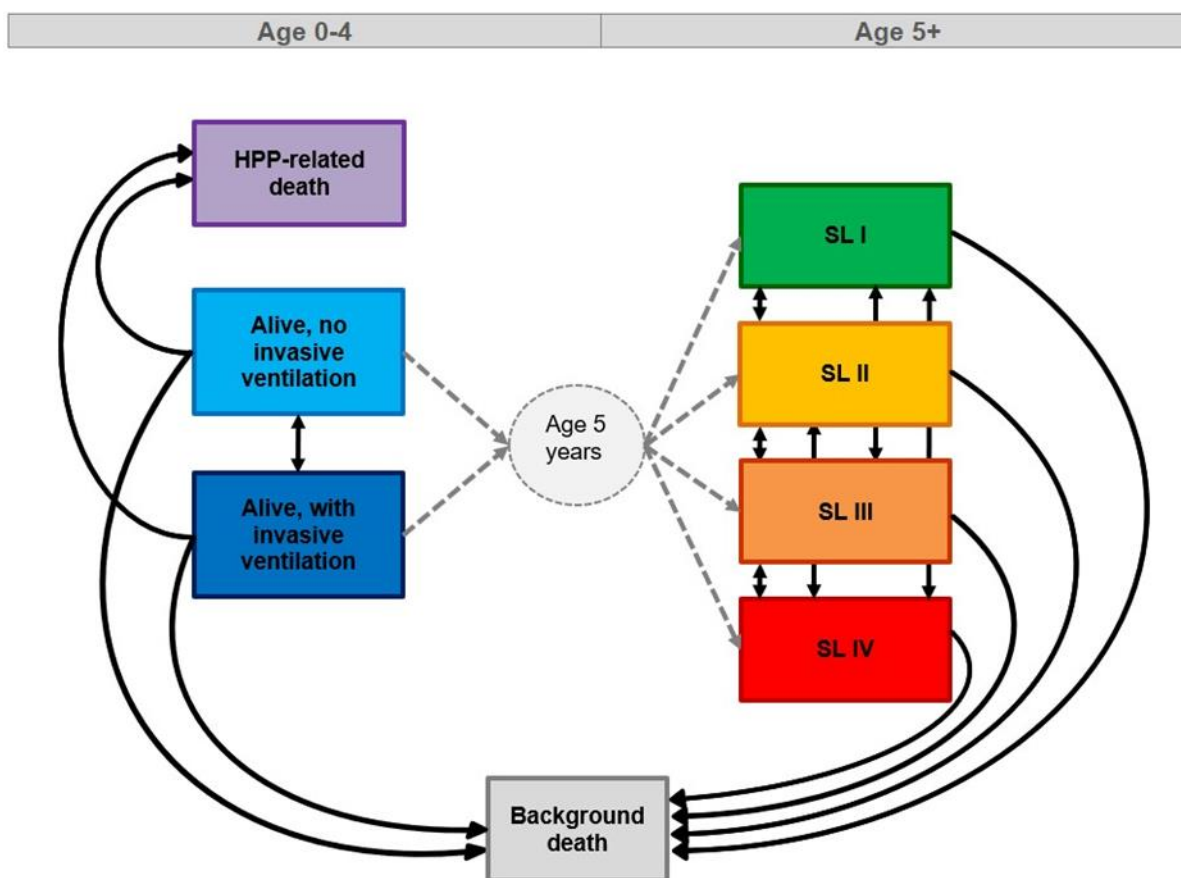
minutowy test marszowy) względem wartości przewidywanej dla określonego wieku, wzrostu i płci chorego.

Inne:

- ⊕ **Zgon z przyczyn innych niż HPP.** Stan ten dotyczy śmiertelności podstawowej z wyłączeniem zgonów z przyczyn HPP. Do tego stanu pacjenci mogą przejść w każdym wieku z każdego stanu w modelu w całym okresie horyzontu czasowego. Prawdopodobieństwa zgonu w poszczególnych latach życia są oparte na polskich tablicach dotyczących trwania życia.

Struktura modelu, wraz z możliwymi przejściami chorych pomiędzy stanami, została zaprezentowana na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

W przypadku postaci perinatalnej / niemowlęcej HPP stanem początkowym jest stan inwazyjnej wentylacji lub stan bez inwazyjnej wentylacji. W stanie bez inwazyjnej wentylacji chory może pozostać do momentu pogorszenia stanu choroby (wówczas przechodzi do stanu inwazyjnej wentylacji), do zgonu z powodu HPP lub do zgonu z przyczyn innych niż HPP. W stanie inwazyjnej wentylacji chory może pozostać do momentu polepszenia stanu choroby (wówczas przechodzi do stanu bez inwazyjnej wentylacji), do zgonu z powodu HPP lub do zgonu z przyczyn innych niż HPP. W cyklu, w którym chory kończy 5 lat, przechodzi on ze stanu z / bez inwazyjnej wentylacji do jednego ze stanów SL I - SL IV.

W przypadku postaci dziecięcej HPP, stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest jeden ze stanów SL I - SL IV. W stanach tych chory może pozostać do momentu pogorszenia stanu choroby (wówczas przechodzi do cięższego stanu SL), polepszenia stanu choroby (wówczas przechodzi do łagodniejszego stanu SL) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „Zgon z przyczyn innych niż HPP”).

Stanami końcowymi w modelu są stany „Zgon związany z HPP” oraz „Zgon z przyczyn innych niż HPP”. Stan końcowy to stan pochłaniający. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

5.1.2. Modelowanie stanów SL I – IV

Jak wspomniano w rozdziale 5.1.1., u chorych w wieku ≥ 5 lat ciężkość choroby (stany zdrowia określone jako SL I do SL IV) modelowano w niniejszej analizie na podstawie testu 6MWT jako procent wartości przewidywanej (uwzględniającej wiek, wzrost i płeć).

W celu sklasyfikowania poziomów ciężkości w oparciu o test 6MWT, rozważono minimalną istotną klinicznie różnicę (MCID, ang. *the minimal clinically important difference*). MCID to pojęcie zdefiniowane jako najmniejsza różnica w wyniku, która jest postrzegana przez chorych jako korzystna i która upoważnia do zmiany postępowania z pacjentem przy braku uciążliwych skutków ubocznych i nadmiernych kosztów [McDonald 2013].

W celu zdefiniowania progów 6MWT do stratyfikacji stanów zdrowia w modelu opartym na MCID, zastosowano dwukrotność wartości MCID (8,8%). Uzasadnieniem użycia 2-krotnej wartości MCID jest to, że jeśli pacjent znajduje się w dokładnie w środku przedziału dla danego stanu zdrowia oraz nastąpi wzrost lub spadek nasilenia do progu MCID (ale nie ponad), pacjent nadal będzie znajdował się w tym samym stanie zdrowia. Jest to słuszne z definicją MCID, według której w przypadku takiej zmiany różnica w stanie zdrowia pacjenta nie zostanie

dostrzeżona, a lekarz pacjenta nie rozważałby zmian w postępowaniu z pacjentem. Zdefiniowano zatem następujące stany:

- Poziom ciężkości I (SL I), który odpowiada wynikowi:
 $6MWT_{\text{zaobserwowany}} / 6MWT_{\text{przewidywany}} > 82,4\%$;
- Poziom ciężkości II (SL II), który odpowiada wynikowi:
 $82,4\% \geq 6MWT_{\text{zaobserwowany}} / 6MWT_{\text{przewidywany}} > 64,8\%$;
- Poziom ciężkości III (SL III), który odpowiada wynikowi:
 $64,8\% \geq 6MWT_{\text{zaobserwowany}} / 6MWT_{\text{przewidywany}} > 47,2\%$ i
- Poziom ciężkości IV (SL IV), który odpowiada wynikowi:
 $6MWT_{\text{zaobserwowany}} / 6MWT_{\text{przewidywany}} \leq 47,2\%$ oraz dotyczy osób, które nie mogły ukończyć 6MWT.

Ponieważ wyniki 6MWT, jako procent wartości przewidywanej, były dostępne wyłącznie dla chorych na HPP w wieku ≥ 5 lat (badania ENB-006-09 / ENB-008-10 i ENB-009-10 obejmowały chorych w wieku wyjściowym 5-12 lat, natomiast badanie ENB-009-10 dotyczyło chorych w wieku wyjściowym ≥ 13 lat), nie modelowano stanów SL I – IV u chorych poniżej 5 roku życia.

Wśród pacjentów w wieku ≥ 5 lat, badanie *Lloyd 2017* [Lloyd 2017] wskazuje, że MCID dla wyników 6MWT, jak również jakość życia wynikająca ze stanów zdrowia (rozdział 5.3.1.), różni się w zależności od wieku pacjenta. Zatem badanych podzielono na trzy grupy wiekowe: 5 - 12 lat, 13 - 17 lat i ≥ 18 lat, a do oszacowania wartości MCID w tych grupach wykorzystano wyjściowe dane 6MWT z badań klinicznych ENB-006-09 / ENB-008-10 i ENB-009-10 przy użyciu rozkładu normalnego. Uzyskane wartości MCID zostały następnie wykorzystane do określenia rozmiaru przedziału poziomu ciężkości (jako wynik $6MWT_{\text{zaobserwowany}} / 6MWT_{\text{przewidywany}}$), co z kolei wykorzystano do określenia zakresu procentowego wyniku 6MWT dla czterech stanów zdrowia osobno w każdym przedziale wiekowym. Uzyskane wartości $6MWT_{\text{zaobserwowany}} / 6MWT_{\text{przewidywany}}$ dla wieku oraz stanów zdrowia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Definicje stanów zdrowia modelowane na podstawie wieku oraz wyniku testu 6MWT jako procent wartości przewidywanej

Stan zdrowia	Przedział wartości $6MWT_{\text{zaobserwowany}} / 6MWT_{\text{przewidywany}}$		
	5 – 12 lat	13 – 17 lat	≥ 18 lat
SL I	$\geq 82,5\%$	$\geq 82,7\%$	$\geq 84,1\%$

Stan zdrowia	Przedział wartości 6MWT _{zaobserwowany} / 6MWT _{przewidywany}		
	5 – 12 lat	13 – 17 lat	≥ 18 lat
SL II	64,9% – 82,4%	65,3% – 82,6%	68,1% – 84,0%
SL III	47,3% – 64,8%	47,9% – 65,2%	52,1% – 68,0%
SL IV	≤ 47,2%	≤ 47,8%	≤ 52,0%

5.1.3. Długość cyklu w modelu

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach 12-tygodniowych (co pokrywa się z czasem między kolejnymi wynikami testu 6MWT w badaniach klinicznych) w horyzoncie dożywoć. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu, aby odzwierciedlić przejścia zachodzące w całym cyklu (tj. w przeciwieństwie do końca cyklu).

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Wyniki zdrowotne modelowane w niniejszej analizie są inne dla chorych w wieku 0 – 4 lat niż dla chorych w wieku powyżej 5 lat. W szczególności śmierć związana z HPP i stosowanie inwazyjnej wentylacji stanowią bezpośrednie zagrożenie dla młodych pacjentów z HPP. W badaniach nie zaobserwowano stosowania inwazyjnej wentylacji u pacjentów powyżej 4. roku życia, w związku z czym założono, że prawdopodobieństwo inwazyjnej wentylacji będzie wynosić 0%, gdy modelowana kohorta osiągnie wiek 5 lat. Ponadto w badaniach nie zaobserwowano zgonów związanych z HPP u pacjentów powyżej 4. roku życia, więc prawdopodobieństwo zgonu związanego z HPP przyjmuje się równe 0%, gdy modelowana kohorta osiągnie wiek 5 lat. Konsekwentnie, w analizie kosztów-użyteczności ryzyko inwazyjnej wentylacji i ryzyko zgonu związane z HPP są ograniczone do pacjentów w wieku 0 - 4 lat.

W przypadku pacjentów w wieku powyżej 5 lat wyniki zdrowotne modelowane w analizie kosztów użyteczności opierają się na pośrednim pomiarze nasilenia choroby opartym na 6MWT, ze stratyfikacją pacjentów na cztery poziomy nasilenia (SL I, SL II, SL III i SL IV). Ryzyko przejścia między poziomami nasilenia obliczono na podstawie danych z badań klinicznych u dzieci (5 – 12 lat), młodzieży (13 – 17 lat) i dorosłych (≥ 18 lat), osobno dla każdego przedziału wiekowego. Wiek pacjenta jest używany jako zmienna towarzysząca, co sprawia, że prawdopodobieństwa przejść między poziomami nasilenia HPP będą się różnić w zależności od wieku. Aby kontrolować wpływ wieku na proces chorobowy u chorych

leczonych asfotazą alfa i BSC, model wykorzystuje zróżnicowanie wieku pacjentów podczas każdej obserwacji w badaniach. Regresję uporządkowanego prawdopodobieństwa (ang. *ordered probit regression*) modelowano na podstawie danych chorego, które obejmują wiek chorego w każdej obserwacji jako zmienną towarzyszącą oraz poziom ciężkości w następnym okresie (tj. po kolejnych 12 tygodniach obserwacji w badaniach) jako zmienną wyniku. Oszacowana regresja uporządkowanego prawdopodobieństwa jest następnie wykorzystywana do przewidywania, w dynamicznym modelu Markowa, prawdopodobieństw przejść między stanami w zależności od wieku chorego. Oszacowanie uwzględnionych prawdopodobieństw przejścia w modelu zostało szczegółowo opisane w rozdziale 5.2.3.

Ze struktury modelu wynika, że należy określić przejścia do stanów związanych z trzema skutkami związanymi z HPP, w tym:

- ⊗ ryzyko zgonu związanego z HPP (przejście ze stanów w wieku 0 – 4 lata: z / bez inwazyjnej wentylacji do zgonu związanego z HPP),
- ⊗ ryzyko inwazyjnej wentylacji (przejścia między stanami bez inwazyjnej wentylacji do stanu z inwazyjną wentylacją, w wieku 0 – 4 lata) oraz
- ⊗ zmiany w nasileniu objawów HPP / ciężkości choroby (przejścia między stopniami nasilenia SL I - IV, w wieku ≥ 5 lat).

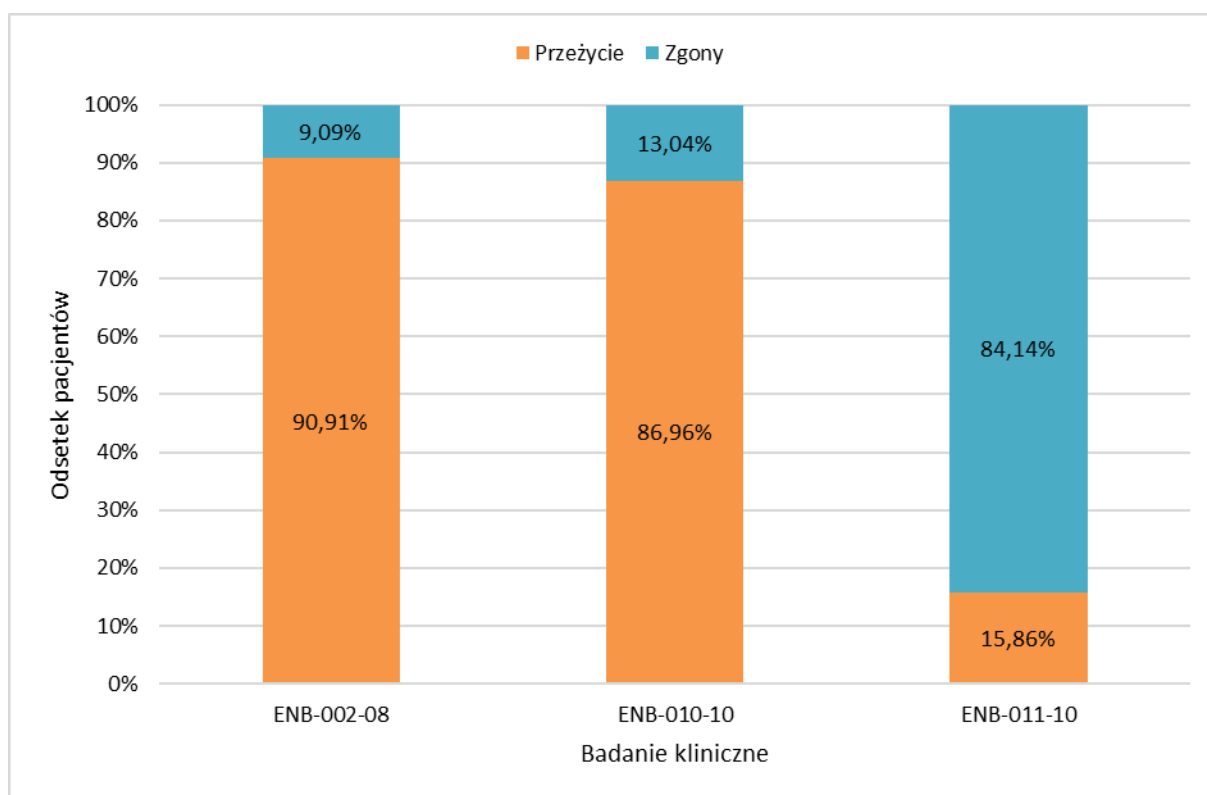
Poza skutkami dotyczącymi HPP modelowano również śmiertelność podstawową, niezwiązaną z HPP. Opisane powyżej elementy modelowania skuteczności klinicznej opisano szczegółowo poniżej.

5.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu związanego z HPP

Wiek < 5 lat

Śmiertelność chorych z HPP w analizie została określona na podstawie chorych leczonych asfotazą alfa (N=80), w badaniach ENB-002-08 (n=11) i ENB-010-10 (n=69), oraz pacjentów leczonych BSC (N=48), w badaniu historyczno-kontrolnym ENB-011-10. Odsetek chorych, którzy przeżyli i odsetek zgonów w każdym badaniu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 3.
Przeżycie całkowite chorych według poszczególnych badań



W tabelach poniżej przedstawiono liczbę zgonów związanych z HPP w pierwszych dziesięciu 12-tygodniowych okresach od urodzenia. Prezentując poniższe dane na przykładzie, 1,25% wszystkich chorych, leczonych AA w 60 tygodniu życia, umrze między 60. a 72. tygodniem życia, a kolejne 1,27%, wśród pozostałych chorych leczonych AA, umrze między 108. a 120. tygodniem życia. W przypadku kohorty chorych stosujących AA i wchodzących do modelu w wieku 84. tygodni (około 1,5 roku), 1,27% tej kohorty umrze gdy chorzy osiągną wiek 108. tygodni.

Tabela 2.
Zgony z powodu HPP w pierwszych dziesięciu 12-tygodniowych okresach u pacjentów leczonych asfotazą alfa

Wiek (tygodnie)	Liczba żyjących w danym wieku	Liczba zgonów w okresie kolejnych 12 tygodni	Odsetek żyjących w danym wieku	Odsetek zgonów w okresie kolejnych 12 tygodni
0	80	0	100,00%	0,00%
12	80	0	100,00%	0,00%
24	80	0	100,00%	0,00%
36	80	0	100,00%	0,00%

Wiek (tygodnie)	Liczba żyjących w danym wieku	Liczba zgonów w okresie kolejnych 12 tygodni	Odsetek żyjących w danym wieku	Odsetek zgonów w okresie kolejnych 12 tygodni
48	80	0	100,00%	0,00%
60	80	1	98,75%	1,25%
72	79	0	98,75%	0,00%
84	79	0	98,75%	0,00%
96	79	0	98,75%	0,00%
108	79	1	97,50%	1,27%

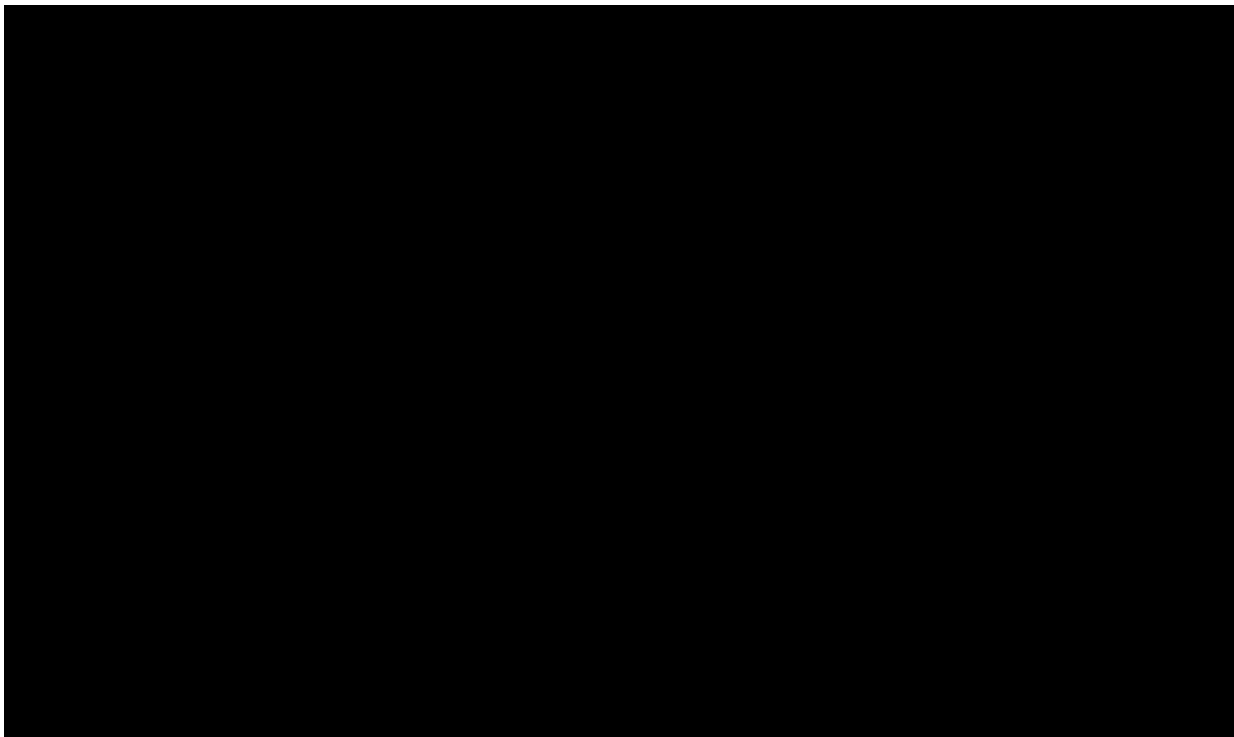
Tabela 3.
Zgony z powodu HPP w pierwszych dziesięciu 12-tygodniowych okresach u pacjentów leczonych BSC

Wiek (tygodnie)	Liczba żyjących w danym wieku	Liczba zgonów w okresie kolejnych 12 tygodni	Odsetek żyjących w danym wieku	Odsetek zgonów w okresie kolejnych 12 tygodni
0	48	0	100,00%	0,00%
12	48	7	85,42%	14,58%
24	41	3	79,17%	7,32%
36	38	1	77,08%	2,63%
48	37	1	75,00%	2,70%
60	36	0	75,00%	0,00%
72	36	1	72,92%	2,78%
84	35	1	70,83%	2,86%
96	34	1	68,75%	2,94%
108	33	0	68,75%	0,00%

Zaobserwowane i przewidywane krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych asfotazą alfa przedstawiono na rysunku. Aby określić model parametryczny najlepiej dopasowany do danych, wzięto pod uwagę kryterium informacyjne Akaike'a (AIC) i kryterium informacyjne Bayesa (BIC) dla każdego modelu przeżycia. Model [] miał najniższe AIC oraz BIC, co sugeruje, że najlepiej pasuje do danych dotyczących całkowitego przeżycia chorych z HPP leczonych asfotazą alfa.

Rysunek 4.

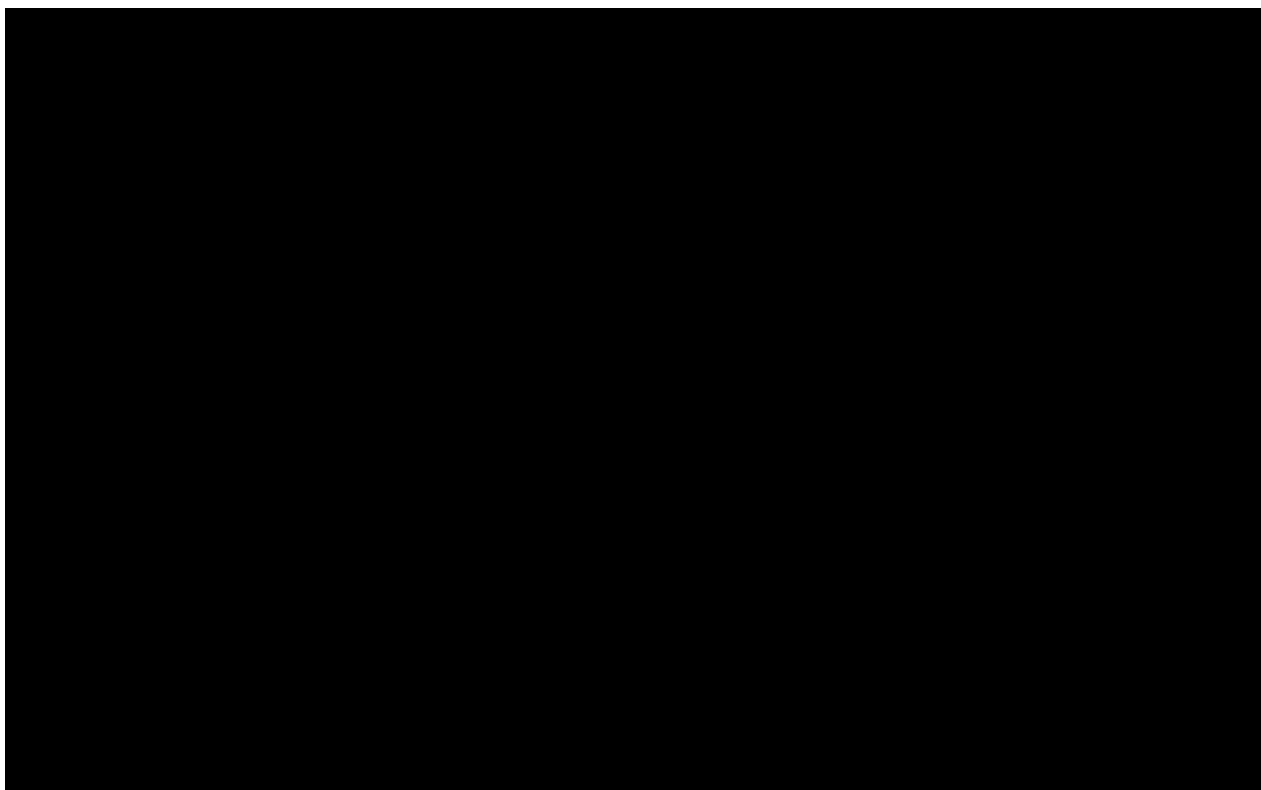
Zaobserwowane i przewidywane krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych asfotazą alfa



Zaobserwowane i przewidywane krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych BSC przedstawiono na poniższym rysunku. Model logarytmiczno-normalny miał najniższe AIC i BIC, co sugeruje, że najlepiej pasuje do danych dotyczących całkowitego przeżycia chorych z HPP leczonych BSC.

Rysunek 5.

Zaobserwowane i przewidywane krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych BSC



W analizie podstawowej wykorzystano [redacted] do modelowania krzywej przeżycia w obu ramionach leczenia. W alternatywnych wariantach analizy wrażliwości wykorzystano do tego [redacted]

Wiek ≥ 5 lat

Wyniki badania ENB-006-09 / ENB-008-10 [Whyte 2016c] wskazują, że w populacji chorych na HPP w wieku 6-12 lat w czasie do 5 lat nie odnotowano wystąpienia żadnego zgonu czy też utraty chorego z badania. Zatem w przypadku kohorty pacjentów stosujących AA i wchodzących do modelu w wieku 5 lat, nie dochodziłoby do zgonów z powodu HPP, ponieważ w badaniach wszystkie zgony związane z HPP miały miejsce przed osiągnięciem przez chorych tego wieku.

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* na podstawie danych literaturowych, przedwczesne zgony charakterystyczne są jedynie dla HPP w postaci noworodkowej (okres życia płodowego do <4 tyg.) oraz postaci niemowlęcej (4 tyg. - <6 mies.).

Ponadto, zgodnie z danymi GUS, w Polsce w latach 2017 – 2021 nie wystąpił żaden przypadek zgonu spowodowanego zaburzeniami przemian fosforu (kategoria ICD-10: E83.3, w tym hipofosfatazja) [Tablice przyczyn zgonów 2017 – 2021].

Pomimo tego, iż w jest możliwe, że dolegliwości związane z HPP mogą wpływać na ryzyko zgonu wśród chorych z HPP w wieku powyżej 5 lat, w obliczu braku danych dotyczących zwiększonej śmiertelności w tej grupie chorych konserwatywnie przyjęto brak wpływu hipofosfatazji na śmiertelność chorych w wieku powyżej 5 lat.

5.2.2. Prawdopodobieństwa przejść do inwazyjnej wentylacji

Zgodnie z publikacją *Whyte 2016a*, leczenie asfotazą alfa było związane z istotną poprawą zdolności pacjentów do zaprzestania wentylacji inwazyjnej (75% spośród 16. chorych zostało odstawionych od mechanicznego wspomaganie wentylacji). Dane przedstawione w publikacji *Whyte 2014* [Whyte 2014], dotyczące 37 pacjentów leczonych asfotazą alfa i 48 nieleczonych chorych na HPP (historyczna grupa kontrolna) z badań ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10 i ENB-011-10, tak samo jak dane przedstawione w publikacji *Whyte 2016a* wskazują, że:

- ⊗ wśród chorych nieleczonych asfotazą alfa (historyczna grupa kontrolna) w wieku 0-5 lat, 12 z 48 (25%) przeżyło bez inwazyjnej wentylacji. Ze względu na brak informacji dotyczącej czasu obserwacji pacjentów przyjęto konserwatywnie, że czas ten wynosi 5 lat, a więc pokrywa w pełni okres, w którym modelowane jest potencjalnie stosowanie inwazyjnej wentylacji;
- ⊗ wśród chorych leczonych asfotazą alfa w wieku 0-5 lat, 21 z 25 (84%) przeżyło bez inwazyjnej wentylacji, przy czym mediana czasu obserwacji wynosiła 1,8 roku.

Przeżycie bez wentylacji inwazyjnej było modelowane na podstawie wskaźników zawartych w publikacji *Whyte 2014*. Na podstawie informacji, iż 12 z 48 (25%) chorych w historycznej grupie kontrolnej przeżyło bez inwazyjnej wentylacji, określono, że odsetek chorych wymagających inwazyjnej wentylacji, trwającej 12 tygodni, wynosić będzie 6,38% (tj. $-\frac{1}{5, \frac{365,25}{7}, 12} \ln\left(\frac{12}{48}\right)$). Podobnie przyjęto, że odsetek chorych leczonych asfotazą alfa wymagających inwazyjnej wentylacji, trwającej 12 tygodni, wynosić będzie 2,23% (tj. $-\frac{1}{1,8 \frac{365,25}{7}, 12} \ln\left(\frac{21}{25}\right)$), na podstawie informacji, że odsetek chorych w tej grupie, którzy przeżyli bez wentylacji inwazyjnej w okresie 1,8 roku, wynosi 84%.

Przyjęto, że odsetki te odzwierciedlają prawdopodobieństwo, w którym chory stosuje inwazyjną wentylację, w okresie pierwszych 5 lat życia chorego. Wynika stąd, że odsetek ten jest stały, dla danego ramienia leczenia, w tym okresie.

W badaniach klinicznych nie odnaleziono dowodów na stosowanie inwazyjnej wentylacji po ukończeniu 5. roku życia, zatem nie modelowano stosowania inwazyjnej wentylacji wśród pacjentów w wieku ≥ 5 lat.

5.2.3. Prawdopodobieństwa przejść między poziomami ciężkości (stany SL)

Wśród chorych w wieku ≥ 5 lat, prawdopodobieństwa przejść między poziomami ciężkości HPP modelowano przy użyciu danych 6MWT. Nasilenie choroby oceniano na podstawie pokonanej odległości jako iloraz $6MWT_{\text{obserwowanego}}$ i $6MWT_{\text{przewidywanego}}$, przy czym uzyskanie wartości 100% wskazywałoby, że chory przeszedł dystans odpowiadający przeciętnej, zdrowej osobie, w tym samym wieku, wzroście i płci. Do wyznaczenia przewidywanego dystansu użyto formuł opartych na danych 6MWT skorygowanych o wiek (w latach życia), płeć (M – mężczyzna, K – kobieta) i wzrost (w metrach):

$$6MWT_{\text{przewidywane}} (M) = 196,72 + (39,81 \times \text{wiek}) + (1,36 \times \text{wiek}^2) + (132,29 \times \text{wzrost});$$

$$6MWT_{\text{przewidywane}} (K) = 188,61 + (51,50 \times \text{wiek}) + (1,86 \times \text{wiek}^2) + (86,10 \times \text{wzrost}).$$

Poziom ciężkości przypisywano na podstawie wyników procentowych, które przypisywano do konkretnego stanu ciężkości zgodnie z wcześniej opisanymi przedziałami (Tabela 1.).

DANE 6MWT

Wyniki 6MWT były dostępne dla badania ENB-006-09 (dotyczące pacjentów w wieku 5 - 12 lat) i jego rozszerzenie ENB-008-10, a także dla badania ENB-009-10 (dotyczące pacjentów w wieku 13 - 66 lat). Podczas każdej wizyty oceniano pokonaną odległość jako procent przewidywanej odległości, jeśli pacjent ukończył 6MWT i był w wieku poniżej 65 lat.

Analizę wyników dla pacjentów stosujących asfotazę alfa przeprowadzono z wykorzystaniem wszystkich wizyt, podczas których pacjent był aktualnie leczony asfotazą alfa (tj. uwzględniono tylko wizyty po pierwszej wizycie).

Analizę wyników dla pacjentów z BSC przeprowadzono na jedynych dostępnych danych BSC dla wszystkich pacjentów, a więc na wizytach przesiewowych / przed wizytą początkową, na wizytach początkowych dla badań klinicznych oraz na wizytach po wizytach początkowych (dla pacjentów w ENB-009-10 leczonych BSC).

Pacjenci byli włączani do analizy, jeśli mieli co najmniej dwie oceny 6MWT podczas stosowania AA lub BSC. U pacjentów z mniej niż dwoma pomiarami nie byłoby możliwe zaobserwowanie zmiany ciężkości choroby.

Dane 6MWT uzyskano od 53 pacjentów (27 leczonych AA oraz 26 leczonych BSC) i dotyczą one 360 zmian wyników 6MWT, mierzonych pomiędzy kolejnymi wizytami (328 dla leczonych AA oraz 32 dla leczonych BSC). Wyniki dotyczące zmian pomiędzy kolejnymi wizytami oraz pomiędzy pierwszą, a ostatnią wizytą zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Średnia zmiana w wyniku 6MWT_{zaobserwowanym} pomiędzy kolejnymi wizytami w zależności od ramienia leczenia

Parametr	Asfotaza alfa	BSC
Zmiana pomiędzy kolejnymi wizytami (AA: n = 328 / BSC: n = 32)		
W liczbie metrów w pokonanym dystansie, średnia (SD)		
W wyniku 6MWT _{zaobserwowanego} / 6MWT _{przewidywanego} , średnia (SD)		
Zmiana pomiędzy pierwszą i ostatnią wizytą (AA: n = 27 / BSC: n = 26)		
W liczbie metrów w pokonanym dystansie, średnia (SD)		
W wyniku 6MWT _{zaobserwowanego} / 6MWT _{przewidywanego} , średnia (SD)		

Poniższe tabele przedstawiają liczbę obserwowanych przejść między stanami, osobno dla ramienia AA i ramienia BSC, dla kolejnych wizyt. Zielonym kolorem zaznaczono przejścia do łagodniejszego stanu zdrowia, a czerwonym kolorem przejścia do cięższego stanu zdrowia.

Tabela 5.
Obserwowane przejścia między stanami dla kolejnych wizyt w ramieniu asfotazy alfa

Ze stanu	Do stanu				Łącznie
	SL I	SL II	SL III	SL IV	
SL I					
SL II					
SL III					
SL IV					
Łącznie					

Tabela 6.
Obserwowane przejścia między stanami dla kolejnych wizyt w ramieniu BSC

Ze stanu	Do stanu				Łącznie
	SL I	SL II	SL III	SL IV	
SL I					
SL II					
SL III					
SL IV					
Łącznie					

Należy zauważyć, że dominantą w każdym stanie początkowym jest [REDACTED]. W ramieniu BSC [REDACTED], podczas gdy pacjenci w ramieniu AA przechodzili z SL IV do SL III w [REDACTED] przypadków.

MODEL REGRESJI UPORZĄDKOWANEGO PRAWDOPODOBIENSTWA PRZEWIDUJĄCY STAN CIĘŻKOŚCI HPP

Na podstawie charakterystyk 53 pacjentów, biorących udział w badaniach ENB-006-09 / ENB-008-10 oraz ENB-009-10, oraz ich wyników 6MWT utworzono model regresji uporządkowanego prawdopodobieństwa, przewidujący stan ciężkości choroby w danym okresie na podstawie stanu ciężkości w poprzednim okresie i innych zmiennych towarzyszących. Równanie regresji dla modelu określono w sposób przedstawiony poniżej:

$$SL_t = \alpha + \beta_2 SLII_{t-1} + \beta_3 SLIII_{t-1} + \beta_4 SLIV_{t-1} + \gamma D_t + \varepsilon Y_t + \lambda_2 Y_t SLII_{t-1} + \lambda_3 Y_t SLIII_{t-1} + \lambda_4 Y_t SLIV_{t-1} + \delta Tx_t + \omega Y_t Tx_t$$

gdzie znaczenie zmiennych oraz wartość odpowiadającym im współczynników przedstawiono w tabeli poniżej. Wyznaczenie wartości współczynników uzyskano przy użyciu oprogramowania STATA (Stata® Statistics Software – wersja 15).

Tabela 7.
Oszacowane wartości współczynników w równaniu modelu przewidującym wyniki 6MWT

Współczynnik	Zmienna	Znaczenie zmiennej	Oszacowana wartość współczynnika najlepszego dopasowania	SE (niedostawiany)	SE (uwzględniający klastrowość)
α	n/d	Wyraz wolny równania regresji ³			
β_2	SLII _{t-1}	Wskaźnik binarny dotyczący stanu SL II w poprzednim okresie			
β_3	SLIII _{t-1}	Wskaźnik binarny dotyczący stanu SL III w poprzednim okresie			
β_4	SLIV _{t-1}	Wskaźnik binarny dotyczący stanu SL IV w poprzednim okresie			
γ	D _t	Liczba dni między wizytami ⁴			
ϵ	Y _t	Wiek chorego, w latach			
λ_2	Y _t SLII _{t-1}	Interakcja między wiekiem, a występowaniem stanu SL II			
λ_3	Y _t SLIII _{t-1}	Interakcja między wiekiem, a występowaniem stanu SL III			
λ_4	Y _t SLIV _{t-1}	Interakcja między wiekiem, a występowaniem stanu SL IV			
δ	TX _t	Wskaźnik binarny dotyczący leczenia asfotazą alfa			
ω	Y _t TX _t	Interakcja między wiekiem, a rodzajem leczenia ⁵			

Uzyskane współczynniki wykorzystano następnie do wygenerowania znormalizowanych, specyficznych dla wieku prawdopodobieństw przejścia między poziomami ciężkości chorego, w zależności od ramienia leczenia oraz wieku. Poniżej przedstawiono macierze przejścia między stanami, osobno dla leczenia AA oraz BSC, przykładowo w 45 cyklu modelu, gdy chorzy mają 10 lat (9,89 – 10,12 lat).

³ Ze względu na modelowanie 4 stanów (SL I, II, III oraz IV) uzyskano 3 wartości wyrazu wolnego, które rozdzielają wyniki na przedziały, w których kolejne stany cechują się największym prawdopodobieństwem: pierwsza wartość [] dotyczy rozgraniczeniu stanów SL I oraz SL II, druga [] rozgraniczenia stanów SL II oraz SL III, a trzecia [] rozgraniczenia stanów SL III oraz SL IV.

⁴ Współczynnik został uwzględniony tak, aby ustandaryzować przewidywane prawdopodobieństwa przejścia do przedziałów 12-tygodniowych (zgodnie z długością cyklu modelu).

⁵ Uwzględnienie tej zmiennej nie dodało do modelu znaczącej mocy predykcyjnej.

Tabela 8.
Macierz przejścia w ramieniu AA w wieku 10 lat

Ze stanu	Do stanu			
	SL I	SL II	SL III	SL IV
SL I				
SL II				
SL III				
SL IV				

Tabela 9.
Macierz przejścia w ramieniu BSC w wieku 10 lat

Ze stanu	Do stanu			
	SL I	SL II	SL III	SL IV
SL I				
SL II				
SL III				
SL IV				

Warto zwrócić uwagę na to, że w badaniach klinicznych [redacted] (Tabela 6.), natomiast ze względu na konstrukcję modelu regresji uporządkowanego prawdopodobieństwa [redacted]

Warto również zauważyć, że przy szacowaniu równania regresji zmienna SLI_{t-1} była pominiętym odniesieniem do stanu zdrowia, w celu uniknięcia kolinearności. Oznacza to, że wszystkie szacunki współczynników odnoszą się do najłagodniejszego stanu choroby (SL I) w poprzednim okresie. Z tego powodu nie jest uzasadnione testowanie alternatywnych wartości pojedynczych współczynników w równaniu regresji.

Jednakże w pierwszej kolejności równanie regresji obliczane jest bez uwzględnienia wyrazu wolnego, a następnie do uzyskanego wyniku przypisywane są prawdopodobieństwa przejścia do stanów SL I – IV, w zależności od tego wyniku oraz od wartości wyrazu wolnego. Zatem w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym równanie regresji (bez uwzględnienia wyrazu wolnego) pozostaje takie samo, jednak wartości wyrazu wolnego rozgraniczające przedziały największego prawdopodobieństwa są wartościami maksymalnymi lub minimalnymi. Za wartości minimalne przyjęto wartości równe różnicy średniej oraz błędów standardowych, natomiast za wartości maksymalne przyjęto wartości równe sumie średniej

oraz błędu standardowego. Warianty te świadczą o maksymalnej oraz minimalnej progresji choroby.

W analizie wrażliwości testowano również 3 alternatywne warianty progresji choroby w ramieniu BSC.

W pierwszym wariantcie nie modelowano progresji HPP w ramieniu BSC, a rozkład stanów ciężkości choroby był niezmienny w czasie, zgodny z tym opisanym w rozdziale 5.5.1.

W drugim wariantcie również nie modelowano progresji HPP w ramieniu BSC, natomiast wszystkim chorym przypisano stan SL III, który nie zmieniał się do śmierci chorego.

Trzeci wariant jest analogiczny do wariantu poprzedniego, z tą różnicą, że wszystkim chorym przypisano stan SL IV, który nie zmieniał się do śmierci chorego.

5.2.1. Śmiertelność podstawowa

Roczne prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny oszacowano w oparciu o polskie tablice trwania życia [Tablice trwania życia na rok 2021] oraz rozkład płci uwzględniony w modelu (46,7% kobiet). Następnie oszacowano 12-tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu, w oparciu o prawdopodobieństwo roczne. Uzyskane wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo zgonu oszacowane w oparciu o polskie tablice trwania życia

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			12-tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu
	Mężczyźni	Kobiety	Rozkład płci uwzględniony w analizie	
0	0,00417	0,00350	0,00386	0,00089
1	0,00032	0,00020	0,00026	0,00006
2	0,00023	0,00016	0,00020	0,00005
3	0,00018	0,00013	0,00016	0,00004
4	0,00015	0,00011	0,00013	0,00003
5	0,00012	0,00010	0,00011	0,00003
6	0,00010	0,00008	0,00009	0,00002
7	0,00009	0,00008	0,00009	0,00002
8	0,00009	0,00008	0,00009	0,00002
9	0,00009	0,00008	0,00009	0,00002
10	0,00009	0,00008	0,00009	0,00002

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			12-tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu
	Mężczyźni	Kobiety	Rozkład płci uwzględniony w analizie	
11	0,00010	0,00009	0,00010	0,00002
12	0,00012	0,00010	0,00011	0,00003
13	0,00015	0,00012	0,00014	0,00003
14	0,00019	0,00014	0,00017	0,00004
15	0,00025	0,00017	0,00021	0,00005
16	0,00033	0,00020	0,00027	0,00006
17	0,00042	0,00022	0,00033	0,00008
18	0,00053	0,00025	0,00040	0,00009
19	0,00063	0,00026	0,00046	0,00011
20	0,00073	0,00028	0,00052	0,00012
21	0,00081	0,00028	0,00056	0,00013
22	0,00088	0,00029	0,00060	0,00014
23	0,00094	0,00029	0,00064	0,00015
24	0,00099	0,00030	0,00067	0,00015
25	0,00105	0,00031	0,00070	0,00016
26	0,00111	0,00032	0,00074	0,00017
27	0,00118	0,00034	0,00079	0,00018
28	0,00125	0,00036	0,00083	0,00019
29	0,00133	0,00039	0,00089	0,00020
30	0,00142	0,00042	0,00095	0,00022
31	0,00152	0,00046	0,00102	0,00024
32	0,00163	0,00050	0,00110	0,00025
33	0,00176	0,00055	0,00119	0,00027
34	0,00190	0,00059	0,00129	0,00030
35	0,00205	0,00064	0,00139	0,00032
36	0,00222	0,00069	0,00151	0,00035
37	0,00240	0,00075	0,00163	0,00037
38	0,00259	0,00082	0,00176	0,00041
39	0,00280	0,00089	0,00191	0,00044
40	0,00303	0,00099	0,00208	0,00048
41	0,00329	0,00110	0,00227	0,00052
42	0,00358	0,00122	0,00248	0,00057
43	0,00391	0,00136	0,00272	0,00063
44	0,00428	0,00152	0,00299	0,00069
45	0,00468	0,00170	0,00329	0,00076
46	0,00513	0,00189	0,00362	0,00083

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			12-tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu
	Mężczyźni	Kobiety	Rozkład płci uwzględniony w analizie	
47	0,00562	0,00210	0,00398	0,00092
48	0,00617	0,00233	0,00438	0,00101
49	0,00678	0,00257	0,00481	0,00111
50	0,00746	0,00282	0,00529	0,00122
51	0,00821	0,00310	0,00582	0,00134
52	0,00902	0,00340	0,00640	0,00147
53	0,00990	0,00374	0,00702	0,00162
54	0,01084	0,00413	0,00771	0,00178
55	0,01185	0,00457	0,00845	0,00195
56	0,01296	0,00507	0,00928	0,00214
57	0,01418	0,00564	0,01019	0,00235
58	0,01552	0,00628	0,01120	0,00259
59	0,01702	0,00700	0,01234	0,00285
60	0,01868	0,00781	0,01360	0,00315
61	0,02050	0,00871	0,01499	0,00347
62	0,02248	0,00968	0,01650	0,00382
63	0,02465	0,01073	0,01815	0,00420
64	0,02698	0,01185	0,01991	0,00462
65	0,02943	0,01306	0,02179	0,00505
66	0,03197	0,01434	0,02374	0,00551
67	0,03460	0,01573	0,02579	0,00599
68	0,03724	0,01725	0,02790	0,00649
69	0,03996	0,01890	0,03012	0,00701
70	0,04278	0,02072	0,03248	0,00756
71	0,04581	0,02273	0,03503	0,00817
72	0,04910	0,02496	0,03783	0,00883
73	0,05275	0,02743	0,04093	0,00956
74	0,05677	0,03018	0,04435	0,01038
75	0,06123	0,03324	0,04816	0,01129
76	0,06608	0,03664	0,05233	0,01229
77	0,07135	0,04042	0,05691	0,01338
78	0,07707	0,04465	0,06193	0,01460
79	0,08337	0,04949	0,06755	0,01596
80	0,09033	0,05505	0,07385	0,01749
81	0,09817	0,06152	0,08105	0,01925
82	0,10707	0,06908	0,08933	0,02129

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu			12-tygodniowe prawdopodobieństwo zgonu
	Mężczyźni	Kobiety	Rozkład płci uwzględniony w analizie	
83	0,11713	0,07790	0,09881	0,02364
84	0,12822	0,08792	0,10940	0,02629
85	0,14025	0,09913	0,12105	0,02924
86	0,15297	0,11141	0,13356	0,03243
87	0,16613	0,12457	0,14672	0,03583
88	0,17950	0,13840	0,16031	0,03938
89	0,19310	0,15289	0,17432	0,04310
90	0,20692	0,16804	0,18876	0,04697
91	0,22099	0,18381	0,20363	0,05102
92	0,23536	0,20021	0,21894	0,05525
93	0,25003	0,21725	0,23472	0,05967
94	0,26493	0,23480	0,25086	0,06427
95	0,27999	0,25276	0,26727	0,06902
96	0,29514	0,27098	0,28386	0,07391
97	0,31029	0,28931	0,30049	0,07890
98	0,32536	0,30760	0,31707	0,08397
99	0,34029	0,32572	0,33349	0,08908
100	0,35500	0,34350	0,34963	0,09420

Śmiertelność podstawowa została uwzględniona w niniejszej analizie jako prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny, niezależnie od śmiertelności związanej z HPP. Ograniczenie to jest jednak słuszne ze względu na to, że hipofosfatazja dotyczy zgonów w wieku 0 – 4 lata oraz odpowiada za bardzo niewielki odsetek zgonów w populacji ogólnej (porównywalny lub mniejszy niż dokładność liczbowa wartości w polskich tablicach trwania życia [Tablice trwania życia na rok 2021, Tablice przyczyn zgonów 2017 - 2021]). Zatem potencjalne dublowanie zgonu z powodu HPP, ze względu na uwzględnienie go w śmiertelności podstawowej nie powinno mieć wpływu na wynik analizy.

5.3. Jakość życia w modelu Markowa

5.3.1. Jakość życia chorych na HPP

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

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

W przeglądzie systematycznym dotyczącym jakości życia nie odnaleziono badań oceniających jakość życia chorych z HPP w poszczególnych stanach rozważanych w modelu, natomiast dane dotyczące jakości życia chorych odnaleziono w badaniach dotyczących AA [Dahir 2022, Durrough 2020, Rush 2019, Pierpont 2021 oraz Santurtun 2022] nie mogły zostać zmapowane do skali EQ-5D. W związku z powyższym, przeprowadzono badania *de novo* w celu scharakteryzowania pogorszenia jakości życia spowodowanego HPP. W szczególności przeprowadzono dwa nowe badania *Lloyd 2015* [Lloyd 2015] oraz *Lloyd i Acaster 2017* [Lloyd i Acaster 2017] w których uzyskano wartości jakości życia od ekspertów klinicznych zajmujących się HPP [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. W obu przypadkach eksperci zostali poproszeni o opisanie symptomów i komplikacji związanych z modelowanymi stanami zdrowia. Na podstawie tych opisów opracowano tzw. winiety charakteryzujące poszczególne stany, które w następnej kolejności zostały ocenione przy użyciu generycznych miar jakości życia.

W scenariuszu podstawowym wykorzystano wyniki w skali EQ-5D-5L uzyskane z badania *Lloyd 2015*, które zgodnie z wytycznymi NICE zostały zmapowane do EQ-5D-3L przy użyciu zbioru wartości z *Dolan 1997* [Dolan 1997] (zestaw wartości brytyjskich). W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Badanie *Lloyd 2015* wraz ze zbiorem wartości z *Xie 2016* [Xie 2016] (zestaw wartości kanadyjskich) testowano w wariacie alternatywnym, gdzie odzwierciedlono również preferencje kanadyjskie dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem. W kolejnym wariacie

analizy wrażliwości testowano jakości życia w stanach SL I – IV zaczerpnięte z badania *Lloyd i Acaster 2017*, które również zostały zmapowane do EQ-5D-3L przy użyciu zbioru wartości z *Dolan 1997* (zestaw wartości brytyjskich). W tym wariancie, ze względu na brak podanych wartości jakości życia dla chorych z / bez inwazyjnej wentylacji, wartości te pozostały niezmiennie względem wartości wykorzystanych w analizie podstawowej.

W przypadku zgonu (niezależnie od przyczyny zgonu) choremu przypisano zerową jakość życia we wszystkich wariantach analizy.

W poniższej tabeli podsumowano jakości życia w wariancie podstawowym oraz w 2 wariantach testowanych w analizie wrażliwości. Szczegóły dotyczące oszacowania wartości jakości życia chorych przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Tabela 11.
Wartości jakości życia (EQ-5D) w wybranych stanach zdrowia

Stan zdrowia		Lloyd 2015, EQ-5D-5L						Lloyd i Acaster 2017, EQ-5D-3L i -Y								
		Mapowane do EQ-5D-3L, wartości wg Dolan 1997			Wartości według Xie 2016			Wartości według Dolan 1997								
								Wiek 5 - 12			Wiek 13 - 17			Wiek ≥ 18		
		Średnia	N	SE	Średnia	N	SE	Średnia	N	SE	Średnia	N	SE	Średnia	N	SE
< 5 lat	Bez inwazyjnej wentylacji															
	Z inwazyjną wentylacją															
≥ 5 lat	SL I															
	SL II															
	SL III															
	SL IV															

5.3.1. Jakość życia opiekunów osób chorych na HPP

Nie odnaleziono danych dotyczących obniżenia jakości życia opiekuna osoby chorej na HPP. Jednocześnie uważa się, że obniżka ta jest istotna w kontekście wykonywanej analizy. Zgodnie z publikacją *Landfeldt 2016* [Landfeldt 2016] świadczenie opieki nieformalnej wiąże się z poważnymi niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi dla opiekuna, w tym z lękiem i depresją, upośledzeniem funkcji układu odpornościowego i chorobą wieńcową serca, a także izolacją społeczną, deprivacją finansową, a nawet przedwczesną śmiercią, co wykazano w licznych badaniach. W związku z tym przy modelowaniu wpływu leczenia chorych z HPP, która istotnie obciąża opiekuna osoby chorującej, zasadnym jest wzięcie pod uwagę wpływu nasilenia choroby na jakość życia opiekunów.

W publikacji *Landfeldt 2016* opisano wielkość potencjalnego wpływu, jaki HPP w postaci dziecięcej może mieć na opiekunów. Na podstawie badania obserwacyjnego jakości życia 770 opiekunów chorych z DMD (dystrofia mięśniowa Duchenne'a) w Niemczech, Włoszech, Wielkiej Brytanii i USA, oszacowano spadek jakości życia (według skali EQ-5D) opiekunów związanych z różnymi poziomami statusu ambulatoryjnego, stanu fizycznego i stanu psychicznego ich chorych, jak przedstawiono na rysunku poniżej. Stwierdzono, że jakość życia opiekuna jest obniżona w stosunku do populacji ogólnej dobranej pod względem płci i wieku. DMD jest chorobą nerwowo-mięśniową charakteryzującą się postępującym osłabieniem mięśni, zmniejszającą się zdolnością funkcjonalną i poważnymi powikłaniami wielonarządowymi, podobnymi do dziecięcej postaci HPP, a pacjenci w badaniu mieli średni wiek 14 lat.

Rysunek 6.
Obniżki jakości życia dla opiekunów chorych z DMD na podstawie Landfeldt 2016

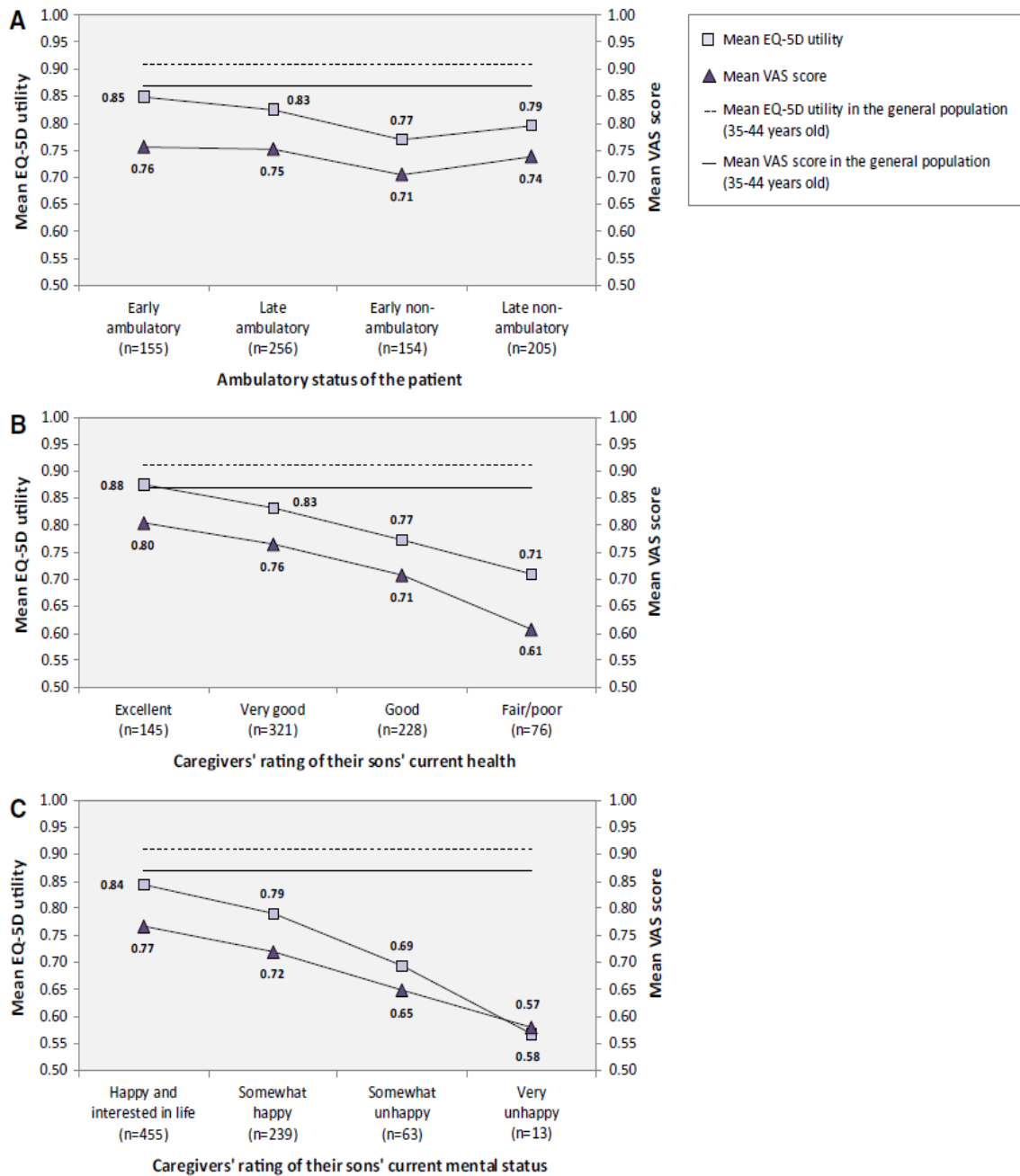


Fig. 2 Caregiver health-related quality of life

W perspektywie społecznej niniejszej analizy uwzględniono opcję modelowania utraty użyteczności opiekuna odpowiadającą trzem klasyfikacjom pacjentów zgodnie danymi przedstawionymi w publikacji Landfeldt 2016:

- Pacjent jest w dostatecznym/złym stanie zdrowia, w porównaniu z doskonałym stanem zdrowia pacjenta: $0,71 - 0,88 = -0,17$ ubytku jakości życia opiekuna;
- Pacjent jest trochę nieszczęśliwy, w porównaniu z byciem szczęśliwym i zainteresowanym życiem: $0,69 - 0,84 = -0,15$ ubytku jakości życia opiekuna;
- Pacjent jest bardzo nieszczęśliwy, w porównaniu z byciem szczęśliwym i zainteresowanym życiem: $0,57 - 0,84 = -0,27$ ubytku jakości życia opiekuna.

W perspektywie społecznej niniejszej analizy uwzględniono obniżenie jakości życia odpowiadający powyższej klasyfikacji, gdy pacjent znajduje się w stanie SL IV lub stanie dotyczącym wieku < 5 lat (niezależnie czy stosuje inwazyjną wentylację czy nie) oraz brak obniżenia jakości życia opiekuna, jeśli pacjent znajduje się w stanie SL I. W stanach SL II i SL III ubytek użyteczności odpowiadający powyższym opisom jest przeskalowany zgodnie z niepełnosprawnością pacjenta w stosunku do niepełnosprawności pacjenta w stanie SL I. Przyjęto, że obniżenie jakości życia jest odczuwane przez jednego opiekuna, aż do osiągnięcia przez pacjenta wieku 60 lat lub do śmierci pacjenta.

W analizie podstawowej przyjęto, iż obniżenie jakości życia związane jest z chorym w stanie SL IV mającym dostateczny/zły stan zdrowia, w porównaniu z doskonałym stanem zdrowia (-0,17). W analizie wrażliwości przetestowano wpływ nieuwzględnienia zmniejszenia jakości życia opiekuna, a także dwie inne klasyfikacje, zaprezentowane powyżej, na podstawie publikacji *Landfeldt 2016*. (pacjent nieco nieszczęśliwy, w porównaniu z byciem szczęśliwym i zainteresowanym życiem: -0,15; pacjent bardzo nieszczęśliwy, w porównaniu z byciem szczęśliwym i zainteresowanym życiem: -0,27).

W perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną, nie uwzględniono jakości życia opiekunów osób chorych na HPP.

5.3.1. Obniżenie jakości życia rodziców chorego w przypadku śmierci chorego w okresie niemowlęcym

W związku z tym, iż istnieje znaczne ryzyko śmierci chorych z HPP w postaci okołoporodowej i niemowlęcej, w analizie wzięto pod uwagę również wpływ śmierci chorego na jakość życia jego rodziców. Zgodnie z publikacją *Song 2010* zarówno matki, jak i ojcowie doświadczają ciągłego spadku użyteczności po śmierci dziecka, obserwowanego przez ponad 35 lat od śmierci dziecka. W badaniu *Song 2010* porównano jakość życia 57 par (114 rodziców), których

dziecko zmarło w okresie niemowlęcym z jakością życia 229 par (458 rodziców), które miały co najmniej jedno biologiczne dziecko z obecnego małżeństwa oraz para nie miała żadnych zmarłych dzieci ani dzieci z niepełnosprawnością rozwojową lub zaburzeniami psychicznymi. W kohorcie rodziców ze zmarłym dzieckiem średni czas od śmierci dziecka w momencie badania wynosił 38,4 lata (SD: 5,4 lata). Średni wiek badanych w obu kohortach był porównywalny (65,7 lat w kohorcie rodziców ze zmarłym dzieckiem oraz 65,9 lat w kohorcie porównawczej). W badaniu przeprowadzono modelowanie wielopoziomowe przewidujące zmianę jakości życia rodziców w przypadku śmierci dziecka w okresie niemowlęcym. Według wszystkich trzech modeli, które opisano w *Song 2010* zmniejszenie jakości życia wynosi 0,04 (SE: 0,02).

W związku z tym w podstawowym wariancie analizy w perspektywie społecznej przyjęto, że w przypadku śmierci dziecka, spowodowanej hipofosfatazją, rodzice doświadczają obniżenia jakości życia wynoszącym 0,04 przez okres 40 lat. Założono również, że obniżka ta ponoszona jest w modelu przez 2 rodziców, co może zawyżać rzeczywistą średnią liczbę żyjących rodziców chorego z HPP. W związku z tym w analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym nie uwzględniano obniżki jakości życia rodziców po śmierci dziecka. W analizie wrażliwości przetestowano również wariant maksymalnej obniżki jakości życia w przypadku śmierci chorego w okresie niemowlęcym. W wariancie tym po śmierci dziecka rodzice doświadczają obniżenia jakości życia wynoszącym 0,06 (tj. 0,04 + SE) przez okres 40 lat.

W perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną, nie uwzględniono jakości życia rodziców osób chorych na HPP.

5.3.1. Jakość życia związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W niniejszej analizie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych. Asfotaza alfa jest ogólnie dobrze tolerowana [Khan 2019]. Zgodnie z publikacją *Khan 2019*, na podstawie doświadczeń kanadyjskich, jak dotąd nie zaobserwowano klinicznie istotnych reakcji immunologicznych, w których pośredniczą przeciwciała przeciwko rekombinowanemu enzymowi. Do częstych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia z łagodnym, miejscowym przemijającym rumieniem, stwardnieniem i świądem. Ból w miejscu wstrzyknięcia zmniejsza się poprzez ogrzanie leku do temperatury pokojowej przed podaniem. Reakcje miejscowe obejmują trwałą lipoatrofię lub lipohipertrofię, a także zmiany koloru skóry. Ryzyko miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia można zmniejszyć,

zmieniając miejsce wstrzyknięcia pomiędzy brzuchem, mięśniem naramiennym i udem (Khan 2019).

Biorąc pod uwagę, iż reakcje alergiczne w miejscu wstrzyknięcia na ogół nie mają znaczenia klinicznego i można im zapobiegać zmieniając miejsce wstrzyknięcia oraz nie są dostępne dane charakteryzujące wpływ zdarzeń niepożądanych na użyteczność, ich wpływ na jakość życia nie był modelowany w analizie kosztów użyteczności.

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, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu około 101-letniego lub około 96-letniego, w przypadku modelowania kohorty, kolejno, w perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP oraz w dziecięcej postaci HPP, jest rozwiązaniem technicznym, zgodnym z modelowaną w modelu krzywą przeżycia całkowitego. Oceniono, że w przypadku kohorty z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej 439 cyklom⁶, w związku z czym przyjęto czas modelowania równy 439 cyklom, co przekłada się na ok 101-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni).

Wobec powyższego przyjęcie 101-letniego (w modelowaniu kohorty z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP) oraz 96-letniego (w modelowaniu kohorty z dziecięcą postacią HPP) horyzontu czasowego, a także testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się uzasadnione.

⁶ Według niniejszego modelu w ramieniu asfotazy alfa przeżycie po tym okresie wyniosło [redacted] zaś w ramieniu komparatora [redacted].

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 w analizie wnioskodawcy, w wariancie podstawowym nie uwzględniono horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego.

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

5.5. Charakterystyka populacji chorych

Wiek, masę ciała, wyjściowy rozkład stanów SL I – IV oraz płeć chorych przyjęto na podstawie badań włączonych do *Analizy klinicznej*.

5.5.1. Masa ciała chorych

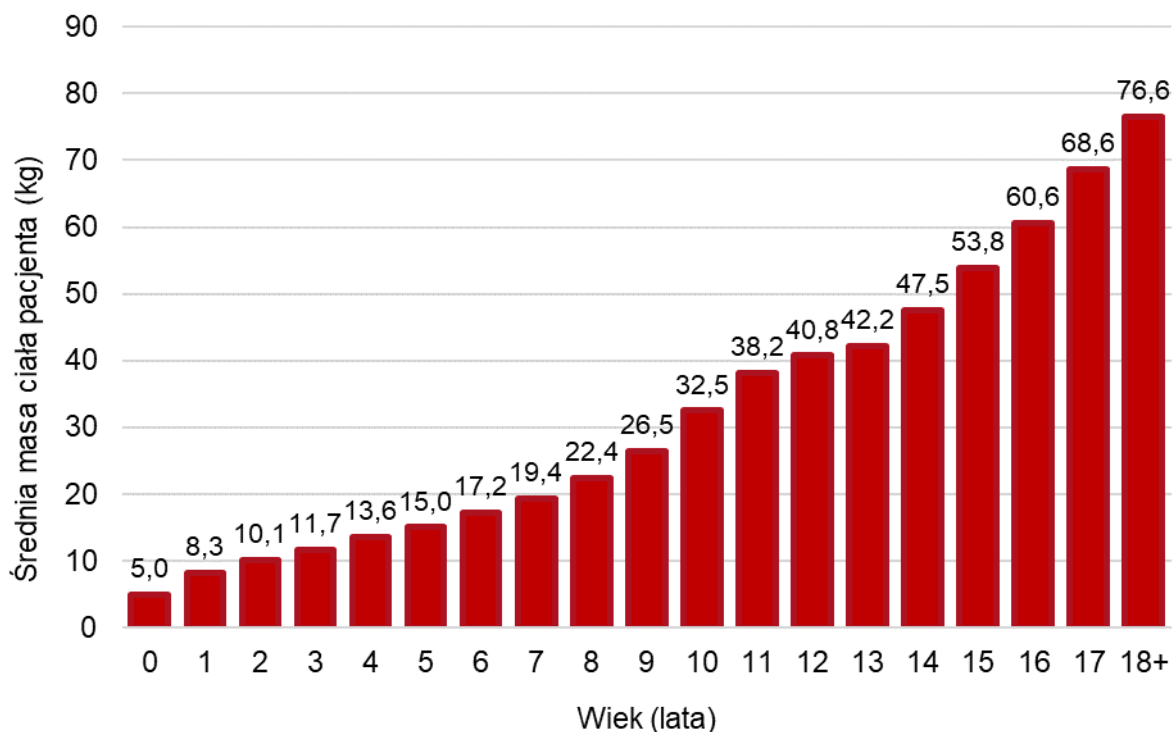
Średnia masa ciała chorych na HPP została oszacowana na podstawie średniej masy ciała pacjentów w różnych punktach czasowych w odnalezionych badaniach klinicznych nad HPP: ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-006-09, ENB-008-10, ENB-009-10, ENB-010-10 i została przedstawiona w poniższej tabeli oraz wykresie.

Tabela 12.
Średnia masa ciała chorych na HPP według wieku

Wiek	Masa ciała (kg)					Liczba pomiarów
	Średnia	SD	SE	Min	Max	
0	5,01	1,57	0,10	1,70	9,45	235
1	8,25	1,24	0,10	5,13	11,40	143
2	10,15	1,89	0,20	5,70	17,10	87
3	11,72	2,24	0,22	6,20	18,30	104
4	13,59	2,68	0,27	0,00	18,50	96
5	15,03	3,57	0,34	4,48	21,60	110
6	17,25	3,54	0,35	5,80	23,40	102
7	19,38	4,89	0,63	7,20	25,90	61
8	22,37	4,73	0,70	12,70	29,50	46
9	26,47	5,48	0,88	14,70	37,10	39
10	32,49	11,25	2,05	16,30	60,40	30
11	38,21	12,35	2,38	17,80	65,80	27
12	40,75	10,68	1,92	19,40	72,80	31
13	42,22	16,33	3,20	19,00	77,20	26
14	47,55	17,95	4,01	19,20	79,60	20
15	53,82	17,93	3,59	21,00	103,00	25
16	60,60	21,22	4,42	23,00	113,10	23
17	68,59 ⁷	21,09	4,50	24,40	115,90	22
≥ 18	76,58	12,49	0,88	24,00	96,70	203

⁷ Średnia masa ciała pacjentów w wieku 17 lat wynosiła 57,2 kg. Jednak, aby zależność średniej masy ciała od wieku była monotoniczna, dla tego wieku przyjęto średnią arytmetyczną masy ciała dla 16 lat i dla 18+ lat.

Rysunek 7.
Średnia masa ciała chorych na HPP według wieku



Średnia masa ciała została wykorzystana w niniejszej analizie do oszacowania średniego dawkowania asfotazy alfa (rozdział 6.1.1.).

5.5.1. Wiek wyjściowy chorych

Wiek wyjściowy modelowany w przypadku podstawowym dla każdej grupy pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Wiek wyjściowy modelowanych grup pacjentów

Grupa chorych	Wiek wyjściowy w modelu	Uzasadnienie
Postać perinatalna i niemowlęca HPP	0,0	W <i>Whyte 2016a</i> podano, że średni wiek zachorowania dla tej postaci HPP wynosi 1 miesiąc, co po zaokrągleniu do wielokrotności długości cyklu (12 tygodni) daje wiek 0,0 lat.
Postać dziecięca HPP	5,0	Zgodnie z <i>Whyte 2016b</i> [<i>Whyte 2016b</i>], wśród pacjentów z HPP z „ciężkim dzieciństwem” (N=37), średni wiek przyjęcia do leczenia wyniósł 4,9 lat (SD = 3,6 lat, SE = 0,6 lat), co zaokrąglono do 5,0 lat.

5.5.1. Wyjściowy rozkład stanów SL I - IV

Wyjściowe rozkłady dotyczące poziomów ciężkości choroby uwzględniono na podstawie danych z badań klinicznych i przedstawiono je w poniższej tabeli. Wyjściowy rozkład według stanów ciężkości nie ma zastosowania w przypadku pacjentów w perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP, ponieważ poziom ciężkości choroby nie jest modelowany dla wieku < 5 lat (rozdział 5.1.2.).

Tabela 14.
Wyjściowy rozkład stanów SL I – IV w modelu

Grupa chorych	Wyjściowy rozkład stanów w modelu				Uzasadnienie
	SL I	SL II	SL III	SL IV	
Postać perinatalna i niemowlęca HPP	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d; nie modelowano poziomu ciężkości dla wieku < 5 lat.
Postać dziecięca HPP	22,2%	27,8%	38,9%	11,1%	Rozkład poziomów ciężkości zaczerpnięto z badań ENB-006-09 oraz ENB-009-10, które dotyczą 18 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie HPP w wieku 0,5-17 lat

W analizie podstawowej założono, że po przekroczeniu przez kohortę wieku 5 lat, chorym przydzielany jest jeden ze stanów SL I – IV, według rozkładu podanego w 2. wierszu powyższej tabeli (Tabela 14.). W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym wszyscy chorzy w wieku 5 lat przechodzą w modelu do stanu SL IV.

5.5.1. Rozkład płci chorych

Z badań klinicznych (ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09 / ENB-008-10, ENB-009-10, ENB-011-10 oraz ALX-HPP-502) wynika, że 46,7% chorych na HPP stanowią kobiety. Podany rozkład płci jest wykorzystywany do ważenia wskaźników śmiertelności podstawowej, w oparciu o polskie tablice trwania życia (rozdział 5.2.1.).

5.6. Przerwanie leczenia

W niniejszej analizie założono, że chorzy stosujący asfotazę alfa są leczeni do śmierci lub do przerwania leczenia.

Szczegółowy opis modelowania zgonu chorego opisano w rozdziale 5.2.1. oraz w rozdziale 5.2.1.

Zgonie z projektem Programu lekowego: *Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa*, przedłużenie leczenia następuje co 6 miesięcy decyzją Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych, na podstawie nadesłanej karty monitorowania terapii, a leczenie w programie trwa do czasu podjęcia decyzji, przez Zespołu Koordynacyjnego ds. Chorób Ultrazadkowych lub lekarza prowadzącego, o wyłączeniu z programu, w oparciu o poniższe kryteria.

1) Dzieci w wieku do 18 lat wyłączone są z programu w przypadku osiągnięcia dwóch z poniższych trzech cech:

- ⊗ po 6 miesiącach leczenia zahamowanie tempa wzrastania,
- ⊗ brak poprawy lub nieosiągnięcie oczekiwanego efektu dla testu sześciominutowego marszu (6MWT), zdefiniowane jako poprawa o ≤ 25 m lub o $\leq 10\%$ w porównaniu z wynikami testu przed leczeniem (w przypadku chorych chodzących),
- ⊗ konieczność korzystania ze wspomaganej wentylacji płuc po co najmniej 12 miesiącach leczenia (dotyczy chorych, którzy przed włączeniem do leczenia nie wymagali wspomaganie oddychania),
- ⊗ konieczność korzystania ze wspomaganej wentylacji płuc po co najmniej 24 miesiącach leczenia (dotyczy chorych, którzy przed włączeniem do leczenia wymagali wspomaganie oddychania).

2) Dorośli w wieku 18 lat i starsi muszą spełnić jedno z trzech poniższych kryteriów braku odpowiedzi przed przerwaniem leczenia (ukończenie przez pacjenta 18 lat nie stanowi kryterium zakończenia udziału w programie):

- ⊗ brak poprawy lub nieosiągnięcie oczekiwanego efektu dla testu sześciominutowego marszu (6MWT), zdefiniowane jako poprawa o ≤ 25 m lub o $\leq 10\%$ w porównaniu z wynikami testu przed leczeniem (w przypadku chorych chodzących),
- ⊗ powtarzające się złamania niskoenergetyczne przez okres trzech lat od rozpoczęcia leczenia,
- ⊗ brak zmniejszenia bólu zdefiniowany jako nieosiągnięcie znaczącej redukcji bólu (niezmieniona częstość podawania leków przeciwbólowych) lub brak poprawy jakości życia w ocenie Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego.

Ponadto, ciąża i karmienie piersią oraz nieprowadzenie skutecznej antykoncepcji przez kobiety w okresie rozrodczym są wskazaniem do przerwania leczenia asfotazą alfa.

Zespół podejmuje decyzję o wyłączeniu z programu również, gdy:

- ⊗ wystąpią choroby lub stany, które w opinii Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia,
- ⊗ wystąpią działania niepożądane uniemożliwiające kontynuację leczenia zgodnie z decyzją Zespołu Koordynacyjnego lub lekarza prowadzącego,
- ⊗ pacjent nie toleruje leczenia asfotazą alfa, w tym rozwija ciężkie reakcje nadwrażliwości na lek, określone w *ChPL Strensiq®*,
- ⊗ wystąpi zagrażająca życiu albo nieakceptowalna toksyczność pomimo zastosowania adekwatnego postępowania,
- ⊗ nie nastąpi prowadzenie skutecznej formy antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym,
- ⊗ nastąpi okres ciąży i karmienia piersią lub
- ⊗ brakuje współpracy lub gdy zaleceń lekarskie są nieprzestrzegane ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.

Powyższe cechy nie mogły być w pełni uchwycone w modelu, w którym stanami zdrowia są poziomy ciężkości od SL I do SL IV, przypisane do chorych w oparciu o ich wynik 6MWT jako procent wartości przewidywanej. Warto zauważyć, że wśród najmłodszych chorych nie będzie możliwe przeprowadzenie testu 6MWT, ponieważ wymagałoby to od chorego umiejętności chodzenia. Zatem założono, że wśród chorych w postaci perinatalnej i niemowlęcej o efektach poprawy w teście 6MWT mógłby decydować nie wynik przed leczeniem (nieosiągalny), lecz pierwszy zarejestrowany wynik chorego.

W badaniach klinicznych ENB-011-10 / ENB-002-08 / ENB-003-08 (Whyte 2016a) nie zaobserwowano przypadków, w których chory początkowo nie wymagał, natomiast po 12, 18, 24, ... lub 54 miesiącach wymagał inwazyjnej wentylacji. Zatem nie uwzględniano możliwości dyskontynuacji z powyższej przyczyny w modelu ekonomicznym (trzecie kryterium dyskontynuacji w przypadku dzieci do 18 roku życia [Program lekowy]).

W oparciu o zapisy *Programu lekowego* założono, że jeśli chory po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nadal wymaga stosowania inwazyjnej wentylacji, zostaje on wyłączony z *Programu lekowego* i przerywa leczenie asfotazą alfa. Ze względu na nieuwzględnianie

w modelu stosowania inwazyjnej wentylacji przez chorych w dziecięcej postaci HPP, powyższe założenie ma wpływ jedynie na chorych w perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP.

Założono również, że chory zostaje wyłączony z *Programu lekowego* i przerywa leczenie asfotazą alfa, jeśli po 6 miesiącach od przypisania mu stanu SL (w wieku 5,5 lat, zarówno w przypadku perinatalnej i niemowlęcej jak i dziecięcej postaci HPP), a następnie co 6 miesięcy⁸, nadal znajduje się w stanie SL III lub SL IV. Założono, że w przypadku przerwania leczenia nie ma możliwości powrócenia do terapii asfotazą alfa, nawet jeżeli polepszyłby się stan chorego (do stanu SL I lub SL II).

W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku chorych wyłączonych z *Programu lekowego* koszty oraz efekty zdrowotne modelowane są tak jak dla chorych w ramieniu BSC. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym w przypadku tych chorych jedynie koszty modelowane są tak jak dla chorych w ramieniu BSC, natomiast efekty zdrowotne pozostają równe efektom dla ostatniej obserwacji przed przerwaniem.

W analizie wrażliwości testowano również 2 alternatywne warianty:

- ⊗ w pierwszym wariantcie nie uwzględniono przerywania leczenia asfotazą alfa ze względu na stosowanie inwazyjnej wentylacji po 2. latach leczenia (w wieku 2. lat);
- ⊗ w drugim wariantcie nie uwzględniono przerywania leczenia asfotazą alfa ze względu na znajdowanie się w stanie SL III lub SL IV po 6 miesiącach od przypisania choremu stanu SL (w wieku 5,5 lat), ani po każdej kolejnej wielokrotności 6 miesięcy.

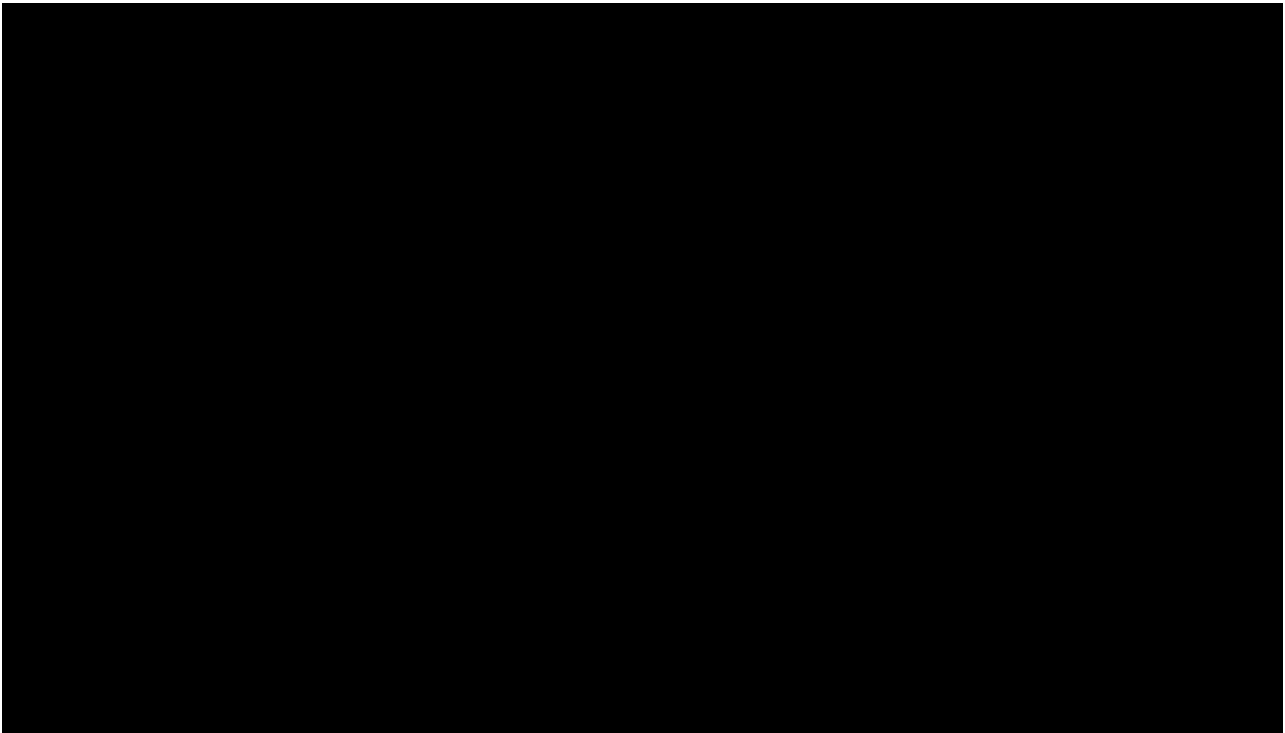
5.7. Przebiegi Markowa

Przebiegi Markowa odzwierciedlają rozkład stanów zdrowia w horyzoncie czasowym analizy. W każdym punkcie czasowym odsetki we wszystkich stanach zdrowia sumują się do 100%. Przebiegi dotyczące analizy podstawowej zaprezentowano, w perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP oraz dziecięcej postaci HPP, osobno dla ramienia asfotazy alfa oraz dla ramienia BSC.

⁸ przedłużenie leczenia następuje cyklicznie co 6 miesięcy

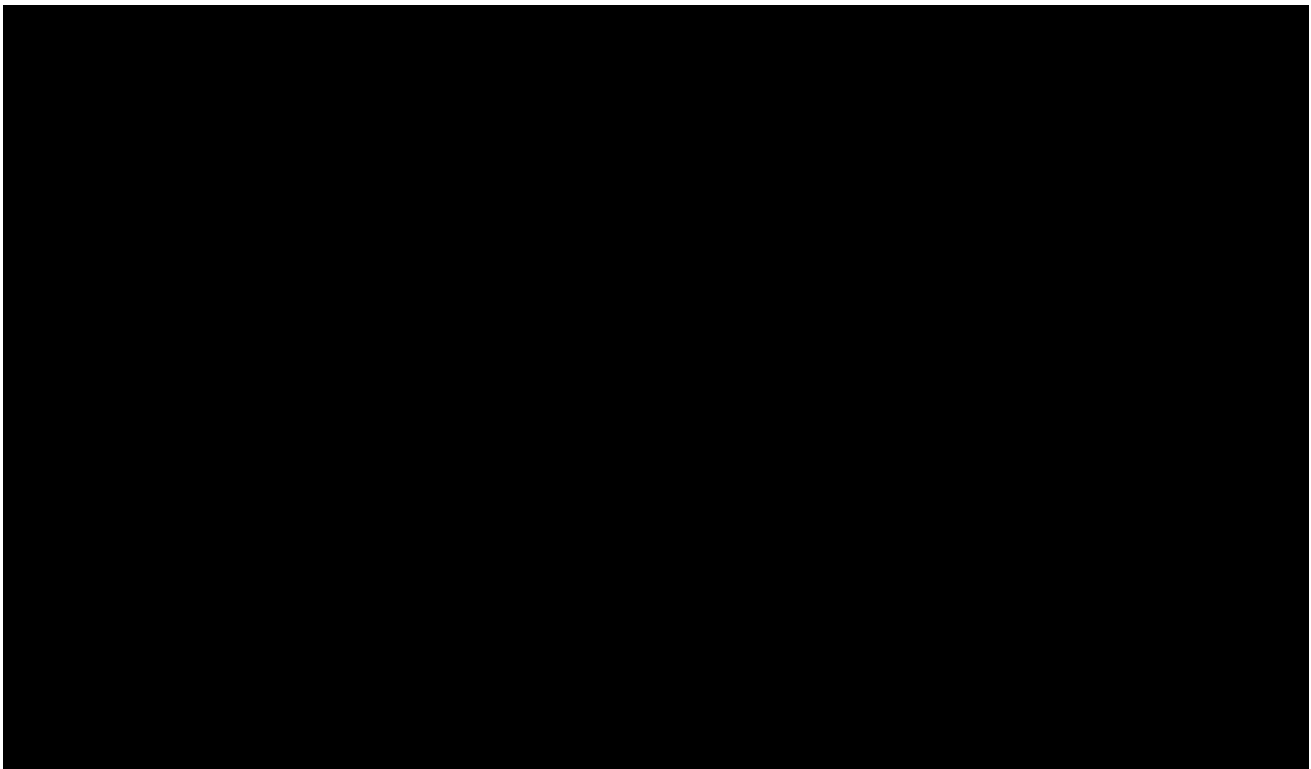
Rysunek 8.

Przebieg Markowa dla asfotazy alfa - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej

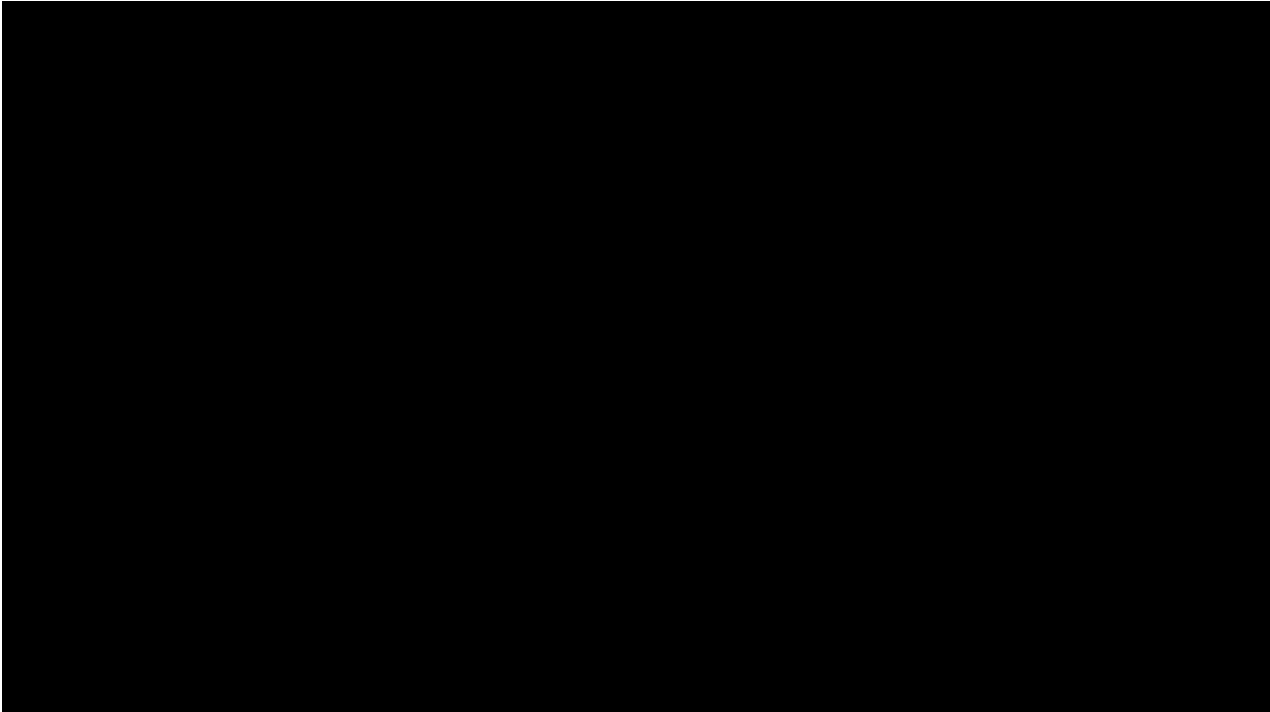


Rysunek 9.

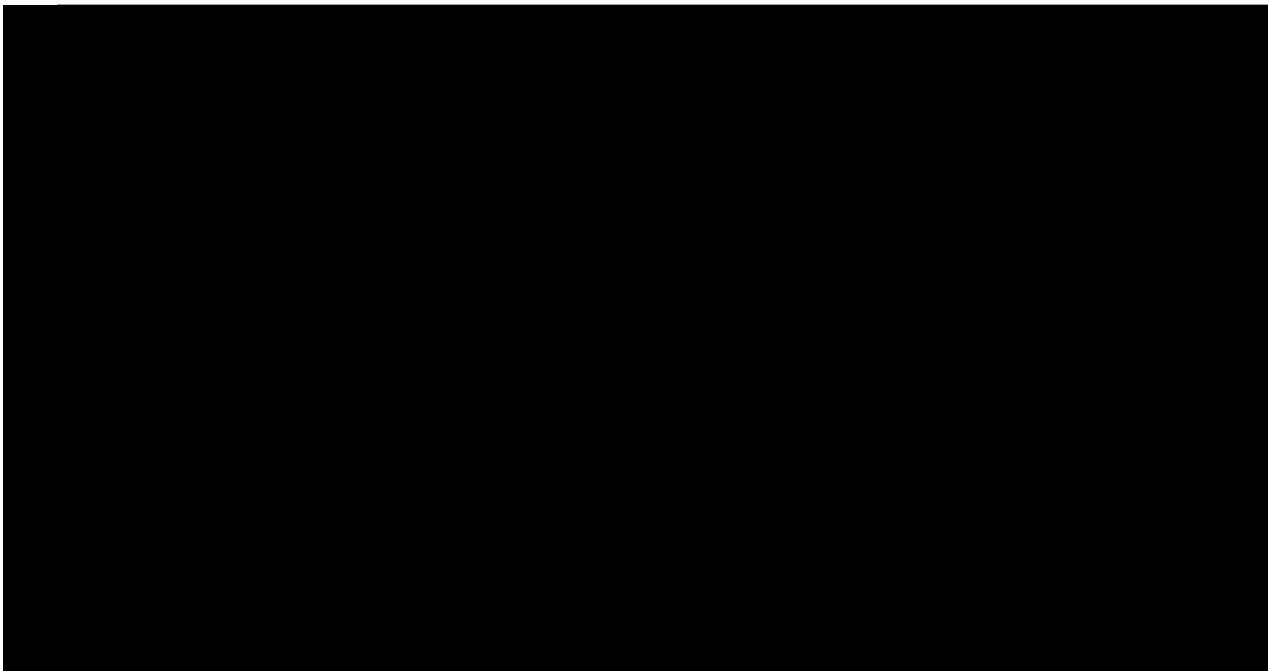
Przebieg Markowa dla BSC - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej



Rysunek 10.
Przebieg Markowa dla asfotazy alfa - HPP w postaci dziecięcej



Rysunek 11.
Przebieg Markowa dla BSC - HPP w postaci dziecięcej



Warto zwrócić uwagę na to, że pacjenci leczeni asfotazą alfa doświadczają [redacted]
[redacted], podczas gdy

pacjenci leczenia BSC, jeśli przeżyli ponad 5 lat, doświadczają

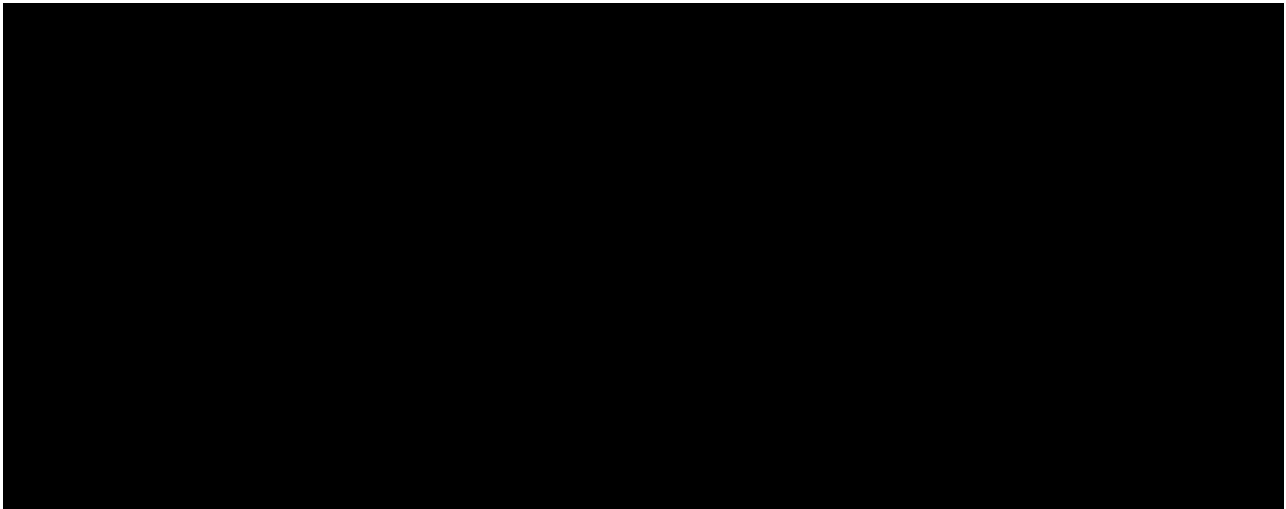
.

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

Na poniższych wykresach zaprezentowano przeżycie całkowite dotyczące chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP oraz dziecięcą postacią HPP. Warto zauważyć, że w dziecięcej postaci HPP (wiek wyjściowy 5 lat) przeżycie całkowite nie różni się między kohortami AA i BSC, ze względu na to, że przeżycie chorych na HPP w wieku ≥ 5 lat nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w *Analizie klinicznej*.

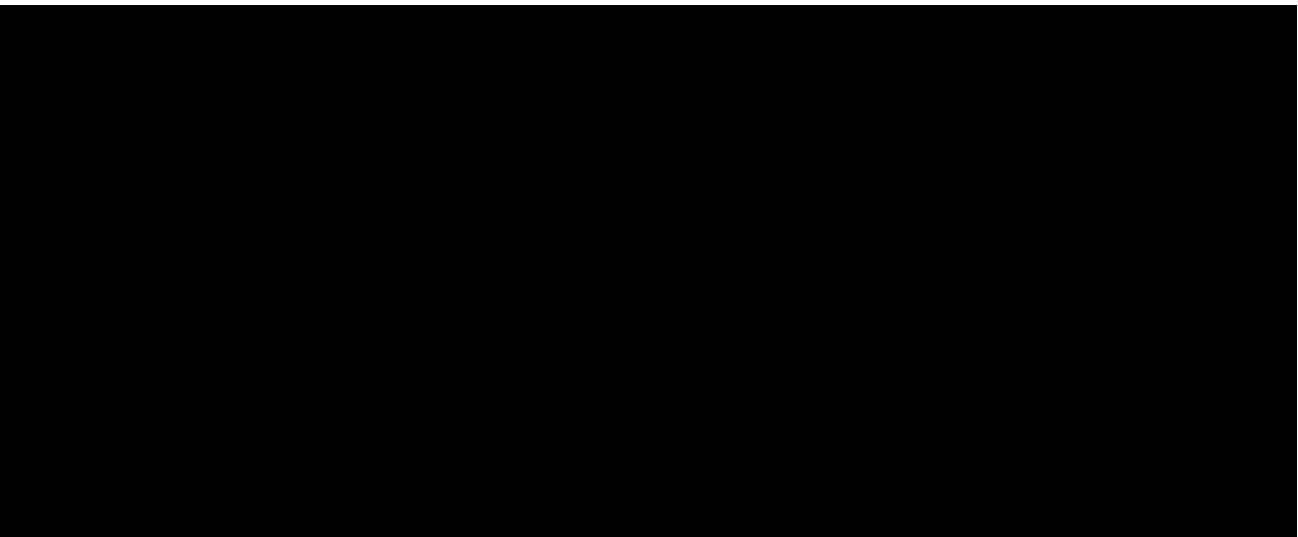
Rysunek 12.

Przeżycie całkowite w niemowlęcej i perinatalnej postaci HPP



Rysunek 13.

Przeżycie całkowite w dziecięcej postaci HPP



5.8. 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 *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy społecznej, z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty kwalifikacji chorych do *Programu lekowego*;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w *Programie lekowym*.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich tj. koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 15.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 15.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

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

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Strensiq®*, *Danych dostarczonych przez Wnioskodawcę*, publikacji *Lloyd 2017*, dokumentu *NFZ 2007* oraz na podstawie przyjętych założeń.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe*, *Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*] oraz opracowanie *AOTMiT nr WT.541.12.2020* [AOTMiT Opracowanie nr WT.541.12.2020].

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

ASFOTAZA ALFA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Strensiq®* określono, że dawkowanie asfotazy alfa zwiększa się wraz masą ciała chorego. W długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby

maksymalne zalecane dawkowanie AA wynosi 6 mg/kg m.c./tydzień i powinno być podawane podskórnym w dawce:

- ⊕ 2 mg/kg masy ciała trzy razy w tygodniu lub
- ⊕ 1 mg/kg masy ciała sześć razy w tygodniu.

Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Strensiq® będzie dostępny w 4 różnych dawkach asfotazy alfa na fiolkę: 18 mg, 28 mg, 40 mg oraz 80 mg.

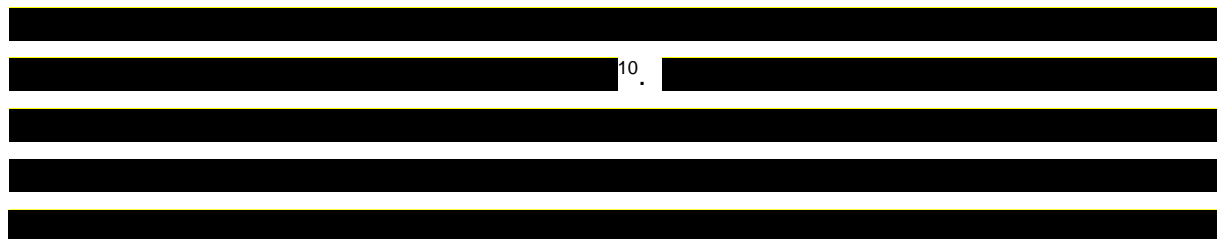
W celu wyznaczenia schematu dawkowania, który będzie najlepiej dopasowany do zapotrzebowania chorego, uwzględniono różne zaokrąglenia tygodniowej wartości zapotrzebowania na lek. Na podstawie tygodniowej dawki leku spośród prezentacji leku (rozdział 6.1.2.) wybrano odpowiednią liczbę fiolek na aplikację oraz liczbę aplikacji leku w tygodniu. Z uwagi na różne dawki AA na fiolkę oraz możliwość aplikowania leku 3 lub 6 razy w tygodniu, możliwe jest znaczne zminimalizowanie różnicy między wykorzystaną dawką leku przy aplikacji, a dawką zalecaną przez *ChPL Strensiq®*.

W analizie podstawowej przyjęto, że tygodniowe dawkowanie leku jest równe dawkowaniu zalecanemu zaokrąglonemu w dół do najbliższej dostępnej dawki⁹.

Objaśniając to na przykładzie, chorzy o masie ciała w przedziale od 19,0 do 20,0 kg wymagają stosowania od 114,0 mg ($6 \frac{mg}{kg} \times 19,0 kg$) do 120,0 mg ($6 \frac{mg}{kg} \times 20,0 kg$) asfotazy alfa tygodniowo. W przypadku aplikacji AA 3 razy w tygodniu dawka pojedynczej aplikacji powinna wynosić od 38,0 mg do 40,0 mg, natomiast w przypadku aplikacji 6 razy w tygodniu od 19,0 mg do 20,0 mg. Zgodnie z metodyką zaokrąglania w dół, najbliższa wartość, mniejsza lub równa 38,0 mg, którą można uzyskać łącząc fiołki o dawkach 18 mg, 28 mg, 40 mg i 80 mg, wynosi 36,0 mg (2x 18mg). W tym przypadku parzysta liczba fiolek oznacza, że dawkę tygodniową można rozłożyć na 6 dawek o mocy 18,0 mg, zamiast na 3 dawki o mocy 36,0 mg.

⁹ do najbliższej wartości, którą można uzyskać przyjmując odpowiednią liczbę fiolek o różnej dawce.

Zatem stosowanie 1 fiołki 18 mg, aplikowanej 6 razy w tygodniu, modelowano w przypadku chorych o masie ciała 19,0 do 20,0 kg.



Opisany schemat dawkowania został przedstawiony poniżej.

Tabela 16.
Schemat dawkowania asfotazy alfa w oparciu o masę ciała uwzględniony w analizie podstawowej

Zakres masy ciała (kg)	Fiołki na aplikację	Aplikacji tygodniowo	Dawka tygodniowa (mg)
< 14	1x 18mg	3	54
14-18	1x 28mg	3	84
18-20	1x 18mg	6	108
20-23	1x 40mg	3	120
23-28	1x 18mg 1x 28mg	3	138
28-29	1x 28mg	6	168
29-34	1x 18mg 1x 40mg	3	174
34-36	1x 28mg 1x 40mg	3	204
36-40	2x 18mg	6	216
40-49	1x 80mg	3	240
49-54	1x 18mg 1x 80mg	3	294
54-56	1x 28mg 1x 80mg	3	324
56-58	2x 28mg	6	336
58-60	1x 18mg 1x 40mg	6	348
60-68	1x 40mg 1x 80mg	3	360
68-80	1x 28mg 1x 40mg	6	408
≥ 80	1x 80mg	6	480

¹⁰ W przypadku chorych o masie ciała < 9 kg nie można zaokrąglić w dół zalecanej dawki ze względu na to, że najmniejsza dawka leku możliwa do uzyskania, aplikowana 3 razy w tygodniu, wynosi 18 mg. i odpowiada masie ciała 9 kg. Zatem w przypadku chorych o masie ciała <9kg występuje marnowanie produktu (*wastage*).

W analizie wrażliwości testowano zaokrąglenia tygodniowego zapotrzebowanie leku na kilogram masy ciała pacjenta:

- ⊗ w górę do najbliższej dostępnej dawki oraz
- ⊗ do najbliższej dostępnej dawki,

czyli warianty, które uwzględniają *wastage*. Dokładną tabelę z uwzględnionym dawkowaniem w tych wariantach można znaleźć w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Dzielenie fiołki leku przez więcej niż 1 pacjenta, chociaż bardzo mało prawdopodobne ze względu na rzadkość występowania choroby, może potencjalnie być opcją w dużym ośrodku leczenia. Jednakże, w niniejszej analizie nie uwzględniano takiego wariantu.

6.1.2. Ceny leków

ASFOTAZA ALFA

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej. Lek Strensiq® dostępny będzie w postaci 4 prezentacji:

- ⊗ 18mg/0,45ml, 12 fiołek,
- ⊗ 28mg/0,7ml, 12 fiołek,
- ⊗ 40mg/1ml, 12 fiołek oraz
- ⊗ 80mg/0,8ml, 12 fiołek.

Przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie prezentacja Strensiq® 18mg/0,45ml, 12 fiołek. Ze względu na [REDACTED]

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

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 17.
Ceny prezentacji leku uwzględnione w analizie

Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)
Strensiq® 18mg/0,45ml, 12 fiol.				
Strensiq® 28mg/0,7ml, 12 fiol.				
Strensiq® 40mg/1ml, 12 fiol.				
Strensiq® 80mg/0,8ml, 12 fiol.				

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o masę ciała, związaną z wiekiem, chorego oraz ceny leków wyznaczono koszt jednostkowy AA w cyklu leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Średni koszt stosowania asfotazy alfa w cyklu uwzględnionym w modelu, w podziale na określoną masę chorego

Wiek	Masa ciała (kg)	Rodzaje fiolek AA na aplikację	Aplikacji w tyg.	Koszt fiolek na aplikację (PLN)	Roczny koszt AA (PLN)	Cykliczny koszt AA (PLN)
0	5,01	1x 18mg	3			
1	8,25	1x 18mg	3			
2	10,15	1x 18mg	3			
3	11,72	1x 18mg	3			
4	13,59	1x 18mg	3			
5	15,03	1x 28mg	3			
6	17,25	1x 28mg	3			
7	19,38	1x 18mg	6			
8	22,37	1x 40mg	3			
9	26,47	1x 18mg 1x 28mg	3			
10	32,49	1x 18mg 1x 40mg	3			
11	38,21	2x 18mg	6			
12	40,75	1x 80mg	3			
13	42,22	1x 80mg	3			
14	47,55	1x 80mg	3			
15	53,82	1x 18mg 1x 80mg	3			
16	60,60	1x 40mg 1x 80mg	3			
17	68,59	1x 28mg 1x 40mg	6			
≥ 18	76,58	1x 28mg 1x 40mg	6			

6.2. Koszty przepisania i podania leków

Asfotaza alfa podawana jest choremu w postaci infuzji podskórnej przez odpowiednio przeszkolony personel medyczny (*ChPL Strensiq*®). Jednakże założono, że po odpowiednim przeszkoleniu, infuzja może być wykonana przez chorego lub opiekuna chorego w warunkach domowych, zgodnie z zapisami *ChPL Strensiq*®.

Przyjęto, że przeszkolenia chorego lub opiekuna chorego może zostać rozliczone jednorazowo w ramach dodatkowej wizyty u lekarza prowadzącego (*W12 Świadczenie specjalistycznego 2-go typu* [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]), której koszt oceniono na 75,00 PLN.

W analizie wrażliwości, na podstawie pisma Prezesa NFZ w sprawie iniekcji dożylnych i domięśniowych antybiotyków u niemowląt do trzeciego miesiąca życia w miejscu zamieszkania oraz *ChPL Strensiq*®, testowano wariant, w którym w pierwszych 3 miesiącach życia lek będzie podawany w warunkach szpitalnych, co 3 dni (50% chorych) lub co 6 dni (50% chorych) [ChPL Strensiq, NFZ 2007]. Jednorazowy koszt podania przyjęto w tym wariantcie jako 17,00 PLN (PPW1 Świadczenie pielęgniarstwa lub położnej 1 [Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna]). Alternatywnie, testowano również wariant, w którym przyjęto brak kosztów podania leku *Strensiq*®.

Założono natomiast, iż przepisanie leków może odbywać się w ramach co sześciomiesięcznych wizyt kontrolnych [Program lekowy], zatem dodatkowa wycena dotycząca przypisania leków nie została uwzględniona w niniejszej analizie.

6.3. Inne bezpośrednie koszty medyczne (leczenie wspomagające)

6.3.1. Zużycie zasobów medycznych

Duże rozbieżności w objawach i ich intensywności wymagają zróżnicowanych świadczeń w zależności od wieku i stopnia zaawansowania choroby. W wyniku przeszukiwania baz medycznych nie odnaleziono danych, zawierających częstość udzielanych świadczeń z uwzględnieniem objawów i komplikacji pacjentów z HPP. W związku z tym na potrzeby oszacowania kosztów wykorzystano częstości występowania komplikacji zaobserwowane przez ekspertów klinicznych w publikacji *Lloyd 2017*.

Tabela 19.
Częstość występowania objawów i komplikacji z uwzględnieniem stanu zdrowia według Lloyd 2017

Obszar objawów i komplikacji	Wiek 5 - 17				Wiek ≥ 18			
	Poziom nasilenia HPP							
	SL I	SL II	SL III	SL IV	SL I	SL II	SL III	SL IV
Funkcje oddechowe								
Złamania								
Komplikacje stomatologiczne								
Funkcje motoryczne								
Ból								

1 - niska szansa wystąpienia, 2 - umiarkowana szansa wystąpienia, 3 - wysoka szansa wystąpienia, 4 - bardzo wysoka szansa wystąpienia

W celu określenia świadczeń udzielanych przy poszczególnych objawach i komplikacjach wzięto pod uwagę zróżnicowane badania. W szczególności, dane dotyczące funkcji oddechowych; złamań; komplikacji stomatologicznych, funkcji motorycznych oraz bólu pochodzą z badań naturalnego przebiegu choroby (ENB-011-10, ALX-HPP-502 i ALX-HPP-502s) oraz europejskiego badania pacjentów opisanego w publikacji *Lloyd 2015*.

Tabela 20.
Świadczenia uwzględnione w analizie kosztów

Objawy/komplikacje	Świadczenie
Problemy oddechowe	Wentylacja oddechowa
	Przewlekła wentylacja w oddziale
	Konsultacja związana z funkcjami oddechowymi
Funkcje motoryczne (poruszanie się, siła, zwinność)	Konsultacja fizjoterapeutyczna
Ból	Konsultacja w zakresie leczenia bólu
Złamania	Operacja ortopedyczna
	Konsultacja ortopedyczna
Stomatologiczne	Hospitalizacja związana z komplikacjami stomatologicznymi
	Konsultacja stomatologiczna
Opieka ogólna	Konsultacja z pediatrą/lekarzem POZ

Przyjęto następujące założenia w szacowaniu częstości stosowania świadczeń przez chorych na HPP:

- ⊕ chorzy stosujący inwazyjną wentylację będą w ciągu 12-tygodniowego cyklu jeden tydzień przebywać na OIOM-ie, a pozostałe 11 tygodni spędzą w oddziale. W ramach

inwazyjnej wentylacji uwzględniono również 7 konsultacji związanej z funkcjami oddechowymi, jedną na każdy dzień przebywania na OIOM-ie. W analizie wrażliwości testowano wariant minimalny, w którym chorzy stosujący inwazyjną wentylację nie będą przebywać na OIOM-ie (12 tygodni w cyklu spędzą w oddziale) oraz wariant maksymalny, w którym chorzy stosujący inwazyjną wentylację będą w ciągu cyklu dwa tygodnie przebywać na OIOM-ie, a pozostałe 10 tygodni spędzą w oddziale;

- ⊗ konsultacja związana z funkcjami oddechowymi (u pulmonologa) jest przeprowadzana:
 - ⊗ u chorych w wieku < 5 lat niestosujący inwazyjnej wentylacji [REDACTED],
 - ⊗ u chorych w wieku 5 - 17 lat w stanie SL IV [REDACTED],
 - ⊗ chorzy w wieku powyżej 18 lat [REDACTED].

Założenia te uwzględniono na podstawie publikacji *Lloyd 2017*, według której [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- ⊗ chorzy w wieku poniżej 5 lat, którzy nie są objęci stałą opieką w warunkach szpitalnych, wymagają połowy wykorzystania zasobów medycznych w porównaniu z chorym w wieku 5 - 17 lat w najcięższym stanie (SL IV). Założenie to zostało przyjęte ze względu na brak danych na temat częstości konsultacji, operacji ortopedycznych oraz hospitalizacji związanych z komplikacjami stomatologicznymi u chorych w wieku < 5 lat;
- ⊗ chorzy w wieku ≥ 5 lat w najcięższym stanie (SL IV) wymagają konsultacji fizjoterapeutycznej oraz konsultacji w zakresie leczenia bólu raz na 4 tygodnie;
- ⊗ chorzy wymagają konsultacji ortopedycznej:
 - ⊗ [REDACTED], w przypadku chorych w wieku ≥ 18 lat w najcięższym stanie (SL IV),
 - ⊗ [REDACTED], w przypadku chorych w wieku 5 – 17 lat, na podstawie *Lloyd 2017*;
- ⊗ chorzy wymagają operacji ortopedycznej:
 - ⊗ [REDACTED], w przypadku chorych w wieku ≥ 18 lat w najcięższym stanie (SL IV),
 - ⊗ [REDACTED], w przypadku chorych w wieku 5 – 17 lat, na podstawie *Lloyd 2017*;
- ⊗ chorzy w wieku ≥ 5 lat w najcięższym stanie (SL IV) wymagają hospitalizacji związanej z komplikacjami stomatologicznymi średnio raz na 24 cykle (288 tygodni ≈ 6 lat);
- ⊗ chorzy wymagają konsultacji z pediatrą/lekarzem POZ:

-
- ⊗ raz na 6 tygodni, w przypadku chorych poniżej 5 roku życia, którzy nie są objęci stałą opieką w warunkach szpitalnych,
 - ⊗ raz na 2 tygodnie, w przypadku chorych w wieku 5 - 17 lat w najcięższym stanie (SL IV),
 - ⊗ raz na 4 tygodnie, w przypadku chorych w wieku ≥ 18 lat w najcięższym stanie (SL IV);
 - ⊗ częstości w stanach SL I – III są przeskalowane (liniowo) względem częstości w stanie SL IV, zgodnie z wartościami w tabeli częstości występowania objawów (Tabela 19.).

Dla każdego świadczenia zidentyfikowanego jako charakterystycznego w HPP przyjęto częstości występowania w 12-tygodniowym cyklu z uwzględnieniem wieku i poziomu dotkliwości choroby. Częstości te przedstawiono w poniższej tabeli.

6.3.2. Koszty jednostkowe zasobów

Na podstawie danych z Zarządzeń Prezesa NFZ oraz danych z opracowania AOTMiT nr WT.541.12.2020 zidentyfikowano jednostkowe koszty świadczeń. W poniższej tabeli przedstawiono koszty jednostkowe modelowanych świadczeń uwzględnione w analizie podstawowej w ramach leczenia wspomagającego.

Tabela 22.
Koszty jednostkowe modelowanych świadczeń uwzględnione w analizie podstawowej

Typ świadczenia	Świadczenie	Koszt (PLN)	Komentarz	Źródło
Szpitalne	Hospitalizacja z wentylacją oddechową	4 321,14	Przyjęto za równy dziennemu kosztowi zajętego łóżka na OIOM	AOTMiT Opracowanie nr WT.541.12.2020
Szpitalne	Przewlekła wentylacja w oddziale	337,00	Koszt za osobodzień. Kod: 5.52.01.0000243	Zarządzenie leczenie szpitalne
Szpitalne	Operacja ortopedyczna	4 135,00	Przyjęto koszt średniego zabiegu na kończynie dolnej. Kod: 5.51.01.0008033	Zarządzenie leczenie szpitalne
Szpitalne	Hospitalizacja w związku z komplikacjami stomatologicznymi	4 351,18	Średni koszt hospitalizacji związanej z komplikacjami stomatologicznymi, w zarządzeniu leczenie szpitalne, ważony liczbą hospitalizacji w 2020 roku	Zarządzenie leczenie szpitalne
Ambulatoryjne	Konsultacja związana z funkcjami oddechowymi	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Ambulatoryjne	Konsultacja fizjoterapeutyczna	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Ambulatoryjne	Konsultacja w zakresie leczenia bólu	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Ambulatoryjne	Konsultacja ortopedyczna	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Ambulatoryjne	Konsultacja z pediatrą/ lekarzem POZ	75,00	Przyjęto koszt W12 świadczenia specjalistycznego 2-go typu	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Koszt hospitalizacji w związku z komplikacjami stomatologicznymi został oszacowany na podstawie średniego kosztu hospitalizacji, dotyczącej komplikacji stomatologicznych w Zarządzeniu leczenie szpitalne, ważonego liczbą tych hospitalizacji w 2020 roku [Statystyki

NFZ]. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące tych hospitalizacji. Przyjęto koszt punktu równy 1,00 PLN.

Tabela 23.

Oszacowanie kosztu hospitalizacji związanej z komplikacjami stomatologicznymi w oparciu o hospitalizacje z Zarządzenia leczenie szpitalne

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacja planowa	Liczba hospitalizacji (2020)
C11 Kompleksowe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani	5.51.01.0003011	n/d	12 990,00	11 951,00	5 072
C12 Duże zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani	5.51.01.0003012	n/d	2 835,00	2 608,00	5 861
C14 Średnie zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani	5.51.01.0003016	n/d	1 400,00	1 288,00	26 468
C15 Małe zabiegi jamy ustnej, gardła i krtani	5.51.01.0003015	n/d	353,00	325,00	1 660
C21F Kompleksowe zabiegi szczękowo-twarzowe < 66 r.ż.	5.51.01.0003073	n/d	18 883,00	17 373,00	1 231
C22 Duże zabiegi szczękowo-twarzowe	5.51.01.0003022	n/d	8 801,00	8 097,00	8 938
C23 Średnie zabiegi szczękowo-twarzowe	5.51.01.0003023	n/d	3 398,00	3 126,00	564
C24 Małe zabiegi szczękowo-twarzowe	5.51.01.0003024	n/d	724,00	666,00	1 317
C25 Rozległe zabiegi korekcyjne wad wrodzonych twarzoczaszki, jamy ustnej i gardła < 18 r.ż.	5.51.01.0003025	n/d	15 596,00	14 349,00	45
C26 Kompleksowe zabiegi korekcyjne wad wrodzonych twarzoczaszki, jamy ustnej i gardła < 18 r.ż.	5.51.01.0003026	n/d	12 477,00	11 479,00	11
C27 Duże zabiegi korekcyjne wad wrodzonych twarzoczaszki, jamy ustnej i gardła < 18 r.ż.	5.51.01.0003027	n/d	8 022,00	7 380,00	68
C28 Średnie zabiegi korekcyjne wad wrodzonych twarzoczaszki, jamy ustnej i gardła < 18 r.ż.	5.51.01.0003028	n/d	3 565,00	3 280,00	20
C29 Małe zabiegi korekcyjne wad wrodzonych twarzoczaszki, jamy ustnej i gardła < 18 r.ż.	5.51.01.0003029	n/d	1 783,00	1 640,00	1 307
Koszt średni, ważony liczbą hospitalizacji (PLN)			4 351,18		

W analizie wrażliwości testowano alternatywny koszt operacji ortopedycznej (4 592,30 PLN). Koszt ten został oszacowany na podstawie średniego kosztu hospitalizacji, dotyczącej operacji ortopedycznej w Zarządzeniu leczenie szpitalne, ważonego liczbą tych hospitalizacji w 2020

roku (*Statystyki NFZ*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące tych hospitalizacji. Przyjęto koszt punktu równy 1,00 PLN.

Tabela 24.

Oszacowanie alternatywnego kosztu operacji ortopedycznej w oparciu o hospitalizację z Zarządzenia leczenie szpitalne

Kod i nazwa grupy	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacja planowa	Liczba hospitalizacji (2020)
H31F Kompleksowe zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy < 66 r.ż.	5.51.01.0008106	14 584,00	14 584,00	13 417,00	9 172
H32 Duże zabiegi w zakresie kończyny dolnej i miednicy	5.51.01.0008032	5 266,00	5 266,00	4 845,00	16 172
H33 Średnie zabiegi na kończynie dolnej	5.51.01.0008033	4 135,00	4 135,00	3 804,00	14 021
H42 Duże zabiegi na kończynie górnej	5.51.01.0008042	5 745,00	5 745,00	5 285,40	16 005
H43 Średnie zabiegi na kończynie górnej	5.51.01.0008043	2 474,00	2 474,00	2 276,08	23 528
H62F Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.	5.51.01.0008110	5 325,00	5 485,00	5 046,00	23 813
H63 Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej	5.51.01.0008063	3 842,00	3 957,00	3 641,00	33 389
H64 Mniejsze złamania lub zwichnięcia	5.51.01.0008064	1 692,00	1 743,00	1 604,00	9 272
H67 Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa	5.51.01.0008067	4 763,00	4 906,00	n/d	1 542
H84 Mniejsze zabiegi w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanek miękkich	5.51.01.0008084	1 618,00	1 667,00	1 534,00	13 280
Koszt średni, ważony liczbą hospitalizacji (PLN)			4 592,30		

6.3.3. Szacunkowe koszty roczne i w cyklu

Na podstawie częstości występowania poszczególnych objawów i komplikacji (rozdział 6.3.1.) oraz ich kosztów jednostkowych (rozdział 6.3.2.), obliczono bezpośrednie koszty medyczne według stanu w modelu w ujęciu cyklicznym oraz rocznym i przedstawiono je w poniższych tabelach.

6.4. Koszty kwalifikacji chorych do Programu lekowego

Koszt kwalifikacji do Programu lekowego oszacowano na podstawie projektu Programu lekowego: *Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10 E83.3) asfotazą alfa oraz Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt kwalifikacji uwzględniony w analizie podstawowej.

Tabela 27.

Koszt kwalifikacji do Programu lekowego uwzględniony w analizie podstawowej

Świadczenie	Procedury rozliczane w ramach świadczenia	Koszt (PLN)
W14 świadczenie specjalistyczne 4-go typu	fosfataza alkaliczna w surowicy; 25-hydroksy witamina D; wapń, magnez i fosfor w surowicy; parathormon w surowicy; fosfoetanolamina w moczu	172,00
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	USG / RTG kośćca	75,00
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	wykonanie badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę (dotyczy kobiet w wieku rozrodczym*)	75,00
Kompleksowa ocena genetyczna w przypadku występowania rzadkiego zespołu genetycznego, kod: 5.05.00.0000087 (katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych)	badania molekularne w kierunku przyczyn genetycznych HPP	114,00
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konsultacja okulistyczna	75,00
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konsultacja neurochirurgiczna (w przypadku występowania u pacjentów kraniosynostozy*)	75,00
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	USG nerek	75,00
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	pomiary antropometryczne, test sześciominutowego marszu (6MWT) (dotyczy chorych chodzących*)	75,00
Łącznie		736,00

*W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że wszyscy chorzy będą wymagać tych procedur

W analizie wrażliwości przetestowano również koszt kwalifikacji określony na podstawie *Zarządzenia programy lekowe* równy 338,00 PLN.

6.5. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym

Koszt monitorowania w Programie lekowym oszacowano na podstawie projektu Programu lekowego: *Leczenie objawów kostnych w przebiegu hipofosfatazji dziecięcej (HPP) (ICD-10*

E83.3) asfotazą alfa oraz Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna. W tabeli poniżej przedstawiono koszty monitorowania uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 28.
Koszty monitorowania w Programie lekowym uwzględnione w analizie podstawowej

Świadczenie	Procedury rozliczane w ramach świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Częstość monitorowania	Koszt monitorowania (PLN)
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	pomiary antropometryczne; test sześciominutowego marszu (6MWT) (dotyczy chorych chodzących*)	75,00	W 3. miesiącu leczenia	247,00
W14 świadczenie specjalistyczne 4-go typu	fosfataza alkaliczna w surowicy; 25-hydroksy witamina D; wapń, magnez i fosfor w surowicy; parathormon w surowicy; fosfoetanolamina w moczu	172,00		
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	pomiary antropometryczne; test sześciominutowego marszu (6MWT) (dotyczy chorych chodzących*), ocena tempa wzrastania, ocena konieczności korzystania ze wspomaganej wentylacji płuc; ocena powtarzalności złamańiskoenergetycznych; ocena poprawy nasilenia bólu oraz jakości życia pacjenta za pomocą kwestionariusza CHAQ (dzieci) / SF-36 (dorośli); ocena działań niepożądanych	75,00	W 6, 12 miesiącu leczenia, a następnie co 6 miesięcy	433,00
W13 świadczenie specjalistyczne 3-go typu	fosfataza alkaliczna w surowicy; 25-hydroksy witamina D; wapń, magnez i fosfor w surowicy; fosfoetanolamina w moczu	133,00		
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	konsultacja okulistyczna	75,00		
n/d	konsultacja ortopedyczna	0,00**		
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	RTG kośćca	75,00		
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	USG nerek	75,00	Po 1. roku leczenia, a następnie co 2 lata	75,00
W12 świadczenie specjalistyczne 2-go typu	dwufotonowa absorpcjometria - densytometria z kości udowej lub kręgosłupa (dotyczy chorych powyżej 5 r.ż.*)	75,00		

*W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że wszyscy chorzy będą wymagać tych procedur

**W celu uniknięcia duplikowania kosztów, u większości chorych nie uwzględniano kosztów co sześciomiesięcznych konsultacji ortopedycznych, w ramach kosztów diagnostyki i monitorowania chorych w Programie lekowym, ponieważ koszt tych konsultacji został uwzględniony w ramach opieki wspomagającej (rozdział 6.3.). Dodatkowe konsultacje ortopedyczne w ramach monitorowania leczenia

w Programie lekowym rozliczano jedynie w przypadku chorych korzystających z mniej niż 2 konsultacji ortopedycznych rocznie (0,46 konsultacji ortopedycznych w cyklu) w ramach opieki wspomagającej.

Na podstawie wskazanych powyżej świadczeń i ich kosztów oszacowano ryczałt roczny dla monitorowania chorych w Programie lekowym w 1. roku oraz w kolejnych latach przebywania chorego w programie. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany ryczałt roczny diagnostyki i monitorowania chorych w Programie lekowym.

Tabela 29.

Ryczałt roczny diagnostyki i monitorowania w Programie lekowym uwzględniony w analizie podstawowej

Świadczenie	Koszt (PLN)
Ryczałt roczny diagnostyki i monitorowania w Programie lekowym (w 1. roku)	1 113,00
Ryczałt roczny diagnostyki i monitorowania w Programie lekowym (w 2+ roku)	903,50

Ze względu na to, że w analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie zawyżone koszty monitorowania leczenia w Programie lekowym, w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym uwzględniono tylko te świadczenia i procedury, które dotyczą wszystkich chorych kwalifikujących się do *Programu lekowego*. Zatem w wariancie tym nie uwzględniono kosztów densytometrii z kości udowej lub kręgosłupa, ponieważ dotyczy chorych powyżej 5 r.ż. Ze względu na to, że w populacji chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP wiek wyjściowy w modelu wynosi 0,0 lat, założenie to jest uzasadnione. Koszt densytometrii z kości udowej lub kręgosłupa przyjęto na poziomie 75,00 PLN i uwzględniono go w analizie podstawowej po 1. roku leczenia, a następnie co 2 lata.

Koszty monitorowania w Programie lekowym w tym wariancie wynoszą 1 113,00 PLN w 1. roku oraz 866,00 PLN w 2. roku oraz w każdym kolejnym roku.

6.6. Podsumowanie kosztów różniących

Koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić.

Tabela 30.

Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)

Kategoria kosztowa	AA	BSC
Perspektywa społeczna oraz perspektywa płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną		
Różniący koszt porównywanych technologii medycznych	Tabela 18.	0,00
Różniący koszt przypisania i podania technologii medycznych	75,00*	0,00
Różniący koszt diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	1 113,00 (1 rok) 903,50 (2+ rok)	0,00
Różniący koszt kwalifikacji do Programu lekowego	736,00*	0,00
Różniący koszt bezpośrednich kosztów medycznych (leczenie wspomagające)	Tabela 26.	Tabela 26.

*koszt jednorazowy, naliczany wyłącznie w pierwszym cyklu

7. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 31.
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 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 AW są regulowane przez <i>Wytyczne AOTMiT</i>	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Próg opłacalności (PLN/QALY)	175 926	n/d	n/d	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	<i>Założenie</i>
Długość cyklu (tygodnie)	12	n/d	n/d	Założenie dotyczące długości cyklu oparto na podstawie dostępnych danych dotyczących czasu między kolejnymi testami 6MWT w badaniach klinicznych	<i>Założenie</i>
Liczba miesięcy w cyklu	2,76	n/d	n/d	n/d	<i>Założenie</i>
Liczba cykli w roku	4,35	n/d	n/d	n/d	<i>Założenie</i>
VAT	0,08	n/d	n/d	n/d	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej regulowane <i>Ustawą refundacyjną</i>
Marża hurtowa	0,05	n/d	n/d	n/d	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej regulowane <i>Ustawą refundacyjną</i>
Horyzont czasowy	Dożywotni	alter	5-letni	Analiza podstawowa: do osiągnięcia przez modelowaną kohortę 101 lat (horyzont	<i>Wytyczne AOTMiT, Założenie</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
		alter			
		alter	10-letni	czasowy wynosi 101 lat dla perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP oraz 96 lat dla dziecięcej postaci HPP Analiza wrażliwości: testowanie wartości arbitralnych w celu weryfikacji stabilności wyniku	
		alter	20-letni		
Wiek początkowy (lata), dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą	0,00	n/d	n/d	Zaokrąglono średni wiek zachorowania dla tej postaci HPP (1 miesiąc) do wielokrotności długości cyklu (12 tygodni)	Whyte 2016a
Wiek początkowy (lata), dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy życia z hipofosfatazją dziecięcą	5,00	n/d	n/d	Zaokrąglono średni wiek zachorowania dla tej postaci HPP (4,9 lat) do 5,0 lat	Whyte 2016b
Odsetek kobiet	46,70%	n/d	n/d	n/d	Badania kliniczne ENB-002-08 / ENB-003-08, ENB-010-10, ENB-006-09 / ENB-008-10, ENB-009-10, ENB-011-10 oraz ALX-HPP-502
Masa ciała chorych	Tabela 12.	n/d	n/d	Ze względu na ścisłą zależność zalecanej dawki leku od masy ciała chorego przyjęto, że średnia masa ciała zmienia się wraz z wiekiem. Została ona oszacowana jako średnia ze wszystkich pomiarów masy ciała pacjentów w danym wieku z badań klinicznych	Badania kliniczne ENB-002-08/ENB-003-08, ENB-006-09/ENB-008-10, ENB-009-10 oraz ENB-010-10
Przedziały procentowe wyniku w teście 6MWT odpowiadające danym stanom zdrowia	Tabela 1.	n/d	n/d	n/d	Badania kliniczne ENB-006-09 / ENB-008-10 i ENB-009-10
Liczba dni między wizytami w modelu regresji 6MWT	84,00	n/d	n/d	W modelu regresji 6MWT założono, że wizyty, w których wykonywany jest test	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
				6MWT (na którego podstawie określany jest stan zdrowia w danym cyklu) odbywają się dokładnie raz w cyklu (co 84 dni)	
Prawdopodobieństwa przejść między stanami SL I - IV oraz wartości współczynników w równaniu regresji 6MWT	Rozdział 5.2.3.	n/d	n/d	n/d	Badania kliniczne ENB-006-09 / ENB-008-10 i ENB-009-10, oprogramowanie STATA
Wyrazy wolne równania regresji 6MWT	Wartości średnie	alter	Wartości minimalne	Analiza podstawowa: wartości wyrazów wolnych przyjęto jako wartości średnie Analiza wrażliwości: w wariancie minimalnym wartości wyrazów wolnych przyjęto jako różnicę średniej oraz błędu standardowego, w wariancie maksymalnym wartości wyrazów wolnych przyjęto jako sumę średniej oraz błędu standardowego	oprogramowanie STATA
		alter	Wartości maksymalne		
Dawkowanie Strensiq®	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone w górę do najbliższej dostępnej dawki	Analiza podstawowa: Założono, że zaokrąglanie zalecanej dawki AA w dół do najbliższej dostępnej dawki [redacted] [redacted] [redacted] Analiza wrażliwości: Testowano warianty, w których chory otrzymuje zalecaną (lub bliższą zalecaną, niż w wariancie podstawowym) dawkę leku, jednak są to warianty zakładające marnowanie leku (wastage)	ChPL Strensiq®, Założenie [redacted] [redacted]
		alter	Zaokrąglone do najbliższej dostępnej dawki		
Leczenie AA w przypadku nieskuteczności leczenia (stan SL III - IV) przerywane jest w wieku	co 0,5 roku, począwszy od przekroczenia przez chorego wieku 5,5 lat	alter	Nie uwzględniono przerywania leczenia asfotazą alfa w wieku 5,5 lat, ani po każdej kolejnej wielokrotności 6 miesięcy	Analiza podstawowa: Jako wskaźnik nieskuteczności leczenia prowadzący do przerwania uznano stan zdrowia SL III lub SL IV w wieku 6 miesięcy od przypisania choremu stanu SL (wiek 5,5 lat), a następnie cyklicznie co 6 miesięcy. Założenie to oparto	Program lekowy, 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
				na podstawie kryteriów wyłączenia z Programu lekowego (rozdział 5.6.) Analiza wrażliwości: Założono brak możliwości przerwania leczenia afostazą alfa ze względu na stan SL III lub SL IV	
Leczenie AA w przypadku nieskuteczności leczenia (stan inwazyjnej wentylacji) przerywane jest w wieku	2 lata	alter	Nie uwzględniono przerywania leczenia asfotazą alfa w wieku 2 lat	Analiza podstawowa: Jako wskaźnik nieskuteczności leczenia prowadzący do przerwania uznano stosowanie inwazyjnej wentylacji w wieku dwóch lat od rozpoczęcia leczenia. Założenie to oparto na podstawie kryteriów wyłączenia z Programu lekowego (rozdział 5.6.) Analiza wrażliwości: Założono brak możliwości przerwania leczenia afostazą alfa ze względu na stosowanie inwazyjnej wentylacji	
Wynik zdrowotny w przypadku przerwania leczenia AA modelowany jest jak dla	chorych w ramieniu BSC	alter	ostatniej obserwacji przed przerywaniem	W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym w przypadku chorych wyłączonych z Programu lekowego jedynie koszty modelowane są tak jak dla chorych w ramieniu BSC, natomiast efekty zdrowotne pozostają równe efektom dla ostatniej obserwacji przed przerywaniem	
Parametry kliniczne modelu					
Modelowanie krzywej przeżycia podanym rozkładem		alter			<i>Badania kliniczne ENB-002-08, ENB-010-10 oraz ENB-011-10</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
		alter			
Odsetek chorych wymagających inwazyjnej wentylacji wśród chorych w wieku < 5 lat w ramieniu AA	2,23%	n/d	n/d	n/d	Whyte 2014
Odsetek chorych wymagających inwazyjnej wentylacji wśród chorych w wieku < 5 lat w ramieniu BSC	6,38%	n/d	n/d	n/d	Whyte 2014
Wyjściowy odsetek stanu SL I wśród stanów SL I - IV	22,22%	n/d	n/d	n/d	Badania kliniczne ENB-006-09 oraz ENB-009-10
Wyjściowy odsetek stanu SL II wśród stanów SL I - IV	27,78%	n/d	n/d	n/d	
Wyjściowy odsetek stanu SL III wśród stanów SL I - IV	38,89%	n/d	n/d	n/d	
Wyjściowy odsetek stanu SL IV wśród stanów SL I - IV	11,11%	n/d	n/d	n/d	
Rozkład stanów SL w wieku 5 lat	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Wszyscy pacjenci w stanie SL IV	W analizie wrażliwości testowano wariant maksymalnej ciężkości choroby po zakończeniu perinatalnego i niemowlęcego okresu HPP	Badania kliniczne ENB-006-09 oraz ENB-009-10, Założenie
Progresja choroby w ramieniu BSC	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, rozkład stanów SL z danych klinicznych	W analizie wrażliwości testowano 3 różne warianty uwzględniające brak progresji choroby w ramieniu BSC	Badania kliniczne ENB-006-09 / ENB-008-10 i ENB-009-10, oprogramowanie STATA, Założenie
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL III		
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL IV		

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
Śmiertelność podstawowa	Tabela 10.	n/d	n/d	n/d	Tablice trwania życia na rok 2021
Parametry związane z jakością życia					
Wartość jakości życia w wieku < 5 lat, bez inwazyjnej wentylacji		n/d	n/d	n/d	Lloyd 2015, Dolan 1997
Wartość jakości życia w wieku < 5 lat, z inwazyjną wentylacją		n/d	n/d	n/d	Lloyd 2015, Dolan 1997
Wartość jakości życia w wieku ≥ 5 lat, poziom ciężkości SL I		n/d	n/d	n/d	Lloyd 2015, Dolan 1997
Wartość jakości życia w wieku ≥ 5 lat, poziom ciężkości SL II		n/d	n/d	n/d	Lloyd 2015, Dolan 1997
Wartość jakości życia w wieku ≥ 5 lat, poziom ciężkości SL III		n/d	n/d	n/d	Lloyd 2015, Dolan 1997
Wartość jakości życia w wieku ≥ 5 lat, poziom ciężkości SL IV		n/d	n/d	n/d	Lloyd 2015, Dolan 1997
Modelowanie jakości życia według kwestionariusza	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-5L z zestawem wartości kanadyjskich	Analiza podstawowa: Wartości EQ-5D-5L z Lloyd 2015 mapowane do EQ-5D-3L według Dolan 1997 Analiza wrażliwości: Wartości EQ-5D-5L z Lloyd 2015 mapowane według Xie 2016	Lloyd 2015, Dolan 1997, Xie 2016
		alter	EQ-5D-3L/Y z zestawem wartości brytyjskich	Analiza podstawowa: Wartości EQ-5D-5L z Lloyd 2015 mapowane do EQ-5D-3L według Dolan 1997 Analiza wrażliwości: Wartości EQ-5D-5L z Lloyd 2015 mapowane do EQ-5D-3L według Dolan 1997 (stany z/bez inwazyjnej wentylacji) oraz wartości EQ-5D-3L/Y z Lloyd	Lloyd 2015, Dolan 1997, Lloyd i Acaster 2017

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
				<i>i Acaster 2017</i> (stany SL I - IV) mapowane według <i>Dolan 1997</i>	
Maksymalne obniżenie jakości życia opiekuna pacjenta dotyczy przypadku, gdy	Stan zdrowia pacjenta jest "dostateczny/słaby", w porównaniu z "doskonałym" stanem zdrowia pacjenta	alter	Nie uwzględniano obniżenia jakości życia opiekunów	W analizie wrażliwości testowano wariant braku obniżki życia dla opiekunów chorych oraz 2 alternatywne warianty obniżek jakości życia dla opiekunów chorych z HPP na podstawie publikacji <i>Landfeldt 2016</i>	<i>Landfeldt 2016</i> , Założenie
		alter	Pacjent jest "trochę nieszczęśliwy", w porównaniu z pacjentem "szczęśliwym i zainteresowanym życiem"		<i>Landfeldt 2016</i>
		alter	Pacjent jest "bardzo nieszczęśliwy", w porównaniu z pacjentem "szczęśliwym i zainteresowanym życiem"		<i>Landfeldt 2016</i>
Liczba opiekunów doświadczająca obniżenia jakości życia	1	n/d	n/d	n/d	Założenie
Obniżenie jakości życia opiekuna trwa aż do śmierci chorego lub do osiągnięcia przez chorego wieku	60 lat	n/d	n/d	n/d	Założenie
Zmiana jakości życia rodziców chorego w przypadku śmierci chorego w wieku niemowlęcym	-0,04	min	0,00	Według <i>Song 2010</i> zmniejszenie jakości życia rodziców chorego w przypadku śmierci chorego w wieku niemowlęcym wynosi 0,04 (SE: 0,02). W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym nie uwzględniano obniżki jakości życia rodziców po śmierci dziecka. W analizie wrażliwości przetestowano również wariant maksymalnej obniżki jakości życia w przypadku śmierci chorego w okresie niemowlęcym.	<i>Song 2010</i> , Założenie
	-0,04	max	-0,06		

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
Liczba rodziców doświadczająca obniżenia jakości życia	2	n/d	n/d	n/d	Założenie
Obniżenie jakości życia rodziców trwa przez (lat od śmierci chorego)	40,00	n/d	n/d	W badaniu Song 2010 w kohorcie rodziców ze zmarłym dzieckiem średni czas od śmierci dziecka w momencie badania wynosił 38,4 lata (SD: 5,4 lata)	Założenie na podstawie Song 2010
Parametry kosztowe (PLN)					
CZN 1 mg Strensiq®		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
CZN Strensiq® 18 mg/0,45ml, 12 fiolek		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
CZN Strensiq® 28mg/0,7ml, 12 fiolek		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
CZN Strensiq® 40mg/1ml, 12 fiolek		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
CZN Strensiq® 80mg/0,8ml, 12 fiolek		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
Podanie i przypisanie leku Strensiq	75,00	min	0,00	Jako koszt przypisania i podania leku w analizie podstawowej przyjęto koszt przeszkolenia chorego lub opiekuna chorego, w ramach jednorazowej, dodatkowej wizyty u lekarza prowadzącego (W12 Świadczenie specjalistycznego 2-go typu). W analizie wrażliwości testowano również wariant, w którym przyjęto brak kosztów podania leku Strensiq®	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Założenie</i>
Podanie leku w warunkach szpitalnych	NIE	alter	TAK, do 3 miesiąca życia	W analizie wrażliwości przyjęto, że w pierwszych 3 miesiącach życia lek będzie podawany w warunkach szpitalnych, co 3 dni	<i>Zarządzenie ambulatoryjna opieka</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
				(50% chorych) lub co 6 dni (50% chorych). Jednorazowy koszt podania przyjęto jako 17,00 PLN (PPW1 Świadczenie pielęgniarstwa lub położnej 1)	specjalistyczna, NFZ 2007, ChPL Strensiq®
Dobowy koszt wentylacji oddechowej	4 321,14	n/d	n/d	Przyjęto za równy dziennemu kosztowi zajętego łóżka na OIOM	AOTMiT Opracowanie nr WT.541.12.2020
Koszt przewlekłej wentylacji w oddziale	337,00	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt operacji ortopedycznej	4 135,00	alter	4 592,30	Analiza podstawowa: Przyjęto koszt średniego zabiegu na kończynie dolnej Analiza wrażliwości: Przyjęto średni koszt operacji ortopedycznej, w zarządzeniu leczenie szpitalne, ważony liczbą hospitalizacji w 2020 roku	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt hospitalizacji w związku z komplikacjami stomatologicznymi	4 351,18	n/d	n/d	Przyjęto średni koszt hospitalizacji związanej z komplikacjami stomatologicznymi, w zarządzeniu leczenie szpitalne, ważony liczbą hospitalizacji w 2020 roku	Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt konsultacji związanej z funkcjami oddechowymi	75,00	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt konsultacji fizjoterapeutycznej	75,00	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt konsultacji w zakresie leczenia bólu	75,00	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt konsultacji ortopedycznej	75,00	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

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 konsultacji z pediatrą/lekarzem POZ	75,00	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Częstości stosowania świadczeń uwzględnionych w ramach leczenia wspomagającego	Tabela 21.	n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę, Lloyd 2017, Założenia
Liczba dni w cyklu, w których chorzy stosujący inwazyjną wentylację będą przebywać na OIOM-ie	7,00	min	0,00	n/d	Założenie
		max	14,00	n/d	Założenie
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	736,00	alter	338,00	W analizie wrażliwości testowano koszt kwalifikacji określony na podstawie Zarządzenia programy lekowe	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie programy lekowe
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym (1. rok)	1 113,00	n/d	n/d	Analiza podstawowa: uwzględniono koszty dentytometrii dla wszystkich chorych kwalifikujących się do Programu lekowego, niezależnie od wieku Analiza wrażliwości: w monitorowaniu Programu lekowego nie uwzględniono kosztów dentytometrii	Program lekowy, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Założenia
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym (2+ rok)	903,50	min	866,00		
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym	Koszty z analizy podstawowej	alter	Koszty z analizy wrażliwości		

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

Koszty przedstawiono w perspektywie społecznej oraz perspektywie płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną) osobno w scenariuszu dotyczącym chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej oraz w scenariuszu dotyczącym chorych na HPP w postaci dziecięcej.

Tabela 32.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej

Kategoria wynikowa	AA	BSC
Wynik zdrowotny w perspektywie społecznej		
Całkowita wartość LY		
Całkowita wartość QALY		
QALY chorego		
QALY związane z obciążeniem rodziców chorego		
QALY związane z obciążeniem opiekuna chorego		
Wynik zdrowotny w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną		
Całkowita wartość LY		
Całkowita wartość QALY		
QALY chorego		
QALY związane z obciążeniem rodziców chorego		
QALY związane z obciążeniem opiekuna chorego		
Koszty różniące w perspektywie społecznej oraz w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną (PLN)		
Całkowity koszt różniący terapii		
Koszty leków oraz przypisania i podania leków		
Koszty leczenia wspomagającego (z wyłączeniem wentylacji)		
Koszty wentylacji		

Kategoria wynikowa	AA	BSC
Koszt kwalifikacji do PL oraz koszty monitorowania i diagnostyki w PL		

Tabela 33.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – HPP w postaci dziecięcej

Kategoria wynikowa	AA	BSC
Wynik zdrowotny w perspektywie społecznej		
Całkowita wartość LY		
Całkowita wartość QALY		
QALY chorego		
QALY związane z obciążeniem rodziców chorego		
QALY związane z obciążeniem opiekuna chorego		
Wynik zdrowotny w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną		
Całkowita wartość LY		
Całkowita wartość QALY		
QALY chorego		
QALY związane z obciążeniem rodziców chorego		
QALY związane z obciążeniem opiekuna chorego		
Koszty różniące w perspektywie społecznej oraz w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną (PLN)		
Całkowity koszt różniący terapii		
Koszty leków oraz przypisania i podania leków		
Koszty leczenia wspomagającego (z wyłączeniem wentylacji)		
Koszty wentylacji		
Koszt kwalifikacji do PL oraz koszty monitorowania i diagnostyki w PL		

Wartości inkrementalne QALY, kosztów oraz wartość współczynnika kosztów-użyteczności, wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności oraz cenę progową przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 34.

Inkrementalne wyniki analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej

Kategoria wynikowa	Perspektywa społeczna	Perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną
Inkrementalny wynik zdrowotny		
Inkrementalna całkowita wartość LY		

Kategoria wynikowa	Perspektywa społeczna	Perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną
Inkrementalna całkowita wartość QALY		
Koszty inkrementalne (PLN)		
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii		
ICUR (PLN/QALY)		
ICUR		
ICER (PLN/LYG)		
ICER		
Cena progowa leku Strensiq® (PLN)		
Progowa CZN za mg substancji		
Progowa CZN opakowania 18mg/0,45ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 28mg/0,70ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 40mg/1,00ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 80mg/0,80ml, 12 fiol.		

Tabela 35.
Inkrementalne wyniki analizy kosztów-użyteczności - HPP w postaci dziecięcej

Kategoria wynikowa	Perspektywa społeczna	Perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną
Inkrementalny wynik zdrowotny		
Inkrementalna całkowita wartość LY		
Inkrementalna całkowita wartość QALY		
Koszty inkrementalne (PLN)		
Inkrementalny całkowity koszt różniący porównywanych terapii		
ICUR (PLN/QALY)		
ICUR		
ICER (PLN/LYG)		
ICER		
	n/d*	n/d*
Cena progowa leku Strensiq® (PLN)		
Progowa CZN za mg substancji		
Progowa CZN opakowania 18mg/0,45ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 28mg/0,70ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 40mg/1,00ml, 12 fiol.		
Progowa CZN opakowania 80mg/0,80ml, 12 fiol.		

*przeżycie chorych w wieku ≥ 5 lat nie było punktem końcowym analizowanym w ramach badań uwzględnionych w Analizie klinicznej zatem nie przeprowadzono analizy kosztów-efektywności w przypadku populacji z dziecięcą postacią HPP.

8.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY), QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta¹¹. Parametry te określono w rozdziale 7.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 7.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w scenariuszu dotyczącym chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej oraz w scenariuszu dotyczącym chorych na HPP w postaci dziecięcej.

¹¹ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników.

Tabela 36.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej

Parametr	AA – wynik podstawowy	AA – wynik min	AA – wynik max	BSC – wynik podstawowy	BSC – wynik min	BSC – wynik max
Perspektywa społeczna						
Wynik zdrowotny QALY						
Perspektywa płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną						
Wynik zdrowotny QALY						
Perspektywa społeczna oraz płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną						
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)						

Tabela 37.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem - HPP w postaci dziecięcej

Parametr	AA – wynik podstawowy	AA – wynik min	AA – wynik max	BSC – wynik podstawowy	BSC – wynik min	BSC – wynik max
Perspektywa społeczna						
Wynik zdrowotny QALY						
Perspektywa płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną						
Wynik zdrowotny QALY						
Perspektywa społeczna oraz płatnika publicznego, tożsama z perspektywą wspólną						
Wynik zdrowotny LY (lata)						
Całkowity koszt różniący (PLN)						
Koszt wynikający z ceny leku (PLN)						

9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

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

9.1. Analiza wartości skrajnych i analiza scenariuszy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w scenariuszu dotyczącym chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej oraz w scenariuszu dotyczącym chorych na HPP w postaci dziecięcej, zebrano w poniższych tabelach.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
				AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
		alter							
Wyraży wolne równania regresji 6MWT	Wartości średnie	alter	Wartości minimalne						
	Wartości średnie	alter	Wartości maksymalne						
Progresja choroby w ramieniu BSC	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, rozkład stanów SL z danych klinicznych						
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL III						
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL IV						
Leczenie AA w przypadku nieskuteczności leczenia (stan SL III - IV) przerywane jest w wieku	co 0,5 roku, począwszy od przekroczenia przez chorego wieku 5,5 lat	alter	Nie uwzględniono przerywania leczenia asfotazą alfa w wieku 5,5 lat, ani po każdej kolejnej wielokrotności 6 miesięcy						
Leczenie AA w przypadku	2 lata	alter	Nie uwzględniono						

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
					AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
nieskuteczności leczenia (stan inwazyjnej wentylacji) przerywane jest w wieku			przerywania leczenia asfotazą alfa w wieku 2 lat							
Wynik zdrowotny w przypadku przerwania leczenia AA modelowany jest jak dla	chorych w ramieniu BSC	alter	ostatniej obserwacji przed przerwaniem							
Modelowanie jakości życia według kwestionariusza	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-5L z zestawem wartości kanadyjskich							
	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-3L/Y z zestawem wartości brytyjskich							
Maksymalne obniżenie jakości życia opiekuna pacjenta dotyczy przypadku, gdy	Stan zdrowia pacjenta jest "dostateczny /słaby", w porównaniu z "doskonałym" stanem zdrowia pacjenta	alter	Nie uwzględniano obniżenia jakości życia opiekunów							
	Stan zdrowia pacjenta jest "dostateczny /słaby", w	alter	Pacjent jest "trochę nieszczęśliwy", w porównaniu z							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
					AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
	porównaniu z "doskonałym" stanem zdrowia pacjenta		pacjentem "szczęśliwym i zainteresowanym życiem"							
	Stan zdrowia pacjenta jest "dostateczny /słaby", w porównaniu z "doskonałym" stanem zdrowia pacjenta	alter	Pacjent jest "bardzo nieszczęśliwy", w porównaniu z pacjentem "szczęśliwym i zainteresowanym życiem"							
Zmiana jakości życia rodziców chorego w przypadku śmierci chorego w wieku niemowlęcym	-0,04	min	0,00							
	-0,04	max	-0,06							
Dawkowanie AA	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone w górę do najbliższej dostępnej dawki							
	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone do najbliższej dostępnej dawki							
Podanie i przypisanie leku Strensiq	75,00	min	0,00							
Podanie leku w warunkach szpitalnych	NIE	alter	TAK, do 3 miesiąca życia							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
					AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
Koszt operacji ortopedycznej (PLN)	1 476,00	alter	4 121,66							
Liczba dni w cyklu, w których chorzy stosujący inwazyjną wentylację będą przebywać na OIOM-ie	7,00	min	0,00							
	7,00	max	14,00							
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego (PLN)	736,00	alter	338,00							
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym	Koszty z analizy podstawowej	alter	Koszty z analizy wrażliwości							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
				AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
		alter							
Wyraży wolne równania regresji 6MWT	Wartości średnie	alter	Wartości minimalne						
	Wartości średnie	alter	Wartości maksymalne						
Progresja choroby w ramieniu BSC	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, rozkład stanów SL z danych klinicznych						
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL III						
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL IV						
Leczenie AA w przypadku nieskuteczności leczenia (stan SL III - IV) przerywane jest w wieku	co 0,5 roku, począwszy od przekroczenia przez chorego wieku 5,5 lat	alter	Nie uwzględniono przerywania leczenia asfotazą alfa w wieku 5,5 lat, ani po każdej kolejnej wielokrotności 6 miesięcy						
Wynik zdrowotny w przypadku	chorych w ramieniu BSC	alter	ostatniej obserwacji						

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
				AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
przerwania leczenia AA modelowany jest jak dla			przed przerwaniem						
Modelowanie jakości życia według kwestionariusza	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-5L z zestawem wartości kanadyjskich						
	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-3L/Y z zestawem wartości brytyjskich						
Maksymalne obniżenie jakości życia opiekuna pacjenta dotyczy przypadku, gdy	Stan zdrowia pacjenta jest "dostateczny /słaby", w porównaniu z "doskonałym" stanem zdrowia pacjenta	alter	Nie uwzględniano obniżenia jakości życia opiekunów						
	Stan zdrowia pacjenta jest "dostateczny /słaby", w porównaniu z "doskonałym" stanem zdrowia pacjenta	alter	Pacjent jest "trochę nieszczęśliwy", w porównaniu z pacjentem "szczęśliwym i zainteresowanym życiem"						
	Stan zdrowia pacjenta jest "dostateczny	alter	Pacjent jest "bardzo nieszczęśliwy",						

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
					AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
	/słaby", w porównaniu z "doskonałym" stanem zdrowia pacjenta		w porównaniu z pacjentem "szczęśliwym i zainteresowanym życiem"							
Dawkowanie AA	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone w górę do najbliższej dostępnej dawki							
	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone do najbliższej dostępnej dawki							
Podanie i przypisanie leku Strensiq	75,00	min	0,00							
Podanie leku w warunkach szpitalnych	NIE	alter	TAK, do 3 miesiąca życia							
Koszt operacji ortopedycznej (PLN)	1 476,00	alter	4 121,66							
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego (PLN)	736,00	alter	338,00							
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym	Koszty z analizy podstawowej	alter	Koszty z analizy wrażliwości							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
				AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
		alter							
Wyrazy wolne równania regresji 6MWT	Wartości średnie	alter	Wartości minimalne						
	Wartości średnie	alter	Wartości maksymalne						
Progresja choroby w ramieniu BSC	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, rozkład stanów SL z danych klinicznych						
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL III						
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL IV						
Leczenie AA w przypadku nieskuteczności leczenia (stan SL III - IV) przerywane jest w wieku	co 0,5 roku, począwszy od przekroczenia przez chorego wieku 5,5 lat	alter	Nie uwzględniono przerywania leczenia asfotazą alfa w wieku 5,5 lat, ani po każdej kolejnej wielokrotności 6 miesięcy						
Leczenie AA w przypadku	2 lata	alter	Nie uwzględniono						

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
					AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
nieskuteczności leczenia (stan inwazyjnej wentylacji) przerywane jest w wieku			przerywania leczenia asfotazą alfa w wieku 2 lat							
Wynik zdrowotny w przypadku przerwania leczenia AA modelowany jest jak dla	chorych w ramieniu BSC	alter	ostatniej obserwacji przed przerwaniem							
Modelowanie jakości życia według kwestionariusza	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-5L z zestawem wartości kanadyjskich							
	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-3L/Y z zestawem wartości brytyjskich							
Dawkowanie AA	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone w górę do najbliższej dostępnej dawki							
	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone do najbliższej dostępnej dawki							
Podanie i przypisanie leku Strensiq	75,00	min	0,00							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
					AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
Podanie leku w warunkach szpitalnych	NIE	alter	TAK, do 3 miesiąca życia							
Koszt operacji ortopedycznej	1 476,00	alter	4 121,66							
Liczba dni w cyklu, w których chorzy stosujący inwazyjną wentylację będą przebywać na OIOM-ie	7,00	min	0,00							
	7,00	max	14,00							
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego (PLN)	736,00	alter	338,00							
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym	Koszty z analizy podstawowej	alter	Koszty z analizy wrażliwości							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
				AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
		alter							
Wyraży wolne równania regresji 6MWT	Wartości średnie	alter	Wartości minimalne						
	Wartości średnie	alter	Wartości maksymalne						
Progresja choroby w ramieniu BSC	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, rozkład stanów SL z danych klinicznych						
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL III						
	Zgodnie z badaniami klinicznymi	alter	Brak progresji, wszyscy chorzy w stanie SL IV						
Leczenie AA w przypadku nieskuteczności leczenia (stan SL III - IV) przerywane jest w wieku	co 0,5 roku, począwszy od przekroczenia przez chorego wieku 5,5 lat	alter	Nie uwzględniono przerywania leczenia asfotazą alfa w wieku 5,5 lat, ani po każdej kolejnej wielokrotności 6 miesięcy						
Wynik zdrowotny w przypadku	chorych w ramieniu BSC	alter	ostatniej obserwacji						

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
				AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
przerwania leczenia AA modelowany jest jak dla			przed przerwaniem						
Modelowanie jakości życia według kwestionariusza	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-5L z zestawem wartości kanadyjskich						
	EQ-5D-5L z zestawem wartości brytyjskich	alter	EQ-5D-3L/Y z zestawem wartości brytyjskich						
Dawkowanie AA	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone w górę do najbliższej dostępnej dawki						
	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone do najbliższej dostępnej dawki						
Podanie i przypisanie leku Strensiq	75,00	min	0,00						
Podanie leku w warunkach szpitalnych	NIE	alter	TAK, do 3 miesiąca życia						
Koszt operacji ortopedycznej	1 476,00	alter	4 121,66						
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego (PLN)	736,00	alter	338,00						

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Koszt wnioskowanej technologii	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)		Wyniki analizy	
					AA	BSC	AA	BSC	ICUR (PLN/QALY)	Progowa CZN leku/mg (PLN)
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym	Koszty z analizy podstawowej	alter	Koszty z analizy wrażliwości							

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry / scenariusze (zmiana ICUR w przypadku HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej w perspektywie społecznej):

[Redacted text block containing several lines of blacked-out information]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10,0%.

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 poniższej tabeli.

Tabela 42.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Zmienna		Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
			Wartość średnia	SD/SE	
Wyjściowy rozkład stanów SL I – IV wśród chorych z HPP	SL I	Dirichleta	22,2%	n/d	Whyte 2016a
	SL II	Dirichleta	27,8%	n/d	
	SL III	Dirichleta	38,9%	n/d	

Zmienna		Rozkład	Parametry rozkładu		Źródło danych
			Wartość średnia	SD/SE	
	SL IV	Dirichleta	11,1%	n/d	
Wiek wyjściowy chorego	dla HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej	Jednorodny	0,0*	0,5**	Program lekowy, Założenie
	dla HPP w postaci dziecięcej	Jednorodny	0,5*	18,0**	Program lekowy, Założenie
Wartość jakości życia w stanie	< 5 lat, bez inwazyjnej wentylacji	Normalny	[Redacted]	[Redacted]	Lloyd 2015, Dolan 1997
	< 5 lat, z inwazyjną wentylacją	Normalny			
	SL I	Normalny			
	SL II	Normalny			
	SL III	Normalny			
	SL IV	Normalny			
Zmiana jakości życia rodziców chorego w przypadku śmierci chorego w wieku niemowlęcym***		Normalny	-0,04	0,02	Song 2010
Koszt monitorowania Programu lekowego	co 2 lata, po 1. roku	Normalny	37,50	37,50	Program lekowy, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Założenie

*wartość minimalna rozkładu jednorodnego

**wartość maksymalna rozkładu jednorodnego

***parametr uwzględniony wyłącznie w perspektywie społecznej

Wartości przyjmowane przez większość wymienionych parametrów modelowano przy wykorzystaniu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej¹²) oraz błąd standardowy. W celu wyeliminowania błędów związanych z wylosowaniem nierealnych wartości przyjęto następujące założenia:

- ⊕ wartość jakości życia w stanie inwazyjnej wentylacji jest nie większa niż wartość jakości życia w stanie bez inwazyjnej wentylacji;

¹² W przypadku kosztów monitorowania w Programie lekowym, ze względu na brak wartości SD/SE, wartość średnia użyta w wielokierunkowej analizie wrażliwości jest średnią arytmetyczną wartości z analizy podstawowej oraz wartości alternatywnej testowanej w analizie wrażliwości. W przypadku tych parametrów błąd standardowy został obliczony jako połowa różnicy między wartością z analizy podstawowej oraz wartości alternatywnej.

- ⊗ wartość jakości życia w stanach SL I - IV są nierosnące ($QoL(SL I) \geq QoL(SL II) \geq QoL(SL III) \geq QoL(SL IV)$);
- ⊗ jakość życia chorego w dowolnym stanie zdrowia mieści się w zakresie od -0,594 do 1,000 (wartości odpowiadające najgorszemu i najlepszemu możliwemu stanowi zdrowia według skali EQ-5D-3L według *Dolan 1997*);
- ⊗ zmiana jakości życia rodziców chorego w przypadku śmierci chorego w wieku niemowlęcym jest niedodatnia;
- ⊗ koszty monitorowania Programu lekowego są nieujemne;
- ⊗ w przypadku wylosowania wartości spoza zakresów opisanych w powyższych punktach, wartości te są losowane ponownie.

Wiek wyjściowy chorego modelowano przy użyciu rozkładu jednorodnego. Parametrami tego rozkładu są wartość minimalna i maksymalna. Parametry te przyjęto zgodnie z definicją chorych kwalifikujących się do *Programu lekowego*, którymi są dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą (0,0 – 0,5 lat) oraz dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy życia z hipofosfatazją dziecięcą (0,5 – 18,0 lat).

Wyjściowy rozkład stanów SL I – IV wśród chorych z HPP modelowano przy użyciu rozkładu Dirichleta. Parametrem tego rozkładu jest wektor parametrów alfa (parametry skupienia), których liczba jest równa liczbie zmiennych określanych za pomocą tego rozkładu (4). Wartości parametrów alfa są równe odsetkom chorych w danym stanie zdrowia.

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

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia większych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 43.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie społecznej - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej			
Wartość minimalna (95% CI)			
Średnia wartość z AWW			
Wartość maksymalna (95% CI)			

Wyniki AWW dla pozostałych 3 scenariuszy zostały tymczasowo pominięte, ze względu na długotrwałe działanie programu

Tabela 44.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie społecznej - HPP w postaci dziecięcej

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej			
Wartość minimalna (95% CI)			
Średnia wartość z AWW			
Wartość maksymalna (95% CI)			

Tabela 45.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej			
Wartość minimalna (95% CI)			
Średnia wartość z AWW			
Wartość maksymalna (95% CI)			

Tabela 46.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci dziecięcej

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Wartość z analizy podstawowej			
Wartość minimalna (95% CI)			

Kategoria	ICUR (PLN/QALY)	Inkrementalne QALY	Inkrementalny koszt (PLN)
Średnia wartość z AWW			
Wartość maksymalna (95% CI)			

Średnie wartości z AWW odbiegają od wartości z analizy podstawowej ze względu na to, że wiek wyjściowy chorego z analizy podstawowej (0,0 lat w postaci niemowlęcej i perinatalnej HPP oraz 5,0 lat w postaci dziecięcej HPP, przyjęte z badania klinicznego *Whyte 2016a*) nie jest średnią arytmetyczną zakresu wieku wyjściowego chorych z AWW $(0,0 + 0,5)/2 = 0,25$ lat w postaci niemowlęcej i perinatalnej HPP oraz $(0,5 + 18,0)/2 = 9,25$ lat w postaci dziecięcej HPP). Wiek wyjściowy chorego ma bowiem znaczący wpływ na wynik zdrowotny analizy oraz koszty ze względu na to, że pierwsze 5 lat życia jest najcięższym okresem choroby. Młodszy chory włączony do *Programu lekowego* ma mniejsze prawdopodobieństwo przeżycia pierwszych 5 lat¹³, a w związku z tym zmniejsza koszty inkrementalne ponoszone na leczenie chorych lekiem Strensiq®, [REDACTED]. Natomiast różnica w przeżyciu chorych w ramieniu BSC [REDACTED].

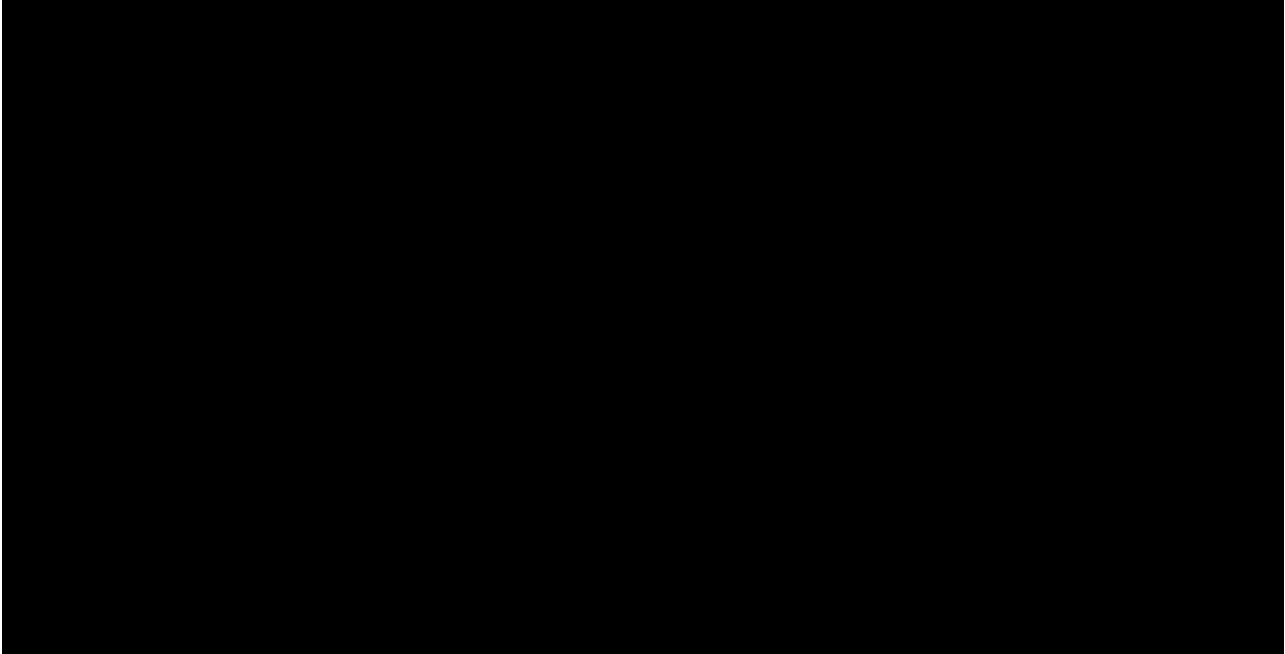
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

¹³ W ramieniu AA przyjmując wiek wyjściowy 0,0 lat do wieku 5 lat przeżywa [REDACTED] chorych, natomiast przyjmując wiek wyjściowy 1,0 lat do wieku 5 lat przeżywa [REDACTED].

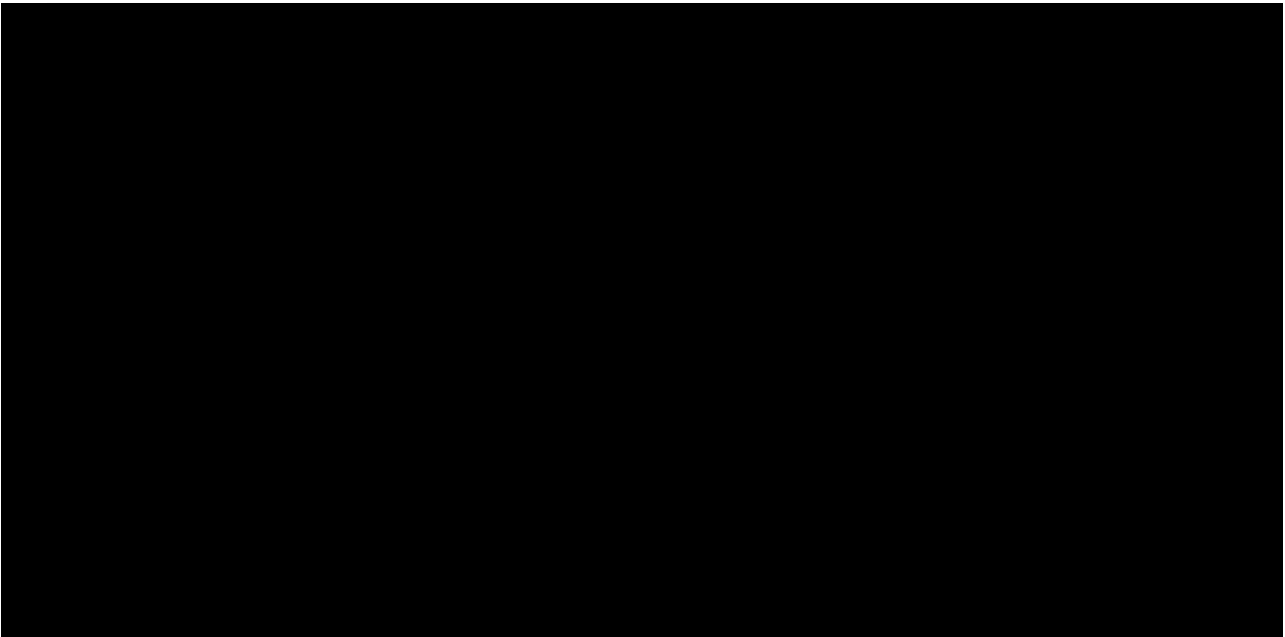
Rysunek 14.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie społecznej - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej



Rysunek 15.

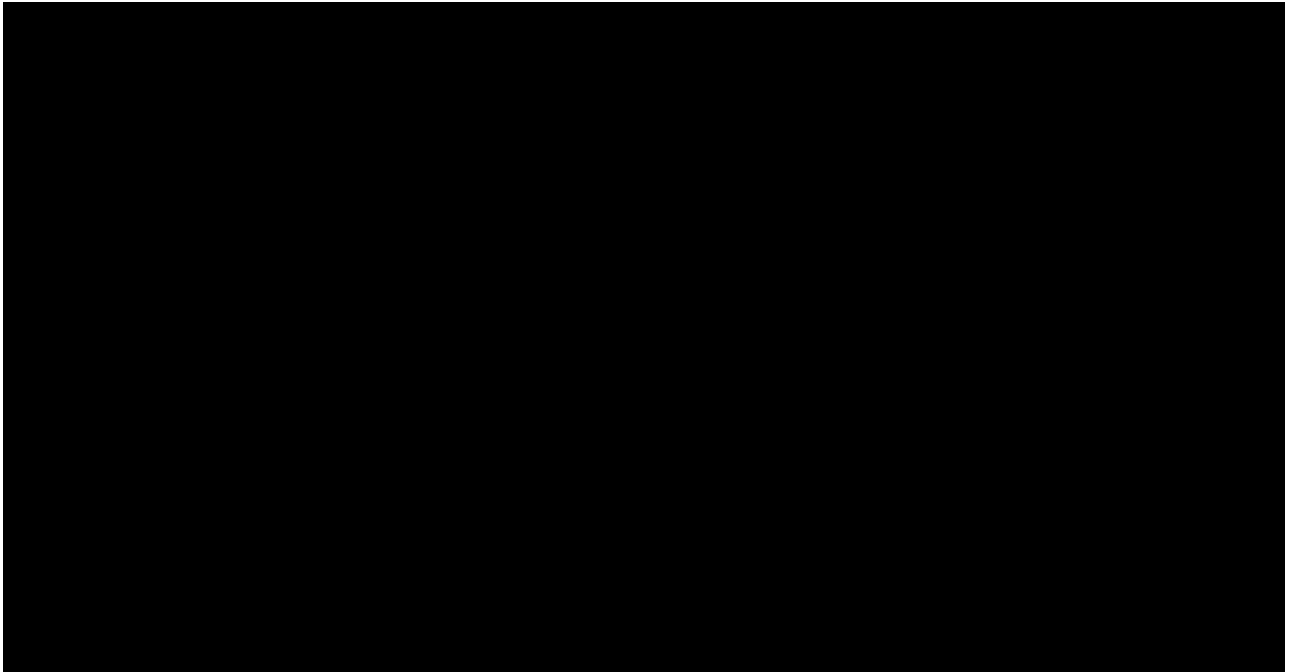
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie społecznej - HPP w postaci dziecięcej



Rysunek 16.

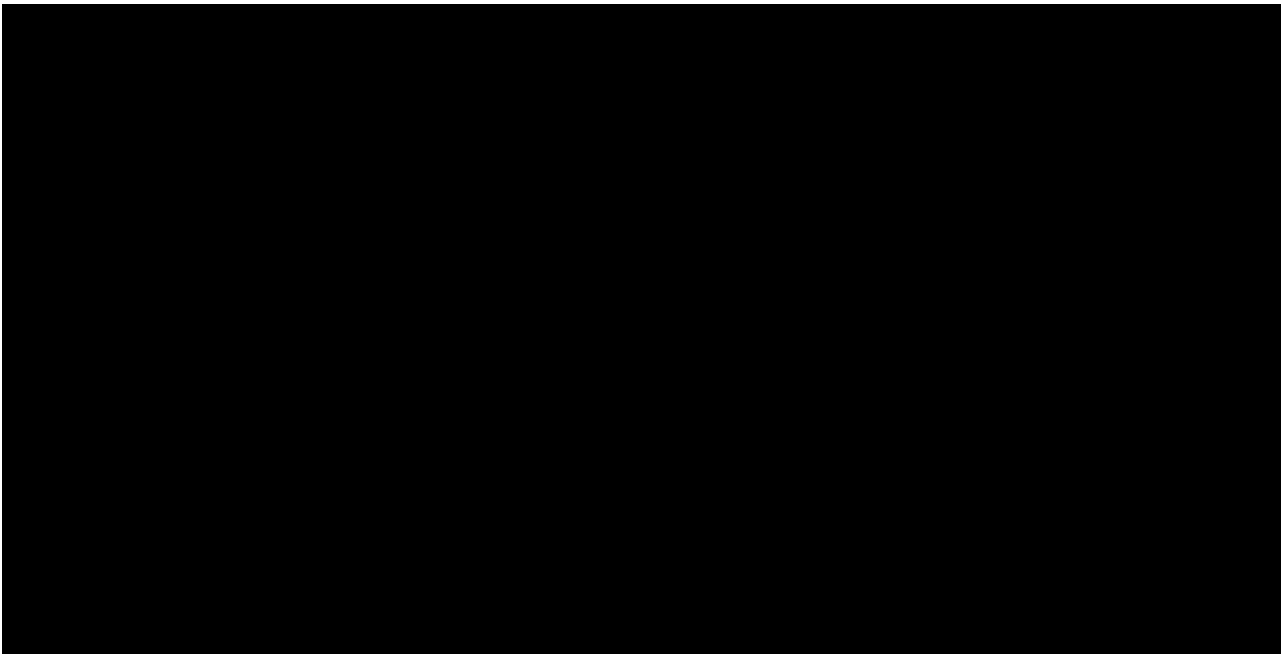
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika

publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej




Rysunek 17.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci dziecięcej

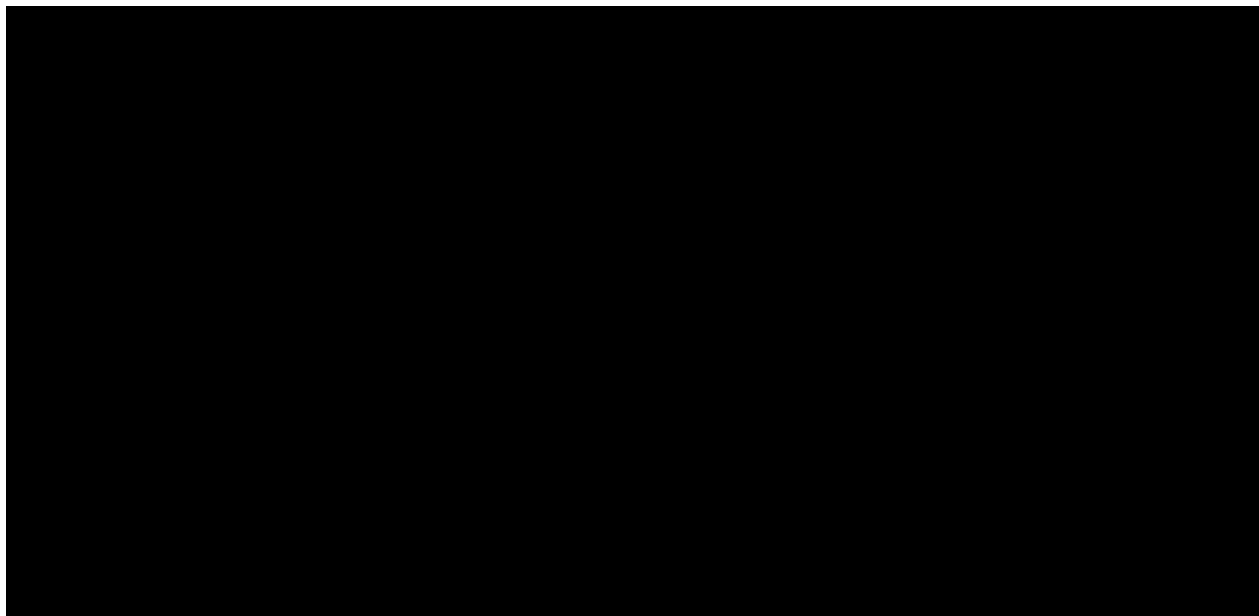


Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywą opłacalności (CEAC), określającą z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie społecznej. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej

progu opłacalności 175 926 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi  we wszystkich wariantach i perspektywach analizy.

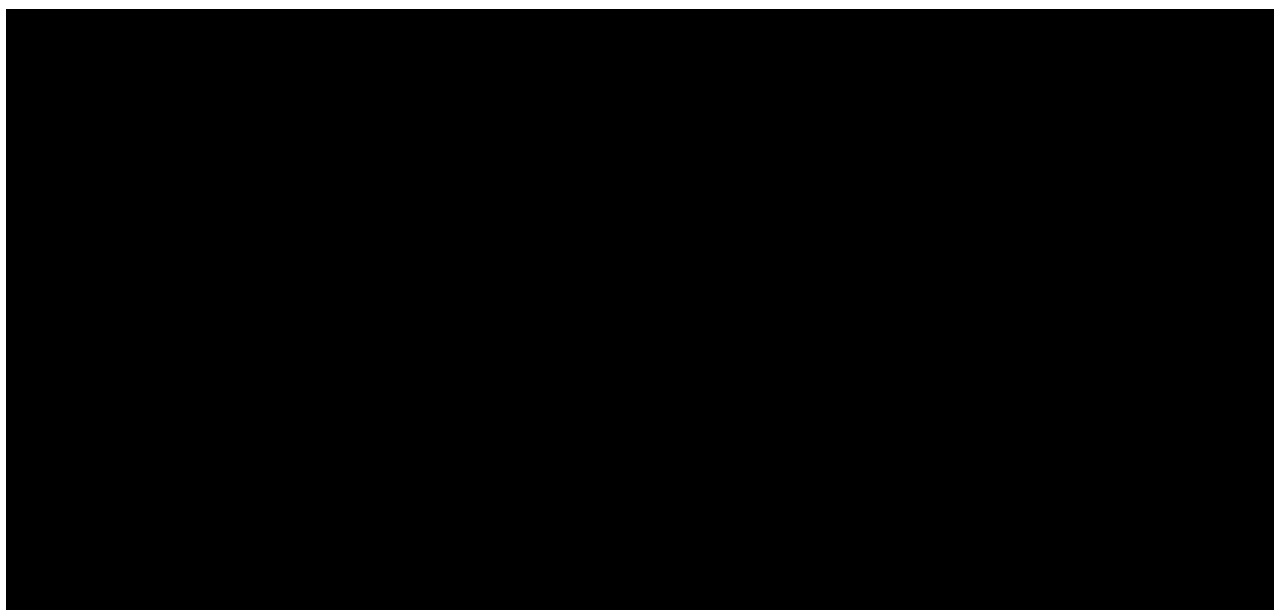
Rysunek 18.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie społecznej - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej



Rysunek 19.

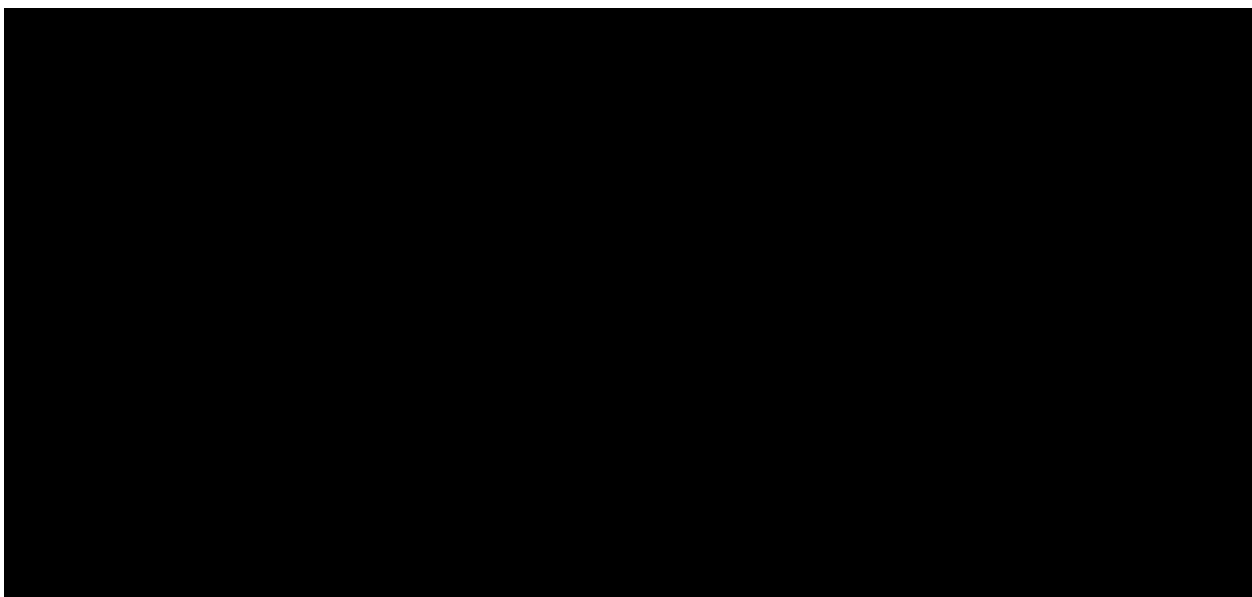
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie społecznej - HPP w postaci dziecięcej



Rysunek 20.

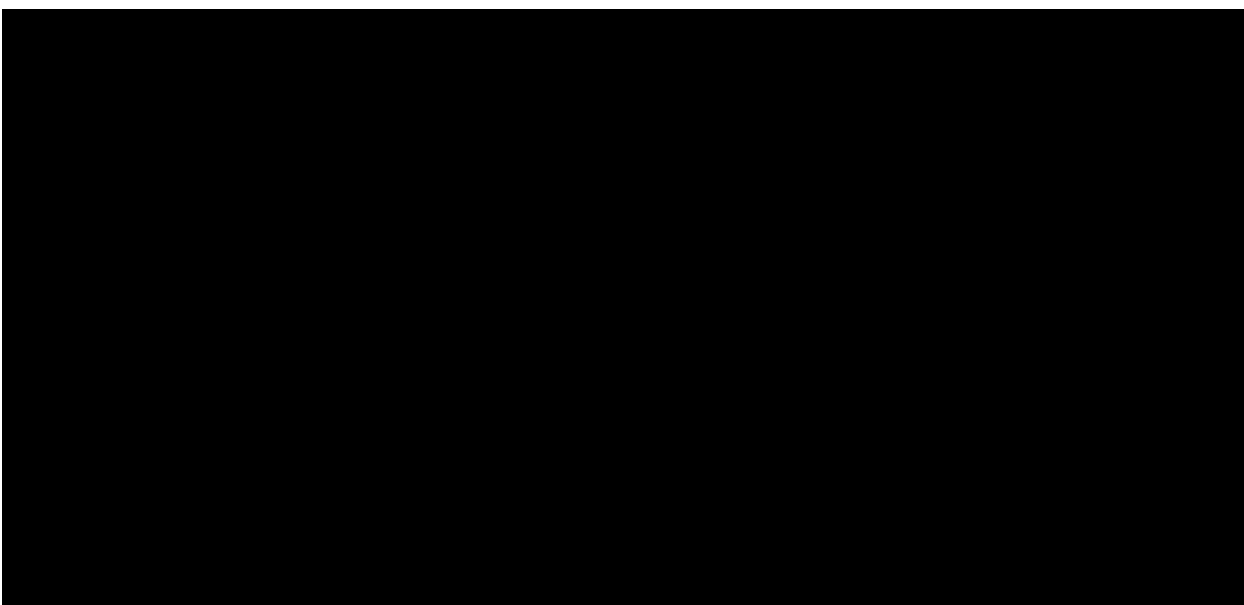
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej

względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej



Rysunek 21.

Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci dziecięcej



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. Sprawdzone, 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.

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, w ramionach leczenia AA oraz BSC, następujące równania:

- odsetek chorych w stanie SL I + odsetek chorych w stanie SL II + odsetek chorych w stanie SL III + odsetek chorych w stanie SL IV + odsetek zmarłych z powodu HPP + odsetek zmarłych z powodu innego niż HPP = 1

W ramach walidacji powyższe równanie zostało spełnione.

11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [NICE 2017], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Wyniki analizy z publikacji NICE 2017 dotyczące terapii AA

Stan zdrowia w modelu	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	Koszt roczny (PLN)*	Wartość jakości życia	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)
SL I	7 208,63	0,86	25,04
SL II	20 487,14	0,67	
SL III	30 277,27	0,54	
SL IV	73 982,47	0,23	
Inwazyjna wentylacja, wiek < 5 lat	2 058 333,61	-0,33	

*wyniki podano w przeliczeniu z funta brytyjskiego biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 24.07.2023 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 GBP = 5,1527 PLN

Przedstawiona w NICE 2017 analiza ekonomiczna dotyczyła chorych z HPP leczonych w Anglii.

W analizie NICE 2017 zostały uwzględnione te same stany w modelu, kategorie kosztowe i wyniki zdrowotne. Odnaleziona analiza ekonomiczna potwierdza zasadność modelowania kosztów i wyników zdrowotnych w dożywotnim horyzoncie czasowym, a także przyjęcia

12-tygodniowego cyklu w modelu. Ponadto waliduje ona konstrukcję modelu ekonomicznego w oparciu o zdefiniowane stany zdrowia, wykorzystanie określonych źródeł użyteczności i badań klinicznych (w tym punktów końcowych do modelowania).

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 przypadku niniejszej analizy obejmuje weryfikację danych wejściowych do modelu oraz uwzględnionych w modelowaniu założeń.

W publikacji *Whyte 2016a* autorzy opisują wpływ leczenia asfotazą alfa na śmiertelność noworodków i niemowląt z ciężką postacią HPP. Do badania włączono 37 chorych z HPP, którzy byli leczeni asfotazą alfa. Jedną z głównych miar wyniku była przeżywalność chorych u których podjęto leczenie. Badanie wykazało, że wskaźnik przeżycia jest równy 95% (35/37 badanych) w momencie osiągnięcia przez badanych 1. roku życia i 84% (31/37 badanych) w momencie osiągnięcia 5. roku życia.

Publikacja *Hofmann 2019* [Hofmann 2019], w której badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania asfotazy alfa u niemowląt i dzieci z hipofosfatazją, również oceniono wskaźnik przeżywalności chorych. Spośród 69 chorych włączonych do badania oraz leczonych asfotazą alfa, wskaźnik przeżywalności w momencie osiągnięcia przez badanych 6. roku życia był równy 80% (55/69 badanych).

W niniejszej analizie założenia związane z przeżywalnością chorych z HPP leczonych asfotazą alfa [REDACTED] do danych literaturowych. Z założeń przygotowanego modelu wynika, że wskaźnik przeżywalności w momencie osiągnięcia przez chorych 6. roku życia jest równy [REDACTED]. Zatem uwzględnione w modelowaniu założenia [REDACTED]

12. Ograniczenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni), co wiąże się z niepewnością. Aby

zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

Założono, że śmiertelność podstawowa jest niezależna od śmiertelności związanej z HPP, a więc prawdopodobieństwo zgonu z przyczyny innej niż HPP zostało przyjęte jako prawdopodobieństwo zgonu z dowolnej przyczyny, ze względu na niewielki odsetek zgonów z powodu HPP wśród wszystkich zgonów w Polsce (rozdział 5.2.1.).

Ponieważ w badaniach klinicznych nie zaobserwowano stosowania inwazyjnej wentylacji u pacjentów powyżej 4 roku życia, założono, że prawdopodobieństwo inwazyjnej wentylacji wynosi 0%, gdy modelowana kohorta osiągnie wiek 5 lat. Ponadto w badaniach klinicznych nie zaobserwowano zgonów związanych z HPP u pacjentów powyżej 4 roku życia, więc przyjęto zerowe prawdopodobieństwo zgonu związanego z HPP, gdy modelowana kohorta osiągnie wiek 5 lat.

Przyjęcie parametrów klinicznych (rozkład płci, wiek, masa ciała) dla chorych na podstawie badań włączonych do *Analizy klinicznej* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce. Ze względu na to, że średnia masa ciała chorych na HPP jest istotnie mniejsza niż średnia masa dla danego wieku, przyjęcie zależności masy ciała od wieku z danych ogólnych dotyczących Polski jest nieuzasadnione.


W przypadku chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej założono, że po przekroczeniu przez kohortę wieku 5 lat, chorym przydzielany jest jeden ze stanów SL I – IV zgodnie z rozkładem przyjętym dla chorych na HPP w postaci dziecięcej (rozdział 5.2.3.).

W niniejszej analizie podstawowej przyjęto, że dawkowanie asfotazy alfa jest równe dawkowaniu zalecanemu, obliczonemu w oparciu o średnią masę ciała chorych w danym wieku, zaokrąglonemu w dół do najbliższej dostępnej dawki (rozdział 6.1.1.).

Założono, że chorzy stosujący asfotazę alfa są leczeni do śmierci lub do przerwania leczenia, które następuje w wieku 5,5 lat (po 6 miesiącach od przypisania choremu stanu SL, na podstawie wyniku testu 6MWT), a następnie co 6 miesięcy, u chorych, którzy w tych punktach czasowych znajdują się w stanach SL III lub SL IV (rozdział 5.6.). Przerwanie leczenia następuje również w wieku 2 lat (po 2 latach od rozpoczęcia leczenia) u chorych w postaci perinatalnej i niemowlęcej HPP, którzy w tym punkcie czasowym wymagają stosowania inwazyjnej wentylacji. Ponadto efekty zdrowotne po przerwaniu leczenia asfotazą alfa modelowane są tak, jak dla chorych w ramieniu BSC.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: *Charakterystyki Produktu Leczniczego Strensiq®*, z *Danych dostarczonych przez Wnioskodawcę*, publikacji *Lloyd 2017*, dokumentu *NFZ 2007* oraz na podstawie przyjętych założeń (rozdział 6.3.1.).

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy (*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*). Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ (*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*), oraz opracowania *AOTMiT nr WT.541.12.2020*.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej. Przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie prezentacja Strensiq® 18mg/0,45ml, 12 fiolek. 

 Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

W ramach oszacowania kosztów podania leku (rozdział 6.2.) założono, że po odpowiednim przeszkoleniu, podanie asfotazy alfa może być wykonane przez opiekuna w warunkach domowych, również w przypadku najmłodszych chorych.

W niniejszej analizie nie uwzględniano możliwości dzielenia fiołki leku przez więcej niż 1 pacjenta, ze względu na rzadkość występowania choroby.

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

13. 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 15.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *NICE 2017*.

W publikacji przedstawiono model Markowa, w którym porównano asfotazę alfa z najlepszą opieką wspomagającą. Model ekonomiczny uwzględnia 6 stanów zdrowia: 4 stany dotyczące stopnia ciężkości, zdefiniowanego przez wynik testu 6MWT (ang. *6-Minute Walk Test*), stan dla osób, które wymagały inwazyjnej wentylacji oraz zgon. Analizę wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym, uwzględniając 12-tygodniową długość cyklu.

Koszt asfotazy alfa ustalono na podstawie jej ceny katalogowej i poufnych warunków handlowych. Cena zbytu netto wynosi 58,80 GBP/mg. Założono, że dawkowanie asfotazy alfa opiera się na macie ciała chorego (którą przyjęto na poziomie 19,3 kg) i wynosi ono 2 mg AA na kilogram masy ciała 3 razy w tygodniu lub 1 mg AA na kilogram masy ciała 6 razy w tygodniu. Wykluczono koszty związane z działaniami niepożądanymi, ponieważ uznano, że asfotaza alfa jest dobrze tolerowana, a większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W analizie podstawowej (stopa dyskontowa 1,5%) wykazano, że leczenie asfotazą alfa pozwala uzyskać dodatkowe 25,04 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą (łącznie 37,53 QALY w ramieniu AA oraz 12,48 QALY w ramieniu najlepszej opieki wspomagającej). Przy zastosowaniu stopy dyskontowej na poziomie 3,5% wykazano, że leczenie asfotazą alfa pozwala uzyskać dodatkowe 14,25 QALY w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą.

Ze względu na komercyjny charakter całkowitych kosztów różniących oraz kosztów inkrementalnych dotyczących asfotazy alfa w porównaniu z najlepszą opieką podtrzymującą, nie przedstawiono ich w raporcie *NICE 2017*. Zatem nie przedstawiono również jaką wartość przyjmuje współczynnik ICUR.

Parametry i niepewności w modelu zbadano za pomocą jednokierunkowej analizy wrażliwości, analiz scenariuszy oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. Pierwsza z nich sugeruje, że wyniki były najbardziej wrażliwe na stopę dyskontową zastosowaną w odniesieniu do kosztów i skutków zdrowotnych oraz na zmiany wartości jakości życia. Probabilistyczna analiza wrażliwości cechowała się niestabilnością wyników, zwłaszcza w przypadku wyniku inkrementalnego QALY (25,04 inkrementalne QALY w analizie podstawowej oraz 18,4 inkrementalne QALY w probabilistycznej analizie wrażliwości).

W zakresie przyjętej metodyki zaobserwowano następujące rozbieżności i podobieństwa względem odnalezionej analizy.

Rozbieżności dotyczyły wieku początkowego chorych w scenariuszach analizy, co wynika z tego, że *Program lekowy* dotyczy chorych, którzy rozpoczynają leczenie asfotazą alfa w wieku < 18 lat. Ponadto, jakość życia chorych została oszacowana przez 9 ekspertów klinicznych, zatem wartości jakości życia przyjęte w *NICE 2017* różnią się od tych przyjętych w niniejszej analizie.

Podobieństwa dotyczyły z kolei przyjętych stanów w modelu Markowa, zastosowania 12-tygodniowego cyklu w modelu, modelowania w dożywotnim horyzoncie czasowym oraz stosowania inwazyjnej wentylacji wyłącznie przez chorych w wieku < 5 lat. Podobne były również kategorie kosztowe przyjęte w analizie kosztów, [REDACTED], a także wykorzystane badania kliniczne, w tym punkty końcowe do modelowania.

Tabela 49.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Interwencja	Komparator	Stan zdrowia w modelu	Koszt roczny (GBP)	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)
NICE 2017	Asfotaza alfa	Najlepsza opieka wspomagająca	SL I	1 399	25,04
			SL II	3 976	
			SL III	5 876	
			SL IV	14 358	
			Wentylacja inwazyjna (w wieku < 5 lat)	399 467	

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).

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania asfotazy alfa względem BSC w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. 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 przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *zarządzeń Prezesa NFZ*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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

Wyniki analizy przedstawiono osobno w wariancie dotyczącym chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP oraz wariancie dotyczącym chorych z dziecięcą postacią HPP.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu asfotazy alfa zamiast BSC jest [REDAKTOWANE] od obowiązującego obecnie progu opłacalności zarówno w przypadku chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP jak i chorych z dziecięcą postacią HPP.

Zastosowanie asfotazy alfa zamiast BSC jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. W przypadku chorych na HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej stosowanie asfotazy alfa istotnie wpływa na przeżycie całkowite w pierwszych 5 latach życia, co jest szczególnie istotne ze względu na to, że jest to najcięższy okres choroby. Po przeżyciu tego okresu chory miałby duże szanse na przeżycie w dobrym stanie zdrowia aż do podeszłego wieku. Wykazano ponadto, że całkowity koszt terapii asfotazą alfa jest [REDAKTOWANE] niż koszt terapii BSC, co wynika z [REDAKTOWANE] czasu przeżycia całkowitego w przypadku chorych stosujących asfotazę alfa, jak również z [REDAKTOWANE]

Zgodnie z zapisami *Ustawy refundacyjnej*, zasady podejmowania decyzji refundacyjnych w Polsce dla leków sierocych oraz tych, które stosowane są w chorobach powszechnych formalnie są takie same. Należy jednak pamiętać, iż w przypadku chorób rzadkich, do których należy również HPP, podejście do analiz HTA powinno być inne. Wynika to z szeregu czynników związanych m.in. z niską liczebnością populacji docelowej (skutkującą mniejszą liczbą doniesień naukowych oraz niższymi standardami ich metodyki) oraz koniecznością oparcia oceny na surogatowych punktach końcowych, które nie zawsze są bezpośrednio związane z pierwszorzędowymi punktami końcowymi. Dodatkowo, najczęściej komparatorem w przypadku chorób rzadkich jest BSC lub brak leczenia (naturalny przebieg choroby), dla których doniesienia również bywają ograniczone i/lub niskiej jakości. Całokształt tych, jak również wielu innych czynników, determinuje ograniczone możliwości uzyskania opłacalności kosztowej. [Konsorcjum MCDA 2020].

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

Finansowanie asfotazy alfa u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

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 hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

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 50.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR 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	4 602 674
#2	Hypophosphatasia OR Hypophosphatasias OR hypophosphatosis OR Phosphoethanolaminuria OR "Phosphoethanol-aminuria" OR "Rathbun disease" OR "Rathbun syndrome"	1 475
#3	#1 AND #2	149

Data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2022

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*.

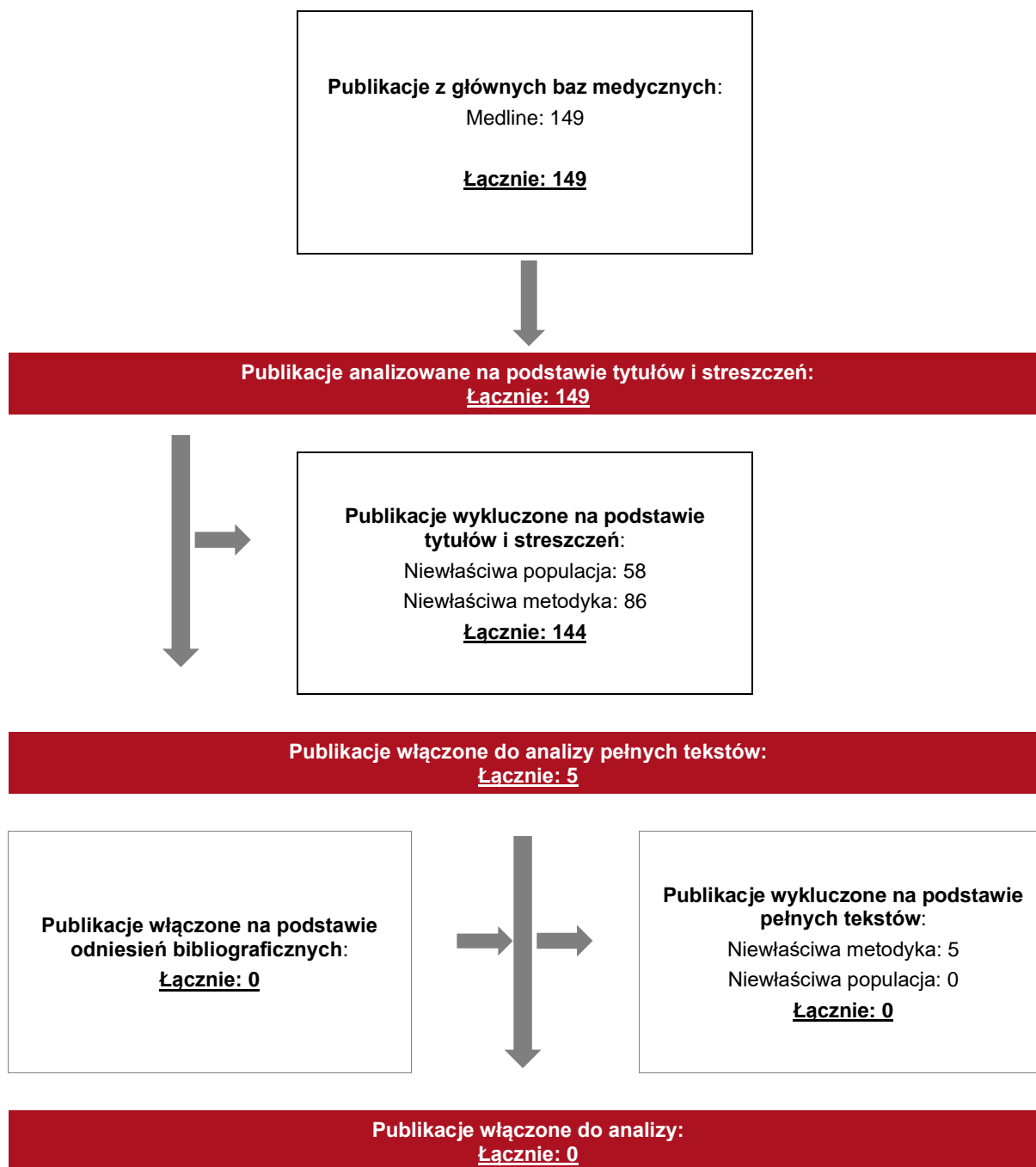
15.1.3. Selekcja badań

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 22.

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 149 publikacji w formie tytułów i abstraktów w bazie Medline.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 0 publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono publikacji do oceny jakości życia chorych. Mimo, że po analizie pełnych tekstów publikacje *Dahir 2022*, *Durrough 2020*, *Rush 2019*, *Pierpont 2021* oraz *Santurtun 2022* wykluczono ze względu na metodykę, to zostały one dodane dodatkowo w związku z tym, że opisują jakość życia chorych na HPP.

Wartość pomiaru jakości życia w publikacji *Dahir 2022* zostały określone na podstawie kwestionariuszy SF-35v2 (ang. *Short-Form Health Survey for Children*), BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory Short Form*), HAQ-DI (ang. *Health Assessment Questionnaire and Disability Index*). Populacja składała się z 398 dorosłych osób - 213 z dziecięcym rozpoznaniem HPP (114 leczonych i 99 nieleczonych) oraz 141 z HPP z rozpoznaniem w wieku dorosłym (2 leczonych i 139 nieleczonych). Wyniki zostały podane jako średnie wartości HRQoL dotyczące chorych leczonych oraz nieleczonych enzymatyczną terapią zastępczą.

W publikacji *Durrough 2020* wykorzystane dane z kwestionariusza SF-36. Zawierał on kilka kryterium, a dwa z nich dotyczyły zdrowia fizycznego (*General health*) oraz psychicznego (*Emotional well-being*). W badaniu wzięło udział 15 dorosłych chorych z HPP, a mediana ich wieku wynosiła 44 lata.

Wartości pomiaru jakości życia w publikacji *Rush 2019* zostały określone na podstawie odpowiedzi uczestników badania za pomocą kwestionariusza SF-10. W badaniu wzięły udział dzieci chore na HPP oraz ich opiekunowie, a wyniki zostały podane jako średnie wartości fizycznej i psychicznej jakości życia badanych.

Publikacja *Pierpont 2021* wykorzystwała dane zamieszczone w kwestionariuszu PedsQL (ang. *Pediatric Quality of Life*) w celu określenia średniej wartości fizycznej oraz psychicznej jakości życia badanych. Odpowiedzi dostarczyły dzieci chore na HPP oraz ich opiekunowie.

W artykule *Santurtun 2022* wykorzystane dane z kwestionariusza SF-36. Zawierał on kilka kryterium z podziałem na zdrowie fizyczne (*physical component summary*) i psychiczne (*mental component summary*), a autorzy podali średnie wartości z podziałem na te dwa kryteria. Wiek badanych wynosił od 21 do 77 lat (średnio 51 lat \pm 14 lat).

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

Tabela 51.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rodzaj jakości życia		Średnia wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Dahir 2022	SF-36v2	Fizyczna	Nieleczeni	41,5	SD = 11,6	65
			Leczeni	33,0	SD = 8,8	35
		Psychiczna	Nieleczeni	47,8	SD = 9,6	65
			Leczeni	39,8	SD = 12,4	35
	BPI-SF	Nasilenie bólu	Nieleczeni oraz leczeni	4,0	0,0 – 10,0	113
			Nieleczeni	3,3	0,0 – 10,0	73
			Leczeni	5,1	0,8 – 8,3	40
		Zakłócenia bólowe	Nieleczeni oraz leczeni	3,8	0,0 – 10,0	110
			Nieleczeni	3,3	0,0 – 9,0	70
			Leczeni	5,3	0,0 – 10,0	40
	HAQ-DI	Niepełnosprawność fizyczna	Nieleczeni oraz leczeni	0,4	0,0 – 2,7	108
			Nieleczeni	0,4	0,0 – 2,3	70
Leczeni			0,7	0,0 – 2,7	38	
Durrrough 2020	SF-36	Fizyczna (General health)		36,8	SD = 24,0	14
		Psychiczna (Emotional well-being)		66,0	SD = 17,9	
Rush 2019	SF-10	Fizyczna		23,7	\pm 20,2	44
		Psychiczna		45,6	\pm 11,3	
Pierpont 2021	PedsQL	Fizyczna		68,6	\pm 28,4	15
		Psychiczna		69,5	\pm 18,8	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rodzaj jakości życia	Średnia wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Santurtun 2022	SF-36	Fizyczna (physical component summary)	51,7	n/d	35
		Psychiczna (mental component summary)	45,0	n/d	

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 hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby;
- **interwencja:** asfotaza alfa;
- **komparatory:** najlepsze leczenie wspomagające;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** chorzy z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, 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 52.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 629 267	111 225
#2	Strensiq OR "asfotase alfa" OR "ENB-0040" OR "ENB 0040" OR "ENB0040" OR "ALXN-1215" OR "ALXN 1215" OR "ALXN1215" OR "sALP-FcD-10" OR "sALP-FcD10" OR "sALP-FcD 10"	148	32
#3	#1 AND #2	7	1

Data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2022

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowo kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 53.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie CEAR	Liczba trafień w bazie NICE
1	Strensiq	0	2

Data ostatniego wyszukiwania: 13.10.2022

Zakładaniem wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

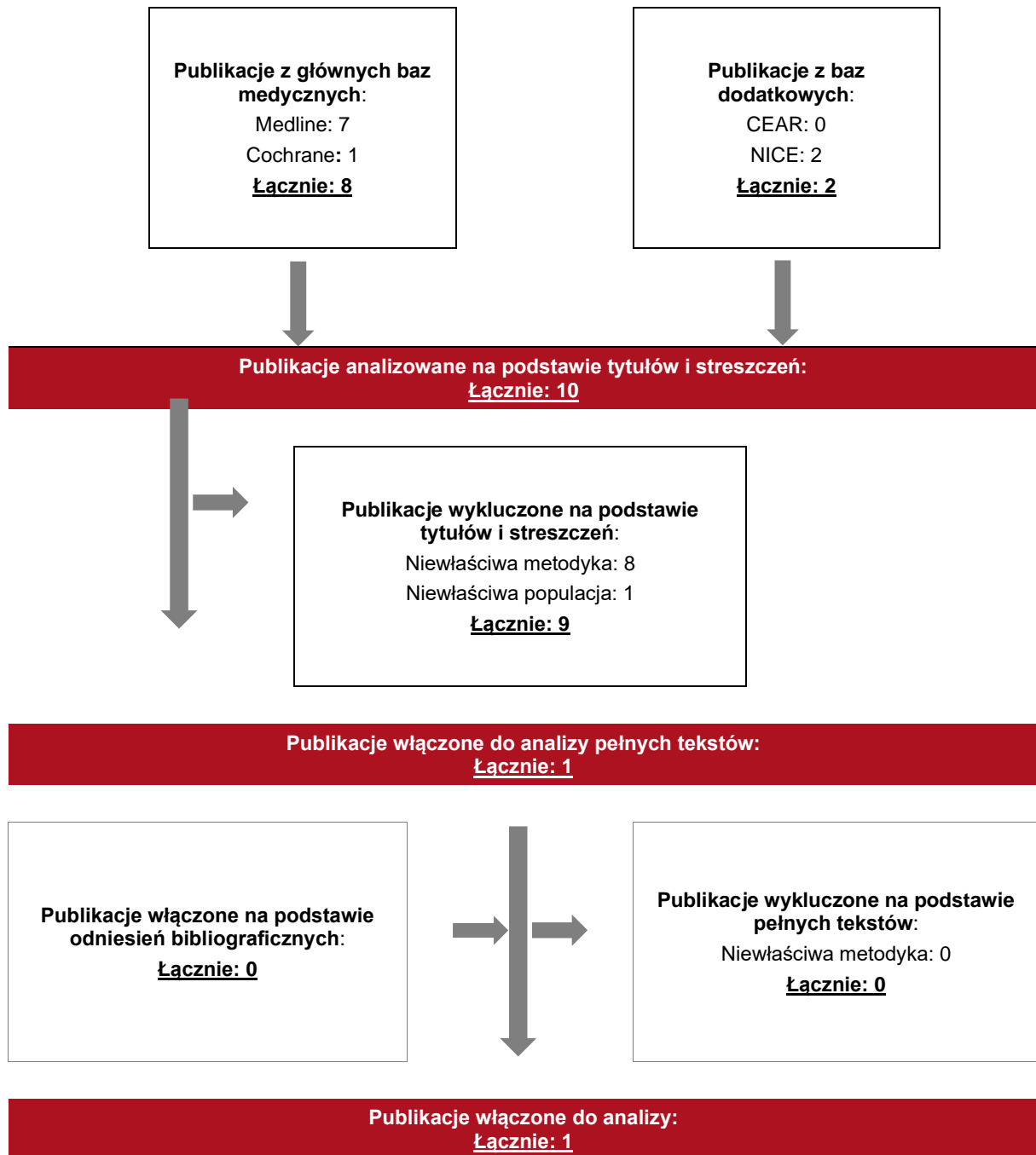
15.2.3. Selekcja badań

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 23.

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 10 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 7 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy 1 publikację: *NICE 2017*, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono inną analizę ekonomiczną, w której pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania asfotazy alfa.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 13.).

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

Tabela 54.

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. - 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 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 8.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dotatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności 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 Ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	n/d
8.2.	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych 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, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych	n/d
8.3.	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym 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 12.
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.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Definicje stanów zdrowia modelowane na podstawie wieku oraz wyniku testu 6MWT jako procent wartości przewidywanej.....	22
Tabela 2. Zgony z powodu HPP w pierwszych dziesięciu 12-tygodniowych okresach u pacjentów leczonych asfotazą alfa.....	25
Tabela 3. Zgony z powodu HPP w pierwszych dziesięciu 12-tygodniowych okresach u pacjentów leczonych BSC	26
Tabela 4. Średnia zmiana w wyniku 6MWT _{zaobserwowanym} pomiędzy kolejnymi wizytami w zależności od ramienia leczenia	31
Tabela 5. Obserwowane przejścia między stanami dla kolejnych wizyt w ramieniu asfotazy alfa	31
Tabela 6. Obserwowane przejścia między stanami dla kolejnych wizyt w ramieniu BSC	32
Tabela 7. Oszacowane wartości współczynników w równaniu modelu przewidującym wyniki 6MWT	33
Tabela 8. Macierz przejścia w ramieniu AA w wieku 10 lat	34
Tabela 9. Macierz przejścia w ramieniu BSC w wieku 10 lat	34
Tabela 10. Prawdopodobieństwo zgonu oszacowane w oparciu o polskie tablice trwania życia	35
Tabela 11. Wartości jakości życia (EQ-5D) w wybranych stanach zdrowia	41
Tabela 12. Średnia masa ciała chorych na HPP według wieku.....	48
Tabela 13. Wiek wyjściowy modelowanych grup pacjentów	49
Tabela 14. Wyjściowy rozkład stanów SL I – IV w modelu.....	50
Tabela 15. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	58

Tabela 16. Schemat dawkowania asfotazy alfa w oparciu o masę ciała uwzględniony w analizie podstawowej.....	60
Tabela 17. Ceny prezentacji leku uwzględnione w analizie	62
Tabela 18. Średni koszt stosowania asfotazy alfa w cyklu uwzględnionym w modelu, w podziale na określoną masę chorego	62
Tabela 19. Częstość występowania objawów i komplikacji z uwzględnieniem stanu zdrowia według <i>Lloyd 2017</i>	64
Tabela 20. Świadczenia uwzględnione w analizie kosztów.....	64
Tabela 21. Częstości stosowania świadczeń uwzględnionych w ramach leczenia wspomagającego.....	67
Tabela 22. Koszty jednostkowe modelowanych świadczeń uwzględnione w analizie podstawowej.....	68
Tabela 23. Oszacowanie kosztu hospitalizacji związanej z komplikacjami stomatologicznymi w oparciu o hospitalizacje z <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i>	69
Tabela 24. Oszacowanie alternatywnego kosztu operacji ortopedycznej w oparciu o hospitalizacje z <i>Zarządzenia leczenie szpitalne</i>	70
Tabela 25. Podstawowe bezpośrednie koszty medyczne w podziale na wiek i dotkliwość HPP w cyklu uwzględnionym w modelu (PLN).....	71
Tabela 26. Podstawowe bezpośrednie koszty medyczne w podziale na wiek i dotkliwość HPP w ujęciu rocznym.....	72
Tabela 27. Koszt kwalifikacji do Programu lekowego uwzględniony w analizie podstawowej.....	73
Tabela 28. Koszty monitorowania w Programie lekowym uwzględnione w analizie podstawowej.....	74

Tabela 29. Ryczałt roczny diagnostyki i monitorowania w Programie lekowym uwzględniony w analizie podstawowej	75
Tabela 30. Koszty stosowania porównywanych technologii w przeliczeniu na cykl modelu (PLN)	76
Tabela 31. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	77
Tabela 32. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej	87
Tabela 33. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora – HPP w postaci dziecięcej	88
Tabela 34. Inkrementalne wyniki analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej	88
Tabela 35. Inkrementalne wyniki analizy kosztów-użyteczności - HPP w postaci dziecięcej	89
Tabela 36. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej	91
Tabela 37. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem - HPP w postaci dziecięcej	91
Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania AA vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych / scenariuszy analizy w perspektywie społecznej - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej	93
Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania AA vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych / scenariuszy analizy w perspektywie społecznej - HPP w postaci dziecięcej	98
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania AA vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych / scenariuszy analizy w perspektywie	

płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci niemowlęcej i perinatalnej.....	102
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania AA vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych / scenariuszy analizy w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci dziecięcej.....	106
Tabela 42. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	110
Tabela 43. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie społecznej - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.....	113
Tabela 44. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie społecznej - HPP w postaci dziecięcej	113
Tabela 45. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.....	113
Tabela 46. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci dziecięcej	113
Tabela 47. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną – HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej	120
Tabela 48. Wyniki analizy z publikacji <i>NICE 2017</i> dotyczące terapii AA	121
Tabela 49. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....	126
Tabela 50. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	130

Tabela 51. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych na HPP	133
Tabela 52. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	135
Tabela 53. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	135
Tabela 54. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	139

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Przebieg wzajemnie powiązanych punktów końcowych w badaniach klinicznych pacjentów z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej	18
Rysunek 2. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	20
Rysunek 3. Przeżycie całkowite chorych według poszczególnych badań	25
Rysunek 4. Zaobserwowane i przewidywane krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych asfotazą alfa	27
Rysunek 5. Zaobserwowane i przewidywane krzywe przeżycia dla pacjentów leczonych BSC	28
Rysunek 6. Obniżki jakości życia dla opiekunów chorych z DMD na podstawie <i>Landfeldt 2016</i>	43
Rysunek 7. Średnia masa ciała chorych na HPP według wieku.....	49
Rysunek 8. Przebieg Markowa dla asfotazy alfa - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej	54
Rysunek 9. Przebieg Markowa dla BSC - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.....	54
Rysunek 10. Przebieg Markowa dla asfotazy alfa - HPP w postaci dziecięcej	55
Rysunek 11. Przebieg Markowa dla BSC - HPP w postaci dziecięcej.....	55
Rysunek 12. Przeżycie całkowite w niemowlęcej i perinatalnej postaci HPP	56
Rysunek 13. Przeżycie całkowite w dziecięcej postaci HPP	56
Rysunek 14. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie społecznej - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.....	115
Rysunek 15. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie społecznej - HPP w postaci dziecięcej.....	115

Rysunek 16. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.....	115
Rysunek 17. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci dziecięcej.....	116
Rysunek 18. Prawdopodobieństwo efektywności kosztownej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie społecznej - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.....	117
Rysunek 19. Prawdopodobieństwo efektywności kosztownej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie społecznej - HPP w postaci dziecięcej.....	117
Rysunek 20. Prawdopodobieństwo efektywności kosztownej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej.....	117
Rysunek 21. Prawdopodobieństwo efektywności kosztownej dla technologii wnioskowanej względem komparatora w perspektywie płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną - HPP w postaci dziecięcej.....	118
Rysunek 22. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	131
Rysunek 23. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	137

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	<i>Strensiq® (asfotaza alfa) stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2023
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Strensiq® (asfotaza alfa) stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2023
AOTMiT Opracowanie nr WT.541.12.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opracowanie nr WT.541.12.2020 <i>Propozycja modelu szacowania kosztów funkcjonowania szpitala tymczasowego</i> , 03.11.2020 r.
ChPL Strensiq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Strensiq®
Dahir 2022	Dahir K. M., Seefried L., Kishnani P. S. i in., <i>Clinical profiles of treated and untreated adults with hypophosphatasia in the Global HPP Registry.</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases, 2022, 17:277
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, wniosków z dyskusji z ekspertami klinicznymi, zużycia zasobów medycznych w leczeniu wspomagającym oraz dodatkowych badań dotyczących jakości życia w HPP
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Dolan 1997	Dolan P. <i>Modeling valuations for EuroQol health states</i> . Med Care. 1997;35(11):1095-108
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Durrrough 2020	Durrrough C., Colazo J. M., Simmons J. i in., <i>Characterization of Physical, Functional, and Cognitive Performance in 15 Adults with Hypophosphatasia.</i> , Bone, 2022
Hofmann 2019	Hofmann C. E., Harmatz P., Vockley J. i in., <i>Efficacy and Safety of Asfotase Alfa in Infants and Young Children With Hypophosphatasia: A Phase 2 Open-Label Study.</i> , J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104(7):2735-2747
Khan 2019	Khan A. A., Josse R., Kannu P. I in., <i>Hypophosphatasia: Canadian update on diagnosis and management</i> . Osteoporos Int. 2019;30(9):1713-22
Kishnani 2019	Kishnani P. S., Rockman-Greenberg C., Rauch F. i in., <i>Five-year efficacy and safety of asfotase alfa therapy for adults and adolescents with hypophosphatasia.</i> , Bone. 2019; 121:149-162
Konsorcjum MCDA 2020	Konsorcjum MCDA, <i>Wielokryterialna analiza decyzyjna (MCDA), Multi-criteria Decision Analysis w ocenie technologii stosowanych w nieonkologicznych chorobach rzadkich</i> . Warszawa 2020. Polska
Landfeldt 2016	Landfeldt E., Lindgren P., Bell C. F. i in., <i>Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy</i> . Journal of Neurology. 2016;263:906-15
Lloyd 2015 (dane dostarczone wraz z modelem od Wnioskodawcy)	Lloyd A., Gallop K., Hutchings A., Acaster S., <i>How do we estimate quality adjusted life years (QALY) in rare diseases? A case study in hypophosphatasia</i> . Values Heal. 2015; 18(7):A651

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Lloyd 2017 (dane dostarczone wraz z modelem od Wnioskodawcy)	Lloyd A., Tomazos I.C., Gallop K. i in., <i>Effect of asfotase alfa treatment on health states and ambulatory function in patients with hypophosphatasia</i> . Poster presented at: Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; 2017 Sep 8-11; Denver, CO, USA.
Lloyd i Acaster 2017 (dane dostarczone wraz z modelem od Wnioskodawcy)	Lloyd A. and Acaster S., <i>An updated estimate of the impact of hypophosphatasia on HRQL for three different age groups</i> . November 2017.
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
McDonald 2013	McDonald C. M., Henricson E. K., Abresch R.T. i in., <i>The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study</i> , Muscle & nerve 2013; 48(3):357-68
NFZ 2007	https://www.nfz-gdansk.pl/refundacja-lekow/opinie-konsultantow-dotyczace-stosowania-lekow/podawanie-antybiotykow-dozylnie-i-domiesniowo-niemowletom-do-3-miesiaca-zycia,257 (data dostępu: 24.07.2023 r.)
NICE 2017	NICE, <i>Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia</i> , 2017
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
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Phillips 2019	Phillips D., Tomazos I. C, Moseley S. i in., <i>Reliability and Validity of the 6-Minute Walk Test in Hypophosphatasia</i> , JBMR Plus 2019, 3(6): e10131
Pierpont 2021	Pierpont E. I, Simmons J. H., Spurlock J. i in., <i>Impact of pediatric hypophosphatasia on behavioral health and quality of life</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases (2021) 16:80
Plan dla chorób rzadkich	Uchwała Nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. w sprawie przyjęcia dokumentu Plan dla Chorób Rzadkich, https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WMP20210000883/O/M20210883.pdf
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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rush 2019	Rush E. T., Moseley S, Petryk A., <i>Burden of disease in pediatric patients with hypophosphatasia: results from the HPP Impact Patient Survey and the HPP Outcomes Study Telephone interview</i> , Orphanet Journal of Rare Diseases (2019) 14:201
Santurtun 2022	Santurtun M., Mediavilla-Martinez E., Vega A. I. i in. <i>Pain and health-related quality of life in patients with hypophosphatasemia with and without ALPL gene mutations.</i> , Frontiers in Endocrinology 2022
Song 2010	Song J., Floyd F. J., Seltzer M. M. i in., <i>Long-term Effects of Child Death on Parents' Health Related Quality of Life: A Dyadic Analysis</i> . Family relations. 2010;59(3):269-82
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 24.07.2023 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Tablice przyczyn zgonów 2017 - 2021	Zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn zgonów w 2021 roku; Zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn zgonów w 2020 roku; Zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn zgonów w 2019 roku; Zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn zgonów w 2018 roku; Zgony według wieku i płci zmarłych oraz przyczyn zgonów w 2017 roku: https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx (data dostępu: 24.07.2023 r.)
Tablice trwania życia na rok 2021	Główny Urząd Statystyczny, <i>Tablice trwania życia 1990-2021</i> https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html (data dostępu: 24.07.2023 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
Whyte 2014	Whyte M. P., Rockman-Grennberg C., Hofmann C. i in., <i>Improved survival with asfotase alfa treatment in pediatric patients with hypophosphatasia at high risk of death</i> . J Bone Miner Res [Internet]; 29(Suppl 1: S33).2014
Whyte 2016a	Whyte M. P., Rockman-Greenberg C., Ozono K. i in., <i>Asfotase Alfa Treatment Improves Survival for Perinatal and Infantile Hypophosphatasia</i> . The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2016; 101(1):334-42
Whyte 2016b	Whyte M. P., Wenkert D., Zhang F., <i>Hypophosphatasia: Natural history study of 101 affected children investigated at one research center</i> . Bone. 2016 Dec;93:125-138.
Whyte 2016c	Whyte M. P., Madson K. L., Phillips D. i in., <i>Asfotase alfa therapy for children with hypophosphatasia.</i> , JCI Insight. 2016; 1(9):e85971
Whyte 2019a	Whyte M. P., Simmons J. H., Moseley S. i in., <i>Asfotase alfa for infants and young children with hypophosphatasia: 7 year outcomes of a single-arm, open-label, phase 2 extension trial</i> , Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7(2):93-105
Whyte 2019b	Whyte M. P., Leung E., Wilcox W. R. i in., <i>Study 011-10 Investigators. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study.</i> , J Pediatr. 2019; 209:116-124.e4.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Xie 2016	Xie F., Pullenayegum E., Gaebel K. i in., <i>A Time Trade-off-derived Value Set of the EQ-5D-5L for Canada</i> . Med Care. 2016;54(1):98-105
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 82/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 26 maja 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe