



IGNORANTIA NOCET

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

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
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 02-616
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 wpływu na system ochrony zdrowia 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
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Oszacowanie wielkości populacji docelowej; • Kontrola jakości
	<ul style="list-style-type: none"> • Zdefiniowanie populacji; • Oszacowanie wielkości populacji docelowej; • Opracowanie możliwych scenariuszy; • Wnioski końcowe; • Aspekty etyczne i społeczne; • Kontrola jakości
	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie możliwych scenariuszy; • Ocena kosztów

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	6
1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	10
2. Analiza wpływu na budżet.....	10
2.1. Metodyka analizy	10
2.2. Horyzont czasowy.....	11
2.3. Perspektywa	12
2.4. Scenariusze porównywane	12
2.5. Populacja	13
2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.....	13
2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku	20
2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	23
2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.....	24
2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją.....	25
2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach.....	25
2.6. Analiza kosztów	26

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej.....	27
2.6.2. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej.....	32
2.6.1. Modelowanie kosztów	32
2.6.2. Podsumowanie kosztów.....	38
2.7. Podsumowanie danych wejściowych.....	38
2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy.....	44
2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe	44
2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe	44
3. Analiza wrażliwości	46
4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń.....	49
5. Aspekty etyczne i społeczne	49
6. Ograniczenia.....	51
7. Podsumowanie i wnioski końcowe	52
8. Załączniki	55
8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...55	
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....56	
8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej.....58	
8.4. Wyniki badania ankietowego.....61	
9. Spis tabel	67
10. Spis rysunków	70
11. Bibliografia.....	71

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AA	ang. <i>asfotase alfa</i> – asfotaza alfa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>budget impact analysis</i> – analiza wpływu na budżet
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CZN	cena zbytu netto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HPP	ang. <i>hypophosphatasia</i> - hipofosfatazja
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
m.ż.	miesiąc życia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
r.ż.	rok życia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Strensiq® (asfotaza alfa, AA) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją (HPP, ang. hypophosphatasia) dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.

Dokument składa się z analizy wpływu na budżet, analizy wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz zestawienia aspektów etycznych i społecznych.

METODYKA

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią:

- 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.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów klinicznych (analiza podstawowa) oraz danych pochodzących z badań epidemiologicznych dotyczących HPP (alternatywne warianty testowane w analizie wrażliwości).

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której asfotaza alfa nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego. W scenariuszu tym, w leczeniu objawów kostnych choroby u chorych z HPP stosowane jest wyłącznie leczenie wspomagające. W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której asfotaza alfa stosowana będzie w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z HPP dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby i będzie finansowana ze środków publicznych. Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

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.

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków, kosztu leczenia wspomagającego, kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w *Programie lekowym* oraz kosztu kwalifikacji do *Programu lekowego*.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej, obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta, oraz z perspektywy płatnika publicznego. Przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Dla kluczowych danych wejściowych przeprowadzono analizę wrażliwości.

WYNIKI

Oszacowanie populacji

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej wynosi w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym) [REDACTED] chorych w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] chorych w 2. roku refundacji. Prognozowana łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną wynosi natomiast [REDACTED] chorych w 1. roku refundacji oraz [REDACTED] chorych w 2. roku refundacji.

Wydatki inkrementalne w perspektywie płatnika publicznego

Po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych asfotazy alfa nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego.

Wariant	Wydatki inkrementalne (scenariusz nowy vs istniejący)	
	1. rok	2. rok
Całkowite koszty różniące (PLN)		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		
Koszt Strensiq® (PLN)		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry / scenariusze: warianty oszacowania populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana oraz populacji docelowej, udziały w rynku w 1. roku refundacji, dawkowanie leku AA oraz modelowanie kosztów.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy płatnika publicznego.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu asfotazy alfa (Strensiq®) do *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek wydawany w ramach programu lekowego.

Bezpośrednią konsekwencją tej decyzji będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej u chorych z HPP dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Rozszerzone zostanie spektrum terapeutyczne, w związku z czym lekarze, którzy dotychczas mogli zastosować leczenie jedynie przy pomocy najlepszego leczenia wspomagającego teraz będą mogli skorzystać również z terapii lekiem Strensiq®, pierwszej i jedynej zarejestrowanej przyczynowej terapii w leczeniu hipofosfatazji dziecięcej. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii asfotazą alfa skorzysta prawdopodobnie około ■ chorych, w drugim roku refundacji około ■ chorych. W konsekwencji finansowanie

leku Strensiq® zapewni chorym z HPP dziecięcą dostęp do jedyne go skutecznego leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia. Będzie się to jednak wiązało ze wzrostem wydatków po stronie płatnika publicznego związanych z finansowaniem leku oraz realizacją programu lekowego.

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Strensiq® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Strensiq® przyczyni się do istotnej poprawy sytuacji chorych z HPP dziecięcą w Polsce i umożliwi leczenie jedyną dostępną zastępczą terapią enzymatyczną, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

1. Cel analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Strensiq® (asfotaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją (HPP, ang. hypophosphatasia) dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Strensiq® w przedstawionym wskazaniu.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń.

2. Analiza wpływu na budżet

2.1. Metodyka analizy

1. Analizę wykonano w oparciu o *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań, Wytyczne AOTMiT* oraz *Ustawę o refundacji*.
2. Zdefiniowano populację docelową dla technologii wnioskowanej na podstawie wyników badania ankietowego wśród 3 ekspertów klinicznych¹.
3. Przeprowadzono prognozę liczebności populacji w kolejnych latach horyzontu czasowego, poczynsz od września 2023 roku.
4. Oszacowano rozpowszechnienie technologii medycznych stosowanych w populacji docelowej oraz przeprowadzono prognozę rozpowszechnienia interwencji po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tej interwencji.

¹ Populację docelową zdefiniowano również na podstawie badań epidemiologicznych dotyczących HPP i wykorzystano ją w alternatywnych wariantach analizy wrażliwości.

5. Na podstawie wartości różniących kategorii kosztowych w terapii asfotazą alfa i terapii BSC, uwzględnionych w analizie ekonomicznej, oszacowano koszty terapii technologią wnioskowaną oraz najlepszą opieką wspomagającą.
6. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego oraz przewidywane łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej w latach ujętych w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza istniejącego, czyli w przypadku braku finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego oraz przewidywane łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej w horyzoncie czasowym analizy dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu technologii wnioskowanej ze środków publicznych.
8. Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu nowym, a wydatkami w scenariuszu istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne przyjmują wartości wyższe od zera oznacza to dodatkowe obciążenia finansowe związane z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej.
9. W niniejszym dokumencie wyniki oraz wartości parametrów podawano najczęściej z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku, natomiast obliczenia wykonano na wartościach bez zaokrągleń (w celu uzyskania bardziej dokładnych wyników).
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej oraz kluczowych parametrów uwzględnianych w niniejszej analizie.

2.2. Horyzont czasowy

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznymi AOTMiT* horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) oraz co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2023 do końca sierpnia 2025. Uzasadnieniem przyjęcia takiego horyzontu czasowego jest fakt, że wnioskowana technologia byłaby finansowana w ramach *Programu lekowego*, który w sposób

precyzyjny określa standard terapeutyczny oraz ogranicza stosowanie technologii medycznej do wybranych ośrodków kontraktujących program lekowy. Podkreślić również należy, iż brak jest alternatywnej technologii refundowanej w rozważanym wskazaniu (stosowane jest obecnie wyłącznie leczenie objawowe), w związku z czym lek Strensiq® powinien szybko osiągnąć zakładany udział w rynku.

Dodatkowo, zgodnie z *Ustawą o refundacji*, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata, co potwierdza zasadność przyjętego horyzontu czasowego analizy.

2.3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy wpływu na budżet, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny²)
- oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Perspektywa wspólna tożsama jest z perspektywą płatnika publicznego, w związku z czym w analizie zaprezentowano wyniki tylko z jednej perspektywy płatnika publicznego.

2.4. Scenariusze porównywane

W analizie wpływu na budżet rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z HPP dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. W scenariuszu tym lek będzie dostępny w programie lekowym i

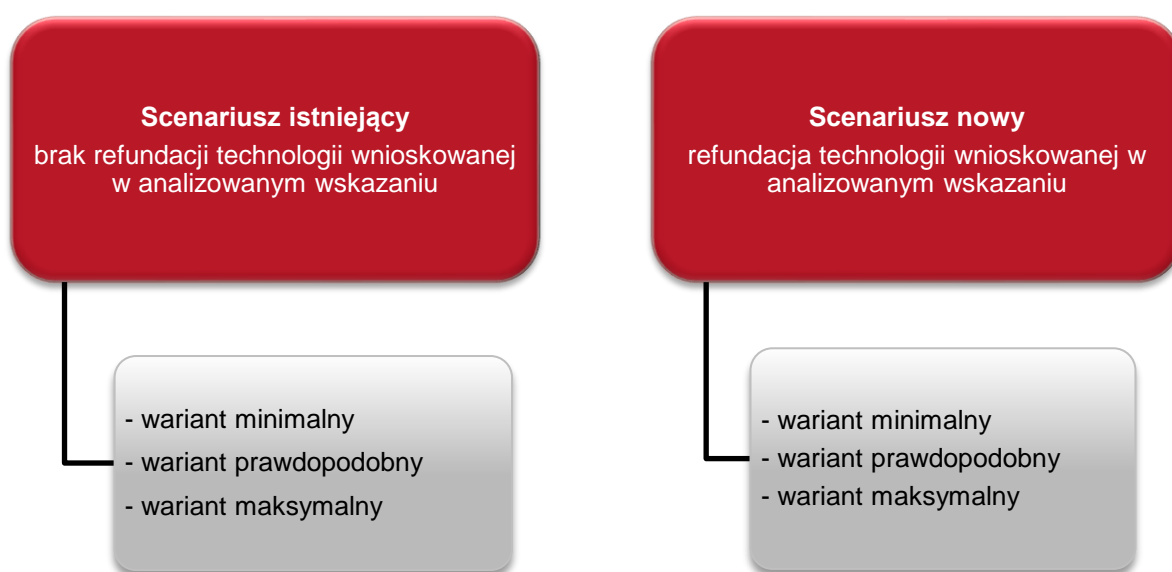
² Zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej*.

wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie. W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w załączniku (rozdział 8.1.).

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od szacowanej na kolejne lata, wielkości populacji docelowej. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

Analizowane scenariusze (istniejący, nowy) oraz ich warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny) przedstawiono na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet



2.5. Populacja

2.5.1. Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana

Ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia i zachorowalności na HPP, w celu oszacowania polskiej populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, poszukiwano danych europejskich i

międzynarodowych. Ponadto przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych mające na celu określenie wielkości populacji chorych na HPP w Polsce.

W analizie podstawowej wykorzystano wskazania ekspertów, gdyż są one bardziej wiarygodne niż oszacowanie bazujące na europejskich/międzynarodowych danych epidemiologicznych. Badania epidemiologiczne dotyczące HPP mogą być mało dokładne ze względu na uzależnienie wyników od badanej populacji i metod stosowanych w tych badaniach. Ponadto dane z innych krajów mogą niedokładnie odzwierciedlać sytuację polską, między innymi ze względu na odmienny poziom diagnostyki w poszczególnych krajach, czy dostęp do lekarzy specjalistów. Natomiast w badaniu ankietowym wzięli udział eksperci zajmujący się leczeniem HPP w Polsce, mający wiedzę na temat sytuacji i liczebności populacji polskich pacjentów, a więc ich wskazania w najbardziej wiarygodny sposób określają aktualne rozpowszechnienie i zachorowalność na HPP w Polsce.

Populację badaną w analizie wpływu na budżet stanowią chorzy, u których oceniana technologia może być zastosowana. Zdefiniowano ją w oparciu o *ChPL Strensiq®*, zgodnie z którym asfotaza alfa wskazana jest do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u pacjentów z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.

Zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* lek *Strensiq®* nie jest refundowany w Polsce.

2.5.1.1. Oszacowanie w oparciu o wyniki badania ankietowego

Aby oszacować liczebność chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana przeprowadzono badanie ankietowe wśród trzech ekspertów klinicznych, związanych z leczeniem HPP. Szczegółowe wyniki tego badania zaprezentowano w załączniku 8.4.

W przypadku, w którym ekspert podał zakres zmienności parametru, w szacowaniu populacji uwzględniana była średnia arytmetyczna podanego zakresu.

Populację chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w wariancie prawdopodobnym w 1. roku analizy oszacowano jako średnią arytmetyczną liczby dzieci chorych na HPP, wskazanej przez trzech ekspertów. Uzyskaną wartość zaokrąglono w górę, do najbliższej liczby całkowitej. Natomiast populację chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w wariancie prawdopodobnym w 2. roku analizy oszacowano jako sumę średniej arytmetycznej liczby dzieci chorych na HPP oraz średniej

arytmetycznej rocznego przyrostu liczby dzieci chorych na HPP w Polsce, wskazanej przez trzech ekspertów. Uzyskane wartości zaokrąglono w górę, do najbliższej liczby całkowitej.

Populację chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w wariancie minimalnym (maksymalnym) oszacowano analogicznie jak w wariancie prawdopodobnym, z tą różnicą, że zamiast średniej arytmetycznej wartości z ankiet brano pod uwagę minimalne (maksymalne) wyniki ankiet.

Estymowaną liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, z rozróżnieniem na postać perinatalną i niemowlęcą oraz dziecięcą, jak również łączną liczbę chorych, przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości te wykorzystano w wariancie podstawowym analizy.

Warto zauważyć, że w ramach pytań zadawanych ekspertom jako granicę między HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej a HPP w postaci dziecięcej wskazano 1 r.ż, a nie 6 miesięcy życia (zgodnie z analizowanym wskazaniem). Jednakże przyjęto, że w odpowiedziach eksperci brali pod uwagę przede wszystkim postać choroby, natomiast granice wiekowe mają drugorzędne znaczenie. Różnica ta nie ma również wpływu na całkowity rozmiar analizowanej populacji (perinatalna i niemowlęca oraz dziecięca postać HPP). Ponadto, hipotetyczne zwiększenie liczby pacjentów w wieku 0-5 miesięcy, oraz analogiczne zmniejszenie liczby pacjentów w wieku 6-11 miesięcy, nie wpłynęłoby na modelowanie kosztów analizy wpływu na budżet, ponieważ chorzy w wieku 0-11 miesięcy uwzględniani są w niej jednakowo, jako chorzy w wieku wyjściowym 0 lat (rozdział 2.6.1.).

Tabela 1.
Populacja chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, na podstawie wyników badania ankietowego

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Perinatalna i niemowlęca postać HPP		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Dziecięca postać HPP		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Perinatalna i niemowlęca oraz dziecięca postać HPP		

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

2.5.1.2. Oszacowanie w oparciu o dane literaturowe

W analizie wrażliwości przetestowano 2 alternatywne warianty, w których populację chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, oszacowano w oparciu o dane literaturowe dotyczące rozpowszechnienia i zachorowalności na HPP.

Populację obejmującą wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, oszacowano w obu wariantach populacyjnych w następujących krokach.

1. oszacowanie odsetka chorych na HPP w Polsce;
2. oszacowanie odsetka dzieci wśród chorych na HPP w Polsce;
3. oszacowanie odsetka HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej oraz odsetka HPP w postaci dziecięcej, wśród dzieci chorych na HPP w Polsce;
4. oszacowanie rocznej zachorowalności dzieci na HPP w Polsce (wartości zaokrąglone w górę, do najbliższej liczby całkowitej)
5. oszacowanie liczby dzieci chorych na HPP w Polsce, w oparciu o ludność Polski oraz odsetki oszacowane w podpunktach 1., 2. i 3. (wartości zaokrąglone w górę, do najbliższej liczby całkowitej)

OSZACOWANIE ODSETKA CHORYCH NA HPP W POLSCE

Dokładne rozpowszechnienie HPP w Polsce nie jest znane. Uzależnione jest ono od postaci HPP, badanej populacji i metod stosowanych w badaniach epidemiologicznych. Ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych dotyczących HPP, w szacowaniu liczebności populacji wykorzystano dane międzynarodowe, a uzyskane wyniki odniesiono do populacji Polski.

W publikacji *Bangura 2020* [Bangura 2020] wskazano, że rozpowszechnienie HPP wynosi od 1:900 000 [Watanabe 2011] do 1:100 000 [Fraser 1957]. Jednakże opisana w publikacji *Fraser 1957* epidemiologia HPP (1:100 000) bazuje tylko na czterech potwierdzonych przypadkach HPP z trzech niespokrewnionych rodzin, w związku z czym badanie to charakteryzuje się ograniczoną wiarygodnością. Ponieważ wszystkie odnalezione publikacje

przedstawiające rozpowszechnienie HPP równe 1:100 000 odnoszą się do publikacji *Fraser 1957*, nie wykorzystywano tego odsetka w żadnym z wariantów analizy.

Według publikacji *Bianchi 2020*, *Conti 2017*, *Mornet 2011* [Bianchi 2020, Conti 2017, Mornet 2011] szacunkowa częstość występowania ciężkiej hipofosfatazji w populacji europejskiej wynosi około 1:300 000.

W wariantcie 1. analizy wrażliwości odsetek chorych na HPP w Polsce [redacted] przyjęto na podstawie [redacted]

[redacted] W wariantcie 2. analizy wrażliwości rozpowszechnienie epidemiologiczne HPP przyjęto zgodnie z [redacted]

OSZACOWANIE ODSETKA DZIECI WŚRÓD CHORYCH NA HPP W POLSCE

Udział chorych w wieku poniżej 18 lat spośród wszystkich chorych na HPP oszacowano w wariantach populacyjnych analizy wrażliwości w oparciu o dane z globalnego rejestru HPP, opisanego w dwóch publikacjach dotyczących HPP.

W publikacji *Högler 2019* [Högler 2019] wykorzystano dane demograficzne z prospektywnego rejestru globalnego HPP, do którego od stycznia 2015 r. do września 2017 r. w 11 państwach zbierano dane dotyczące chorych na HPP. Wśród 269 chorych na HPP w badaniach obserwacyjnych wzięło udział 121 dzieci, zatem zgodnie z danymi przedstawionymi w tej publikacji, w wariantcie 1. analizy wrażliwości przyjęto, że 44,98% (121 / 269) chorych z HPP stanowią dzieci.

W publikacji *Seefried 2020* [Seefried 2020], opierającej się również na globalnym rejestrze HPP, podano informacje na temat liczby dorosłych (n=132), dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat (n=87) oraz dzieci w okresie perinatalnym i niemowlęcym (n=9), które wzięły udział w badaniu NCT02306720, dotyczącym m.in. określenia demografii chorych na HPP. W wariantcie 2. analizy wrażliwości wykorzystano alternatywny odsetek dzieci w HPP, który przyjęto na podstawie badania opisanego w publikacji *Seefried 2020*:
$$\frac{(87 + 9)}{(132 + 87 + 9)} = 42,11\%$$

OSZACOWANIE ODSETKA PERINATALNEJ I NIEMOWLĘCEJ POSTACI HPP ORAZ DZIECIĘCEJ POSTACI HPP WŚRÓD DZIECI CHORYCH NA HPP W POLSCE

Epidemiologiczny rozkład częstości występowania HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej oraz dziecięcej oszacowano w 1. oraz 2. wariantcie analizy wrażliwości na podstawie publikacji

Seefried 2020. W badaniu tym wśród 96 dzieci z HPP 9 (9,38%) stanowili chorzy z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej (do 6 miesięcy życia), a 87 (90,62%) chorzy z HPP w postaci dziecięcej (od 6 miesięcy do 17. roku życia).

OSZACOWANIE ROCZNEJ ZACHOROWALNOŚCI DZIECI NA HPP W POLSCE

Zapadalność na ciężką postać hipofosfatazji w Polsce nie jest znana. Na podstawie dowodów otrzymanych od Wnioskodawcy i ekspertów klinicznych NICE [NICE 2017] oszacowano, że każdego roku w Anglii u od 1 do 7 osób diagnozuje się hipofosfatazję w postaci perinatalnej i niemowlęcej. Biorąc pod uwagę liczebność populacji Polski i Anglii (*Spis Powszechny Anglii i Walii 2021, Dane GUS 2022*) oraz zakładając takie samo ryzyko zapadalności na HPP w tych krajach, oszacowano, że w Polsce każdego roku rozpoznaje się [REDACTED] chorych z perinatalną i niemowlęcą postacią choroby. Aby uwzględnić wszystkie przypadki zachorowalności dzieci na HPP założono, że roczna liczba nowych diagnozowanych chorych w postaci dziecięcej HPP jest równa liczbie nowych chorych w postaci perinatalnej i niemowlęcej HPP. Zatem w analizie wrażliwości przyjęto, że roczna zachorowalność dzieci na HPP w Polsce wynosi [REDACTED]

OSZACOWANIE LICZBY DZIECI CHORYCH NA HPP W POLSCE

Liczbę dzieci chorych na HPP w Polsce oszacowano jako iloczyn ludności Polski, rozpowszechnienia HPP w Polsce oraz odsetka dzieci wśród chorych na HPP w Polsce. Następnie oszacowano liczbę dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia, chorych na perinatalną i niemowlęcą postać HPP jako iloczyn liczby dzieci chorych na HPP w Polsce oraz udziału dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP wśród dzieci chorych na HPP. Wartość tą zaokrąglono w górę, do najbliższej liczby całkowitej. Analogiczne obliczenia wykonano dla dziecięcej postaci HPP. Wartości poszczególnych parametrów oraz źródła ich pochodzenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.

Parametry wykorzystane do oszacowania populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w wariantach populacyjnych analizy wrażliwości

Parametr	Wariant 1.	Wariant 2.	Źródło
Ludność Polski	38 070 317		Dane GUS 2022

Parametr	Wariant 1.	Wariant 2.	Źródło
Rozpowszechnienie HPP w Polsce			<i>Bianchi 2020, Conti 2017, Mornet 2011, Bangura 2020, Watanabe 2011</i>
Odsetek dzieci wśród chorych na HPP w Polsce	44,98%	42,11%	<i>Högler 2019, Seefried 2020</i>
Udział dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP wśród dzieci chorych na HPP	9,38%		<i>Seefried 2020</i>
Udział dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy życia z dziecięcą postacią HPP wśród dzieci chorych na HPP	90,63%		<i>Seefried 2020</i>
Liczba dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia chorych na perinatalną i niemowlęcą postać HPP w Polsce			Oszacowania własne (iloczyn wartości w 1., 2., 3. oraz 4. wierszu zaokrąglony w górę)
Roczna zachorowalność dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia na perinatalną i niemowlęcą postać HPP w Polsce			<i>NICE 2017, Spis Powszechny Anglii i Walii 2021, Dane GUS 2022</i>
Liczba dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy życia chorych na dziecięcą postać HPP w Polsce			Oszacowania własne (iloczyn wartości w 1., 2., 3. oraz 5. wierszu zaokrąglony w górę)
Roczna zachorowalność dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy życia na dziecięcą postać HPP w Polsce			<i>Założenie</i>
Liczba dzieci chorych na HPP w Polsce			Oszacowanie własne (suma wartości w 6. i 8. wierszu)
Roczna zachorowalność dzieci na HPP w Polsce			Oszacowanie własne (suma wartości w 7. i 9. wierszu)

*Podano wartości zaokrąglone, natomiast w modelu wykorzystano wartości dokładne

Liczbę chorych stanowiącą populację, w której technologia wnioskowana może zostać zastosowana, dotyczącą 1. roku analizy, przyjęto jako równą liczbie dzieci chorych na HPP w Polsce. Natomiast w 2. roku analizy przyjęto ją jako równą sumie liczby dzieci chorych na HPP w Polsce oraz rocznej zachorowalności dzieci na HPP w Polsce.

Estymowaną, dotyczącą dwóch wariantów populacyjnych analizy wrażliwości, liczebność populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, z rozróżnieniem na postać perinatalną i niemowlęcą oraz dziecięcą, jak również łączną liczbę chorych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Liczba chorych stanowiąca populację, w której technologia wnioskowana może zostać zastosowana, uwzględniona w wariantach populacyjnych analizy wrażliwości

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Perinatalna i niemowlęca postać HPP		
Wariant 1.		
Wariant 2.		
Dziecięca postać HPP		
Wariant 1.		
Wariant 2.		
Perinatalna i niemowlęca oraz dziecięca postać HPP		
Wariant 1.		
Wariant 2.		

2.5.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Strensiq® jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby [ChPL Strensiq®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Strensiq® (asfotaza alfa) stosowanego w leczeniu hipofosfatazji dziecięcej w leczeniu objawów kostnych choroby w ramach długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej.

Biorąc pod uwagę zapisy *ChPL Strensiq®* oraz dostępne dowody naukowe, populację docelową powinni stanowić chorzy na HPP w postaciach:

- hipofosfatazji 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 życia³ oraz
- dzieci, u których hipofosfatazja dziecięca ujawniła się klinicznie w wieku > 6. miesiąca życia, przy czym ci pacjenci:
 - nie osiągnęli oczekiwanych etapów rozwoju motoryki właściwej dla wieku lub
 - cierpią z powodu ciągłego lub nawracającego bólu mięśniowo-szkieletowego wpływającego na niemożność wykonywania codziennych czynności, niepoddającego się działaniu leków z dwóch różnych grup leków przeciwbólowych lub
 - mają istotnie ograniczoną możliwość samodzielnego poruszania się (chodzenia).

Ponadto, leczenia asfotazą alfa nie należy rozpoczynać, jeśli:

- ⊗ nieadekwatna jest wydolność narządowa, określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL,
- ⊗ obecne są istotne schorzenia współistniejące stanowiące przeciwwskazanie do terapii, stwierdzone przez Zespół Koordynacyjny lub lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną ChPL,
- ⊗ istnieją przeciwwskazania do leczenia tym lekiem, określone w ChPL,
- ⊗ nastąpi okres ciąży lub karmienia piersią [Program lekowy].

Biorąc pod uwagę powyższe kryteria włączenia oraz wykluczenia z *Programu lekowego* populacja wskazana we wniosku refundacyjnym (populacja docelowa) obejmuje węższą populację niż populacja wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana.

³W hipofosfatazji perinatalnej lub niemowlęcej początek choroby może przebiegać ze stanem zagrożenia życia, dlatego możliwe jest włączenie chorego do *Programu lekowego* natychmiast po poinformowaniu Przewodniczącego Zespołu Koordynacyjnego ds. leczenia hipofosfatazji

2.5.2.1. Oszacowanie w oparciu o wyniki badania ankietowego

Liczebność chorych w populacji docelowej oszacowano w oparciu o wyniki badania ankietowego (załącznik 8.4.). W przypadku, w którym ekspert podał zakres zmienności parametru, w szacowaniu populacji uwzględniana była średnia arytmetyczna podanego zakresu.

Populację docelową w wariacie prawdopodobnym w 1. i 2. roku analizy oszacowano jako średnią arytmetyczną liczby chorych, wskazanej przez trzech ekspertów, którzy kwalifikują się do leczenia asfotazą alfa, w przypadku refundacji tego leku. Uzyskaną wartość zaokrąglono w górę, do najbliższej liczby całkowitej.

Populację docelową w wariacie minimalnym (maksymalnym) oszacowano analogicznie jak w wariacie prawdopodobnym, z tą różnicą, że zamiast średniej arytmetycznej wartości z ankiet brano pod uwagę minimalne (maksymalne) wyniki ankiet.

Estymowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, z rozróżnieniem na postać perinatalną i niemowlęcą oraz dziecięcą, jak również łączną liczbę chorych, przedstawiono w tabeli poniżej. Wartości te wykorzystano w wariacie podstawowym analizy.

Tabela 4.
Populacja docelowa, na podstawie wyników badania ankietowego

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Perinatalna i niemowlęca postać HPP		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Dziecięca postać HPP		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		
Perinatalna i niemowlęca oraz dziecięca postać HPP		
Minimalny		
Prawdopodobny		
Maksymalny		

2.5.2.2. Oszacowanie w oparciu o dane literaturowe

Ze względu na to, że *Program lekowy* nie nakłada istotnych ograniczeń, co do kwalifikacji dzieci poniżej 6 miesięcy życia w perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP do *Programu lekowego*, założono, w obu wariantach analizy wrażliwości opartych na danych literaturowych epidemiologii HPP, że wszyscy chorzy w perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP (rozdział 2.5.1.2.) należą do populacji docelowej.

Na podstawie kryteriów kwalifikacji do *Programu lekowego* w wariantach 1. analizy wrażliwości założono arbitralnie, że 75% chorych w dziecięcej postaci HPP należy do populacji docelowej, natomiast w wariantach 2. analizy wrażliwości założono arbitralnie, że 50% chorych w dziecięcej postaci HPP należy do populacji docelowej. Uzyskane wartości zaokrąglono w górę, do najbliższej liczby całkowitej.

Estymowaną liczebność populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy, z rozróżnieniem na postać perinatalną i niemowlęcą oraz dziecięcą, jak również łączną liczbę chorych, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Populacja docelowa, uwzględniona w wariantach populacyjnych analizy wrażliwości

Wariant oszacowania	1. rok	2. rok
Perinatalna i niemowlęca postać HPP		
Wariant 1.		
Wariant 2.		
Dziecięca postać HPP		
Wariant 1.		
Wariant 2.		
Perinatalna i niemowlęca oraz dziecięca postać HPP		
Wariant 1.		
Wariant 2.		

2.5.3. Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana

Wnioskowana technologia nie jest obecnie stosowana w Polsce.

2.5.4. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, oszacowano na podstawie prognozowanych udziałów, jakie lek Strensiq® osiągnie w populacji docelowej oraz oszacowań wielkości populacji docelowej (rozdział 2.5.2.).

2.5.4.1. Udziały w rynku

Z uwagi na fakt, że BSC jest jedynym komparatorem i nie ma innej aktywnej terapii stosowanej obecnie w leczeniu chorych z HPP przyjęto, iż udziały wnioskowanej technologii będą równe 100%.

Biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe tzn. czas niezbędny na przeprowadzenie procedur konkursowych mających na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować proponowany program lekowy, oraz niewielką liczbę ośrodków specjalizujących się w opiece nad pacjentami z chorobami metabolicznymi, w tym hipofosfatazją, która jest chorobą ultraradką, w analizie wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający 50% udziałów wnioskowanej technologii w rynku w pierwszym roku refundacji. Przyjęte założenie odzwierciedla sytuację, w której program lekowy realizowany będzie w pierwszym roku refundacji w niewielkiej liczbie ośrodków, a co za tym idzie potencjalnie mogą wystąpić trudności związane z dotarciem pacjentów do ośrodków realizujących program lekowe ze względu na znaczne odległości od miejsca zamieszkania. Potwierdzeniem takiego założenia jest analiza sytuacji dotyczącej włączania pacjentów w innych programach lekowych realizowanych w chorobach rzadkich w kolejnych latach ich funkcjonowania, z której wynika, że pacjenci włączani są do programów stopniowo, a 100% wysycenie nie następuje w pierwszych latach refundacji.

2.5.4.2. Oszacowanie wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną

Uwzględniając udziały w rynku (rozdział 2.5.4.1.) oraz wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2.) oszacowano liczbę chorych leczonych wnioskowaną technologią. Z uwagi na fakt, że

zakładane udziały w rynku asfotazy alfa są równe 100%, liczba chorych leczonych wnioskowaną technologią będzie taka sama jak wielkość populacji docelowej (rozdział 2.5.2., Tabela 4.).

Wielkość dostaw asfotazy alfa (Strensiq®), konieczną do zastosowania terapii w oszacowanej populacji chorych, przedstawiono w załączniku (rozdział 8.3.).

2.5.5. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji asfotazy alfa, lek ten nie będzie stosowany.

2.5.6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w minimalnych wymaganiach

W tabelach poniżej przedstawiono wartości oszacowań populacyjnych wykonanych w niniejszej analizie wpływu na system ochrony zdrowia w wariantcie podstawowym (opisanych w rozdziałach 2.5.1. – 2.5.5.).

Tabela 6.
Podsumowanie oszacowań liczebności populacji, zdefiniowanych w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań, uwzględnionych w analizie podstawowej

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana	1. rok refundacji: wariant prawdopodobny: [czarna klatka] 2. rok refundacji: wariant prawdopodobny: [czarna klatka]	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. a
Populacja docelowa, wskazana we wniosku	1. rok refundacji: wariant prawdopodobny: [czarna klatka] 2. rok refundacji: wariant prawdopodobny: [czarna klatka]	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. b
Populacja, w której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana	0	art. 6 ust. 1 pkt 1 lit. c
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	1. rok refundacji: wariant prawdopodobny: [czarna klatka] 2. rok refundacji: wariant prawdopodobny: [czarna klatka]	art. 6 ust. 1 pkt 2

Populacja	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	Podstawa prawna
Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją	0	art. 6 ust. 1 pkt 4

2.6. Analiza kosztów

Kategorie kosztów zaczerpnięto z *Analizy ekonomicznej*. Wpływ na wynik końcowy, a więc na wartość wydatków inkrementalnych płatnika publicznego, mają całkowite koszty różniące. Całkowite koszty różniące zdefiniowano jako koszty występujące w ramach jednego ze scenariuszy, a więc różniące oceniane technologie medyczne.

W analizie z perspektywy płatnika publicznego rozważono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

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

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

Tabela 7.
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.

Ponieważ poszczególne kategorie kosztowe (koszty leków, koszty leczenia wspomagającego koszty kwalifikacji chorych do *Programu lekowego*, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny

skuteczności leczenia w *Programie lekowym*) zostały scharakteryzowane i skalkulowane w ramach *Analizy ekonomicznej*, w analizie wpływu na system ochrony zdrowia zaprezentowano jedynie koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej oraz modelowanie i podsumowanie kosztów.

2.6.1. Koszt stosowania wnioskowanej technologii medycznej

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

2.6.1.1. Dawkowanie

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Strensiq®* określono, że dawkowanie asfotazy alfa zwiększa się wraz z 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.

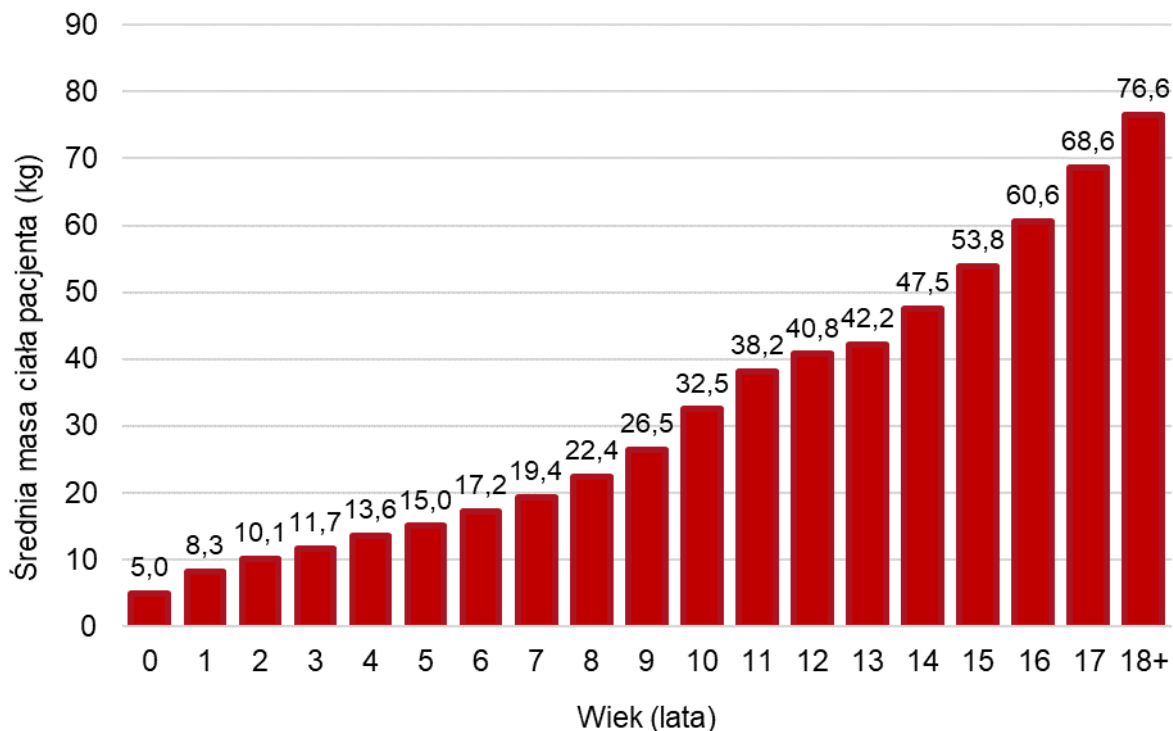
Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

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.

Jako enzymatyczna terapia zastępcza, asfotaza alfa podawana jest podskórnym w ilości uzależnionej od masy ciała. Średnia masa ciała chorych wykorzystana w modelu została oszacowana na podstawie średniej masy ciała pacjentów w odnalezionych badaniach klinicznych dotyczących HPP: ENB-002-08, ENB-003-08, ENB-006-09, ENB-008-10, ENB-009-10, ENB-010-10 i została przedstawiona na wykresie poniżej.

Rysunek 2.

Średnia masa chorego z HPP wg wieku na podstawie populacji badań klinicznych



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 2.6.1.2.) wybrano odpowiednią liczbę fiolek na podanie oraz liczbę podań leku w tygodniu. Z uwagi na różne dawki AA na fiolkę oraz możliwość podawania leku 3 lub 6 razy w tygodniu, możliwe jest przypisywanie chorym dawek bliższych dawkowaniu zalecanemu przez ChPL Strensiq® (6 mg/kg m.c./tydzień).

W analizie podstawowej przyjęto, że tygodniowe dawkowanie leku jest równe dawkowaniu zalecanemu zaokrąglonemu w dół do najbliższej dostępnej dawki⁴.

⁴ do najbliższej wartości, którą można uzyskać przyjmując odpowiednią liczbę fiolek o różnej dawce.

Zaokrąglenie zapotrzebowania leku w dół do najbliższej dostępnej dawki jest założeniem, które uwzględnia brak marnowania produktu⁵. Opisany schemat dawkowania został przedstawiony poniżej.

Tabela 8.
Schemat dawkowania asfotazy alfa w oparciu o masę ciała uwzględniony w analizie podstawowej

Zakres masy ciała (kg)	Fiolki na podanie	Liczba podań 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

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

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

⁵ 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, podawana 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*).

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

2.6.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w *Programie lekowym* i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 8.1. Lek Strensiq® dostępny będzie w postaci 4 prezentacji:

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

Przyjęto, że podstawę limitu wyznaczać będzie prezentacja Strensiq® 18mg/0,45ml, 12 fiolek. 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 9.
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 fiolek.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Strensiq® 28mg/0,7ml, 12 fiolek.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Strensiq® 40mg/1ml, 12 fiolek.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Strensiq® 80mg/0,8ml, 12 fiolek.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie średniej masy ciała chorych w poszczególnym wieku, oszacowanej na podstawie badań klinicznych, wskazanego dawkowania na kilogram masy ciała, liczby zużywanych fiolek leku oraz kosztu za fiolkę substancji, obliczono średni koszt stosowania asfotazy alfa w podziale na wyjściowy wiek chorego. W 1. roku analizy średnią masę ciała chorego w danym wieku wyjściowym oszacowano jako średnią arytmetyczną średniej masy ciała chorych w wieku wyjściowym oraz w wieku o 1 większym niż wiek wyjściowy. Analogicznie, w 2. roku analizy średnią masę ciała chorego w danym wieku wyjściowym oszacowano jako średnią arytmetyczną średniej masy ciała chorych w wieku o 1 większym niż wiek wyjściowy oraz w wieku o 2 większym niż wiek wyjściowy.

Obliczono również średni koszt roczny stosowania asfotazy alfa przez chorego w danej postaci HPP. W przypadku dziecięcej postaci HPP (chorzy w wieku wyjściowym od 1 do 17 lat) zastosowano równomierny, ze względu na wiek, rozkładu chorych. Średni roczny koszt stosowania asfotazy alfa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Średni roczny koszt stosowania asfotazy alfa w podziale na wiek wyjściowy chorego

Wiek wyjściowy	Średnia masa ciała (kg)		Średni koszt roczny AA (PLN)	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
0	6,63	9,20		
1	9,20	10,94		
2	10,94	12,66		
3	12,66	14,31		
4	14,31	16,14		
5	16,14	18,31		
6	18,31	20,87		
7	20,87	24,42		
8	24,42	29,48		
9	29,48	35,35		
10	35,35	39,48		
11	39,48	41,48		
12	41,48	44,88		
13	44,88	50,68		
14	50,68	57,21		
15	57,21	64,60		
16	64,60	72,59		
17	72,59	76,58		

Wiek wyjściowy	Średnia masa ciała (kg)		Średni koszt roczny AA (PLN)	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Średni koszt roczny AA dla chorych w perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP (wiek wyjściowy 0 lat)				
Średni koszt roczny AA dla chorych w dziecięcej postaci HPP (wiek wyjściowy 1-17 lat)				

2.6.2. Koszt przepisania i podania wnioskowanej technologii medycznej

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

Przyjęto, że przeszkolenie chorego lub opiekuna chorego może zostać rozliczone jednorazowo w ramach dodatkowej wizyty u lekarza prowadzącego, której koszt oceniono na 75,00 PLN [Analiza ekonomiczna].

W analizie wrażliwości 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), a jednorazowy koszt podania przyjęto w tym wariantcie jako 17,00 PLN [Analiza ekonomiczna]. 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.

2.6.1. Modelowanie kosztów

Modelowane koszty zostały rozróżnione ze względu na wiek wyjściowy chorego, który wynosi od 0 do 17 lat, zgodnie z założeniem co do populacji docelowej określonej w *Programie lekowym* (rozdział 2.5.2.). Wiek chorego ma wpływ na jego masę ciała, a tym samym na dawkowanie i koszty leków, które stosuje. Od wieku zależy również rozkład stanów zdrowia, przyjętych zgodnie z Analizą ekonomiczną, a w związku z tym, że dla innych stanów zdrowia modelowane są inne koszty leczenia wspomagającego, wiek ma również wpływ na wysokość

tych kosztów. Koszty modelowano w 2-letnim horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet, z rozróżnieniem na 1. oraz 2. rok.

Uwzględnione koszty leków przedstawiono w rozdziale 2.6.1. Przyjęto zerowy koszt leków w przypadku chorych nieleczonych AA.

Koszty kwalifikacji do Programu lekowego oraz koszty diagnostyki i monitorowania Programu lekowego w 1. oraz 2. roku terapii chorych stosujących AA przyjęto zgodnie z kosztami w *Analizie ekonomicznej*. Dla chorych nieleczonych AA przyjęto zerowy koszt kwalifikacji do Programu lekowego oraz zerowe koszty diagnostyki i monitorowania Programu lekowego.

Koszty leczenia wspomagającego przyjęto w oparciu o rozkład stanów zdrowia w modelu *Analizy ekonomicznej*. Ponadto przyjęto różny rozkład stanów w zależności od stosowanej terapii (AA lub BSC). Całkowity koszt leczenia wspomagającego w 1. oraz 2. roku terapii, przypadający na chorego w danym wieku wyjściowym, oszacowano jako sumę iloczynów odsetków chorych w danym stanie zdrowia w 1. oraz 2. roku oraz średniego rocznego kosztu leczenia wspomagającego w danym stanie zdrowia. Uwzględniono ponadto różne koszty stanów SL I – IV dla chorych w wieku < 18 lat oraz chorych w wieku ≥ 18 lat (połowa chorych w wieku wyjściowym 17 lat w 1. roku terapii oraz wszyscy chorzy w wieku wyjściowym 17 lat i połowa chorych w wieku wyjściowym 16 lat w 2. roku terapii). Szczegóły dotyczące modelowania rozkładu stanów zdrowia w analizie wpływu na budżet oraz oszacowania kosztów leczenia wspomagającego przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

Koszty przypadające na chorego w ramieniu AA oraz BSC, z rozróżnieniem na wiek wyjściowy chorego, w 1. oraz 2. roku terapii przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11.
Roczne koszty przypadające na chorego leczonego AA

Wiek wyjściowy	Koszty leków		Koszt kwalifikacji do PL oraz koszty diagnostyki i monitorowania PL		Koszty leczenia wspomagającego	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
0						
1						
2						
3						
4						

Wiek wyjściowy	Koszty leków		Koszt kwalifikacji do PL oraz koszty diagnostyki i monitorowania PL		Koszty leczenia wspomagającego	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						

Tabela 12.
Roczne koszty przypadające na chorego leczonego BSC

Wiek wyjściowy	Koszty leków		Koszt kwalifikacji do PL oraz koszty diagnostyki i monitorowania PL		Koszty leczenia wspomagającego	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
0						
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

Wiek wyjściowy	Koszty leków		Koszt kwalifikacji do PL oraz koszty diagnostyki i monitorowania PL		Koszty leczenia wspomagającego	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
16						
17						

Przyjęto, że chorzy w populacji docelowej z HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej to chorzy, których wiek wyjściowy wynosi 0 lat, natomiast chorzy w populacji docelowej z HPP w postaci dziecięcej to chorzy, których wiek wyjściowy wynosi 1 - 17 lat. Średnie koszty dotyczące chorego z HPP w postaci dziecięcej zostały oszacowane jako średnia arytmetyczna kosztów dotyczących chorych w wieku wyjściowym 1 – 17 lat, ze względu na brak danych epidemiologicznych dotyczących rozkładu chorych w tej postaci choroby ze względu na wiek.

Ponadto w analizie uwzględniono fakt, że nie wszyscy chorzy rozpoczynają terapię jednocześnie a kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku. Przyjęto, że równy odsetek chorych (w każdym przedziale wiekowym) będzie rozpoczynał terapię w miesięcznych interwałach. W ten sposób około 1/12 rocznej populacji docelowej chorych rozpocznie leczenie w pierwszym miesiącu horyzontu czasowego, 1/12 populacji po upływie jednego miesiąca itd. Choremu, który rozpocznie terapię w pierwszym miesiącu pierwszego roku refundacji przypisany zostanie koszt odpowiadający 2. latom leczenia (Tabela 11. oraz Tabela 12.; w zależności od stosowanej terapii przez chorego), przy czym w pierwszym roku BIA przypisany zostanie koszt pierwszych 12. miesięcy terapii, a w drugim roku koszt od 13. do 24. miesiąca terapii w modelu. Z kolei choremu, który rozpocznie leczenie np. w 8. miesiącu 1. roku, w pierwszym roku BIA zostanie przyporządkowane 5/12 kosztu terapii w 1. roku leczenia, natomiast w drugim roku BIA koszt 7/12 kosztu terapii w 1. roku leczenia oraz 5/12 kosztu terapii w 2. roku leczenia itd.

W poniższych tabelach, na przykładzie chorego w wieku od 1 do 17 lat, leczonego asfotazą alfa, przedstawiono sposób naliczania kosztów, który następnie krótko omówiono. Pierwsza tabela przedstawia koszty ponoszone w kolejnych latach horyzontu czasowego dotyczące leczenia chorego wnioskowaną technologią, w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia chorego (odpowiedni miesiąc roku).

Tabela 13.

Koszty całkowite ponoszone w leczeniu chorego w wieku od 1 do 17 lat asfotazą alfa w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN)

Miesiąc przystąpienia do terapii	Odsetek chorych rozpoczynających leczenie w danym roku BIA	Koszty w 1. roku BIA	Koszty w 2. roku BIA
Chory rozpoczynający leczenie w 1. roku BIA			
1	8,33%		
2	8,33%		
3	8,33%		
4	8,33%		
5	8,33%		
6	8,33%		
7	8,33%		
8	8,33%		
9	8,33%		
10	8,33%		
11	8,33%		
12	8,33%		
Średni koszt dotyczący chorego rozpoczynającego leczenie w 1. roku BIA			
Chory rozpoczynający leczenie w 2. roku BIA			
1	8,33%	n/d	
2	8,33%	n/d	
3	8,33%	n/d	
4	8,33%	n/d	
5	8,33%	n/d	
6	8,33%	n/d	
7	8,33%	n/d	
8	8,33%	n/d	
9	8,33%	n/d	
10	8,33%	n/d	
11	8,33%	n/d	
12	8,33%	n/d	
Średni koszt dotyczący chorego rozpoczynającego leczenie w 2. roku BIA		n/d ⁶	

W pierwszej kolumnie powyższej tabeli przedstawiono moment, w którym chory przystępuje do leczenia, w drugiej kolumnie znajdują się odsetki chorych odzwierciedlające równomierną, rozłożoną w czasie kwalifikację chorych do leczenia w trakcie horyzontu czasowego analizy. Kolejne kolumny reprezentują koszty jakie ponoszone są ze względu na leczenie chorego

⁶ Chory, kwalifikujący się do Programu lekowego w 2. roku, nie generuje kosztów w 1. roku BIA

w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy. Średni roczny koszt leczenia chorego został obliczony jako średni koszt dla odpowiedniego roku analizy ważony odsetkami zaprezentowanymi w 2. kolumnie powyższej tabeli.

Średnie koszty roczne (dotyczące 1. i 2. roku analizy) ponoszone w zależności od roku rozpoczęcia leczenia przedstawiono w tabeli poniżej. Analogiczne kalkulacje przeprowadzono w przypadku chorego w wieku poniżej 6 miesięcy życia leczonego asfotazą alfa oraz w przypadku chorego leczonego BSC (osobno w wieku od 0,5 do 17 lat oraz w wieku poniżej 6 miesięcy życia) i je również przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.

Koszty całkowite ponoszone w terapii AA lub BSC w zależności od roku rozpoczęcia leczenia z rozróżnieniem na grupę wiekową chorego (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszty w 1. roku BIA	Koszty w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
Chory w wieku poniżej 6 miesięcy życia leczony AA			
1. rok			
2. rok			
Chory w wieku od 0,5 do 17 lat leczony AA			
1. rok			
2. rok			
Chory w wieku poniżej 6 miesięcy życia leczony BSC			
1. rok			
2. rok			
Chory w wieku od 0,5 do 17 lat leczony BSC			
1. rok			
2. rok			

W poniższych tabelach przedstawiono średnie koszty roczne ponoszone na lek Strensiq®, z rozróżnieniem na grupę wiekową chorego.

Tabela 15.

Koszty ponoszone na lek Strensiq® w terapii AA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN)

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszty w 1. roku BIA	Koszty w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
Chory w wieku poniżej 6 miesięcy życia leczony AA			
1. rok			
2. rok			
Chory w wieku od 0,5 do 17 lat leczony AA			

Rok rozpoczęcia leczenia	Koszty w 1. roku BIA	Koszty w 2. roku BIA	Koszt terapii w okresie 2-letnim
1. rok			
2. rok			

2.6.2. Podsumowanie kosztów

Koszty całkowite różniące poszczególne terapie, z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną, w ujęciu rocznym, z rozróżnieniem na postać HPP, zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16.

Roczne koszty różniące porównywane technologie w zależności od postaci HPP chorego (PLN)

Kategoria kosztowa	BSC		AA	
	1. rok leczenia	2. rok leczenia	1. rok leczenia	2. rok leczenia
Postać perinatalna i niemowlęca HPP				
Koszty leków				
Koszty przypisania i podania leków				
Koszt kwalifikacji do PL oraz diagnostyki i monitorowania PL				
Koszty leczenia wspomagającego				
Całkowity koszt różniący				
Postać dziecięca HPP				
Koszty leków				
Koszty przypisania i podania leków				
Koszt kwalifikacji do PL oraz diagnostyki i monitorowania PL				
Koszty leczenia wspomagającego				
Całkowity koszt różniący				

2.7. Podsumowanie danych wejściowych

Podsumowanie danych wejściowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet

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 analizy wpływu na budżet				
Horyzont czasowy analizy	2 lata	n/d	n/d	Rozdział 2.2.
Liczebność populacji docelowej	Rozdział 2.5.2.	n/d	Rozdział 2.5.2.	Rozdział 2.5.2.
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych	Rozdział 2.5.4.1.	n/d	Rozdział 2.5.4.1.	Rozdział 2.5.4.1.
Masa ciała chorych	Rozdział 2.6.1.1.	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Dawkowanie Strensiq®	Zaokrąglone w dół do najbliższej dostępnej dawki	alter	Zaokrąglone w górę do najbliższej dostępnej dawki	<i>Analiza ekonomiczna</i>
		alter	Zaokrąglone do najbliższej dostępnej dawki	
Ankiety - dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP				
Liczba chorych w 1. roku horyzontu analizy		min		Wariant prawdopodobny przyjęto jako średnią arytmetyczną wartości z trzech ankiet. Wariant minimalny przyjęto jako minimalną wartość spośród trzech ankiet. Wariant maksymalny przyjęto jako maksymalną wartość spośród trzech ankiet.
		max		
Nowi chorzy na rok		min		
		max		
Populacja stosująca lek Strensiq® w 1. roku refundacji		min		
		max		
Populacja stosująca lek Strensiq® w 2. roku refundacji		min		
		max		
				<i>Badanie ankietowe</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	
Ankiety - dzieci w wieku powyżej 6 miesięcy życia z dziecięcą postacią HPP					
Liczba chorych w 1. roku horyzontu analizy		min	Wariant prawdopodobny przyjęto jako średnią arytmetyczną wartości z trzech ankiet. Wariant minimalny przyjęto jako minimalną wartość spośród trzech ankiet. Wariant maksymalny przyjęto jako maksymalną wartość spośród trzech ankiet.	<i>Badanie ankietowe</i>	
		max			
Nowi chorzy na rok		min			
		max			
Populacja stosująca lek Strensiq® w 1. roku refundacji		min			
		max			
Populacja stosująca lek Strensiq® w 2. roku refundacji		min			
		max			
Pozostałe parametry dotyczące oszacowania populacji					
Udziały leku Strensiq w 1. roku refundacji	100%	alter	50%	W analizie wrażliwości przetestowano alternatywny udział technologii wnioskowanej w leczeniu HPP wśród dzieci w 1. roku refundacji	Założenie
Udziały leku Strensiq w 2. roku refundacji	100%	n/d	n/d	n/d	Założenie
Oszacowanie populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana oraz populacji docelowej	Na podstawie wyników badania ankietowego	alter	Wariant 1 (dane literaturowe)	W analizie wrażliwości uwzględniono 2 alternatywne warianty oszacowania populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, oraz populacji docelowej w oparciu o epidemiologiczne dane literaturowe. W wariantcie 1. wykorzystano częstość występowania HPP równą [redacted], odsetek dzieci z HPP wśród chorych na HPP równy 44,98% (Hogler 2019), roczną zachorowalność dzieci na HPP w Polsce równą [redacted] NICE 2017, Spis Powszechny Anglii i Walii 2021, Dane GUS	<i>Badanie ankietowe,</i> [redacted] <i>Hogler 2019, Seefried 2020, NICE 2017, Spis Powszechny Anglii i Walii 2021, Dane GUS 2022, Założenia</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	Wariant 2 (dane literaturowe)	<p>2022) oraz odsetek dzieci w wieku > 1 r.ż. z dziecięcą postacią HPP, którzy kwalifikują się do Programu lekowego równy 75% (założenie).</p> <p>W wariantcie 2. wykorzystano częstość występowania HPP równą [redacted] [redacted] odsetek dzieci z HPP wśród chorych na HPP równy 42,11% (Seefried 2020), roczną zachorowalność dzieci na HPP w Polsce równą [redacted] [redacted] NICE 2017, Spis Powszechny Anglii i Walii 2021, Dane GUS 2022) oraz odsetek dzieci w wieku > 1 r.ż. z dziecięcą postacią HPP, którzy kwalifikują się do Programu lekowego, równy 50% (założenie).</p> <p>W obu wariantach uwzględniono, że liczebność populacji Polski wynosi 38 070 317 (dane GUS 2022), odsetek dzieci w wieku < 1 r.ż. z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP, którzy kwalifikują się do Programu lekowego, równy 100% (założenie) oraz że udział dzieci w wieku poniżej 1 r.ż. z perinatalną i niemowlęcą postacią HPP wśród wszystkich dzieci chorych na HPP wynosi 9,38% (Seefried 2020).</p>	<p>Badanie ankietowe, [redacted] [redacted] Seefried 2020, NICE 2017, Spis Powszechny Anglii i Walii 2021, Dane GUS 2022, Założenia</p>
Parametry kosztowe (PLN)					
CZN 1 mg Strensiq®	[redacted]	n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
CZN Strensiq® 18 mg/0,45ml, 12 fiolek	[redacted]	n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
CZN Strensiq® 28mg/0,7ml, 12 fiolek	[redacted]	n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
CZN Strensiq® 40mg/1ml, 12 fiolek	[redacted]	n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę

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
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	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Podanie leku w warunkach szpitalnych	NIE	alter	TAK, do 3 miesiąca życia	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	736,00	alter	338,00	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym (1. rok)	1 113,00	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym (2+ rok)	903,50	min	866,00	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym	Koszty z analizy podstawowej	alter	Koszty z analizy wrażliwości	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Koszty leczenia wspomagającego	<i>Analiza ekonomiczna</i>	n/d	n/d	n/d	<i>Analiza ekonomiczna</i>
Modelowanie kosztów	Kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku	alter	Wszyscy chorzy rozpoczynający terapię w danym roku BIA są włączani do leczenia w 1. miesiącu tego roku	W analizie wrażliwości przetestowano alternatywny scenariusz dotyczący kwalifikowania chorych do leczenia asfotazą alfa, ze względu na niepewność dotyczącą dynamiki tego procesu	Założenie
Pozostałe parametry analizy ekonomicznej					

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 kliniczne związane ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowanych terapii	<i>Analiza ekonomiczna</i>	<i>Analiza ekonomiczna</i>	Uzasadnienie przyjęcia określonych zakresów zmienności lub scenariuszy dla testowanych parametrów zawarto w Analizie ekonomicznej	<i>Analiza ekonomiczna</i>

2.8. Wydatki budżetowe w horyzoncie analizy

Na podstawie oszacowania wielkości populacji chorych leczonych, wykorzystując szacunkowe udziały w rynku leków oraz całkowite koszty różniące leczenia jednego chorego w ciągu roku, wyznaczono roczne wydatki budżetowe w perspektywie płatnika publicznego, które są tożsame z wydatkami w perspektywie wspólnej. Wydatki te będą się różnić w zależności od jego wariantu.

2.8.1. Aktualne wydatki budżetowe

Aktualne wydatki budżetowe, związane z leczeniem populacji docelowej oszacowano biorąc pod uwagę liczebność populacji docelowej w 1. roku BIA (wariant prawdopodobny). Uwzględniono udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych oraz koszty ich stosowania analogicznie, jak dla scenariusza istniejącego. Oszacowane w ten sposób aktualne wydatki budżetowe wynoszą [REDACTED]

Obecnie asfotaza alfa nie jest finansowana w analizowanej populacji chorych. Koszt leku jest zatem zerowy. Koszty monitorowania i diagnostyki w *Programie lekowym* oraz koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* jest również zerowy w scenariuszu istniejącym.

2.8.2. Prognozowane wydatki budżetowe

Wyniki analizy w uwzględnianym horyzoncie czasowym przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną, w trzech wariantach (minimalny, prawdopodobny, maksymalny). Łączne wydatki w populacji docelowej wzrosną w wariantcie prawdopodobnym o [REDACTED] w 1. roku refundacji i o [REDACTED] w 2. roku refundacji. Inkrementalne wydatki związane wyłącznie z refundacją leku Strensiq® wyniosą w wariantcie prawdopodobnym [REDACTED] w 1. roku refundacji i [REDACTED] w 2. roku refundacji.

Tabela 18.

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną

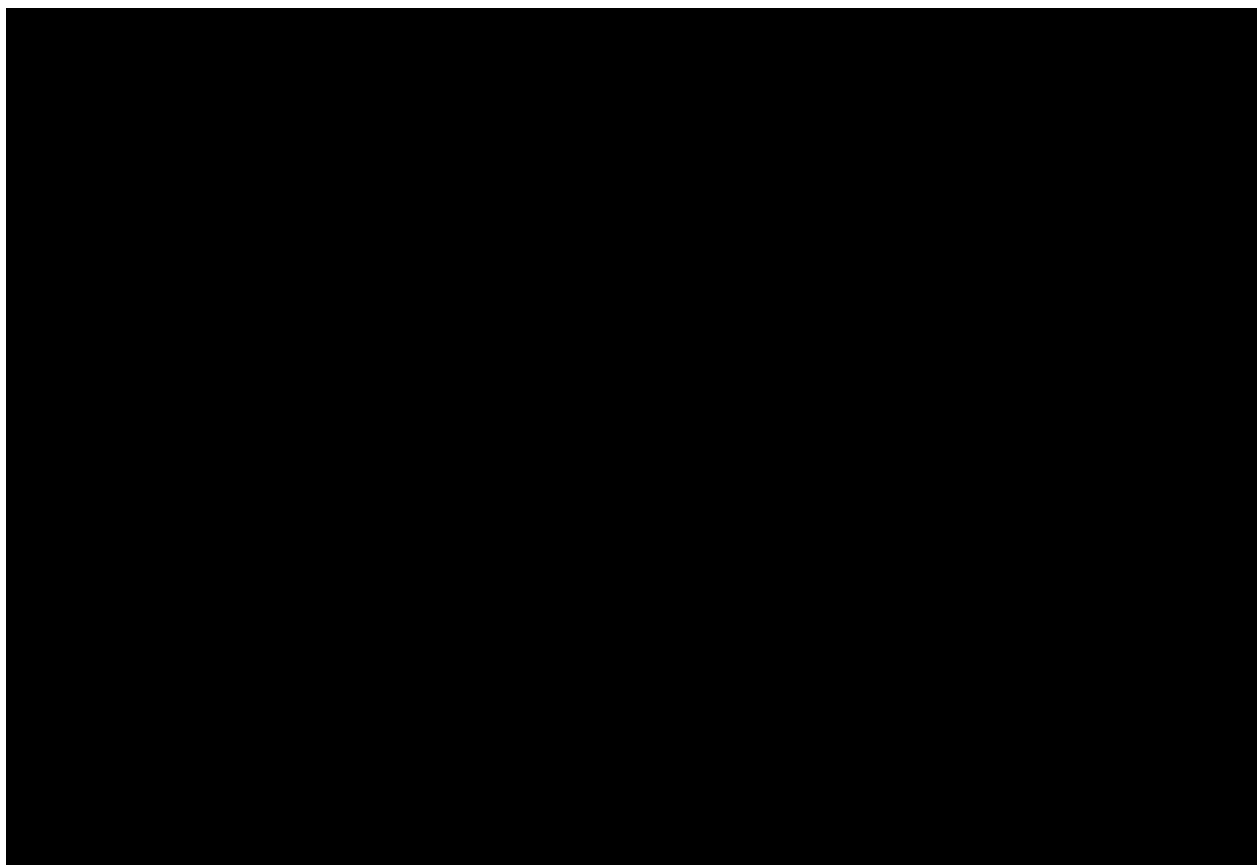
Wariant	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Wydatki inkrementalne	
	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Całkowite koszty różniące (PLN)*						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						
Koszt Strensiq® (PLN)						
minimalny						
prawdopodobny						
maksymalny						

*koszty leku AA, przypisania i podania leku AA, koszty monitorowania i diagnostyki w *Programie lekowym*, koszt kwalifikacji do *Programu lekowego* oraz koszty leczenia wspomagającego

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono również graficznie na poniższym wykresie.

Rysunek 3.

Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną



3. Analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dotyczące oszacowania populacji, dawkowania AA oraz modelowania kosztów monitorowania w *Programie lekowym* (analiza scenariuszy).

Testowane parametry i ich zakres oraz scenariusze alternatywne przedstawiono w Rozdziale 2.7.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.



Podkreślić należy, że przy zmianie każdego parametru 
.

Tabela 19.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną

Dawkowanie leku AA	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie minimalnym		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie prawdopodobnym		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie maksymalnym	
				1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						
Oszacowanie populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana oraz populacji docelowej	Na podstawie wyników badania ankietowego	alter	Wariant 1. (dane literaturowe)						
	Na podstawie wyników badania ankietowego	alter	Wariant 2. (dane literaturowe)						
Udziały w rynku w 1. roku refundacji	100%	alter	50%						
Dawkowanie leku 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						

Dawkowanie leku AA	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie minimalnym		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie prawdopodobnym		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie maksymalnym	
				1. rok	2. rok	1. rok	2. rok	1. rok	2. rok
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d						
Podanie leku w warunkach szpitalnych	NIE	alter	TAK, do 3 miesiąca życia						
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	736,00	alter	338,00						
Koszty monitorowania i diagnostyki w Programie lekowym	Koszty z analizy podstawowej	alter	Koszty z analizy wrażliwości						
Modelowanie kosztów	Kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku	alter	Wszyscy chorzy rozpoczynający terapię w danym roku BIA są włączani do leczenia w 1. miesiącu tego roku						

4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń

Decyzja dotycząca refundacji produktu Strensiq® (asfotaza alfa) stosowanego w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby, w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii refundacyjnej lek wydawany w *Programie lekowym*, nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

W wyniku rozpoczęcia finansowania ocenianej technologii medycznej nie wystąpi konieczność dodatkowych szkoleń personelu medycznego czy też tworzenia nowych wytycznych określających sposób podawania leku. Objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie zatem mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.

5. Aspekty etyczne i społeczne

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. Refundacja asfotazy alfa pozwoli na aktywne leczenie chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do żadnej terapii.

Decyzja dotycząca objęcia refundacją produktu Strensiq® w ramach *Wykazu leków refundowanych* dotyczy wyłącznie chorych kwalifikujących się do *Programu lekowego*, a zatem pacjentów spełniających wszystkie kryteria włączenia, co zapewnia, że technologia będzie stosowana w populacji chorych, u których spodziewane są największe korzyści kliniczne.

Na podstawie *Analizy klinicznej* stwierdzić można, że wnioskowana technologia wydłuża czas przeżycia całkowitego, generuje więc istotne klinicznie dodatkowe efekty zdrowotne, w porównaniu do obecnie stosowanego w praktyce klinicznej najlepszego leczenia wspomagającego. 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.

Pozytywna decyzja dotycząca finansowania technologii wnioskowanej nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na chorego dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia.

Poniższa tabela przedstawia ocenę aspektów społecznych i etycznych dotyczącej stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu.

Tabela 20.
Aspekty społeczne i etyczne

Warunek	Wartość
Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej;	Żadne
Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach;	Tak
Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna;	Duża korzyść dla wąskiej grupy chorych
Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o istotnych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.	Tak
Czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne, w tym:	
wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej;	Nie
grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych;	Nie
powodować lub zmieniać stygmatyzację;	Nie
wywoływać ponadprzeciętny lęk;	Nie
powodować dylematy moralne;	Nie
stwarzać problemy dotyczące płci lub rodziny.	Nie
Czy decyzja dotycząca rozważanej technologii:	
stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie
oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka.	Nie
Czy stosowanie technologii nakłada szczególne wymogi, takie jak:	
konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
potrzeba zapewnienia pacjentowi prawa do poszanowania godności i intymności oraz tajemnicy informacji z nim związanych;	Nie
potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania.	Nie

6. Ograniczenia

Ze względu na brak polskich danych epidemiologicznych dotyczących HPP, liczebność populacji docelowej w poszczególnych scenariuszach analizy określono, w wariancie podstawowym, na podstawie wyników badania ankietowego (załącznik 8.4.) oraz, w dwóch wariantach analizy wrażliwości, na podstawie: wyników badań epidemiologicznych i obserwacyjnych (*Bangura 2020, Watanabe 2011, Bianchi 2020, Conti 2017, Mornet 2011, Hogler 2019, Seefried 2020, NICE 2017*), danych GUS oraz *Spisu Powszechnego Anglii i Walii 2021*. W analizie podstawowej wykorzystano wskazania ekspertów, gdyż są one bardziej wiarygodne niż oszacowanie bazujące na europejskich/międzynarodowych danych epidemiologicznych. Badania epidemiologiczne dotyczące HPP mogą być mało dokładne ze względu na uzależnienie wyników od badanej populacji i metod stosowanych w tych badaniach. Ponadto dane z innych krajów mogą niedokładnie odzwierciedlać sytuację polską, między innymi ze względu na odmienny poziom diagnostyki w poszczególnych krajach czy dostęp do lekarzy specjalistów. Natomiast w badaniu ankietowym wzięli udział eksperci zajmujący się leczeniem HPP w Polsce, mający wiedzę na temat sytuacji i liczebności populacji polskich pacjentów, a więc ich wskazania w najbardziej wiarygodny sposób określają aktualne rozpowszechnienie i zachorowalność na HPP w Polsce.

W wariantach analizy wrażliwości opartych o dane literaturowe epidemiologii HPP założono arbitralnie, że do populacji docelowej należą wszyscy chorzy w perinatalnej i niemowlęcej postaci HPP w Polsce oraz 75%; 50% (wariant 1.; wariant 2.) chorych w dziecięcej postaci HPP w Polsce. Założenie to oparto na podstawie kryteriów kwalifikacji do *Programu lekowego*. Ponadto, ze względu na brak danych literaturowych dotyczących zachorowalności na dziecięcą postać HPP w wariantach tych założono, że roczna liczba nowych diagnozowanych chorych w postaci dziecięcej HPP jest równa liczbie nowych chorych w postaci perinatalnej i niemowlęcej HPP.

W ramach badania ankietowego przyjęto, że w odpowiedziach eksperci brali pod uwagę przede wszystkim postać choroby, natomiast granice wiekowe, między HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej a HPP w postaci dziecięcej, mają drugorzędne znaczenie. Nie stanowi to jednak ograniczenia dotyczącego oszacowania całkowitej liczebności populacji, a jedynie rozdzielenia chorych w wieku 6-11 miesięcy życia do populacji HPP w postaci perinatalnej i niemowlęcej lub do populacji HPP w postaci dziecięcej.

Udział w rynku technologii wnioskowanej, w scenariuszu nowym przyjęto równy 100%, w związku z brakiem alternatywnej terapii. W wariacie analzy wrażliwości przetestowano udział równy 50% w pierwszym roku refundacji, biorąc pod uwagę wymogi administracyjne i ograniczenia systemowe tzn. czas niezbędny na przeprowadzenie procedur konkursowych mających na celu wyłonienie przez NFZ placówek medycznych, które będą realizować proponowany program lekowy oraz niewielką liczbę ośrodków specjalizujących się w opiece nad pacjentami z chorobami metabolicznymi.

Średnie koszty oraz liczba opakowań leku Strensiq® stosowanych przez chorego z HPP w postaci dziecięcej (wiek od 0,5 do 17 lat) zostały oszacowane, w wariacie podstawowym analzy, jako średnia arytmetyczna dla chorych w wieku wyjściowym 1 – 17 lat, ze względu na brak danych epidemiologicznych dotyczących rozkładu chorych w tej postaci choroby ze względu na wiek.

Ponadto w analizie założono, że kwalifikacja do leczenia poszczególnymi terapiami odbywa się płynnie w ciągu całego roku.

Dodatkowo przyjęto, że przeciętny rok trwa dokładnie 365,25 dni.

7. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszej pracy oceniono wpływ na system ochrony zdrowia w Polsce decyzji o zakwalifikowaniu leku Strensiq® (asfotaza alfa) do *Wykazu leków refundowanych* w ramach kategorii dostępności lek jest stosowany w *Programie lekowym*.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zdefiniowano zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym. Stanowią ją chorzy z HPP w postaciach:

- perinatalnej i niemowlęcej;
- dziecięcej.

Wpływ na system ochrony zdrowia określono w odniesieniu do następujących obszarów:

- populacyjnych (oszacowanie potencjału rynkowego leku oraz prognoza liczebności populacji, która prawdopodobnie skorzysta z leku w sytuacji jego sfinansowania);
- finansowych (analiza wpływu na budżet);
- organizacji udzielania świadczeń;

- etycznych i społecznych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano w wariancie podstawowym na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród polskich ekspertów klinicznych.

Konstrukcja analizy wpływu na budżet objęła zestawienie ze sobą dwóch scenariuszy, w którym pierwszy zakłada brak refundacji, a drugi wprowadzenie do refundacji technologii wnioskowanej. Wynikiem analizy wpływu na budżet jest różnica pomiędzy tymi scenariuszami wyrażona inkrementalnymi wydatkami płatnika publicznego. Analizę wykonano dla okresu od września 2023 roku do końca sierpnia 2025 roku, który stanowi horyzont czasowy analizy. Elementy analizy wpływu na budżet objęły: estymację populacji docelowej i udziałów rynkowych technologii wnioskowanej oraz analizę kosztową. Uwzględniono koszty leków, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty kwalifikacji do *Programu lekowego* oraz koszty leczenia wspomagającego.

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. Cenę zbytu netto asfotazy alfa otrzymano od Wnioskodawcy.

Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne zostały określone zgodnie z metodyką zaproponowaną w *Wytycznych AOTMiT*.

Prognozowana łączna liczba chorych w populacji docelowej została oszacowana na [REDACTED] w 1. roku analizy oraz [REDACTED] w 2. roku analizy, co stanowi o potencjale rynkowym leku w rozpatrywanej jednostce chorobowej.

Bezpośrednią konsekwencją decyzji refundacyjnej będzie ukształtowanie się w Polsce nowej praktyki klinicznej leczenia hipofosfatazji dziecięcej. Chorzy, którzy dotychczas mogli stosować jedynie leczenie wspomagające, uzyskają dostęp do jedynej zarejestrowanej opcji leczenia przyczynowego, którą jest enzymatyczna terapia zastępcza lekiem Strensiq®. Zgodnie z przedstawionymi szacunkami w pierwszym roku refundacji z terapii asfotazą alfa skorzysta prawdopodobnie około [REDACTED] chorych, w drugim roku refundacji około [REDACTED] chorych. W konsekwencji finansowanie leku Strensiq® zapewni chorym z HPP dziecięcą z kostnymi objawami choroby dostęp do skutecznego leczenia oraz wpłynie na poprawę ich jakości życia.

Refundacja technologii wnioskowanej spowoduje [REDACTED] wydatków z perspektywy płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej). Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że [REDACTED] [REDACTED] w przypadku przyjmowania do kalkulacji alternatywnych wartości parametrów i realizacji alternatywnych scenariuszy analizy.

Wyrost wydatków wynikać będzie z dodania leku Strensiq® do stosowanego obecnie jedynie leczenie wspomagającego.

W analizie wskazano, że w przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji leku Strensiq® należy oczekiwać dużej korzyści zdrowotnej dla wąskiej grupy chorych, dlatego też finansowanie technologii jest etycznie i społecznie uzasadnione. Ponadto decyzja refundacyjna nie spowoduje nowych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń.

Konkludując należy oczekiwać, że finansowanie leku Strensiq® przyczyni się do poprawy sytuacji chorych z HPP dziecięcą w Polsce i umożliwi leczenie pacjentów jedyną dostępną zastępczą terapią enzymatyczną, która stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów.

8. Załączniki

8.1. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Strensiq® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Strensiq® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

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

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

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

Tabela 21.

Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Oszacowanie rocznej liczebności populacji	n/d
1.1.	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	TAK, rozdział 2.5.1.
1.2.	docelowej, wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 2.5.2.
1.3.	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	TAK, rozdział 2.5.3.
1.4.	w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją technologii wnioskowanej	TAK, rozdział 2.5.4.
2.	Oszacowanie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.
2.1.	Aktualnych	TAK, rozdział 2.8.1.
2.2.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje	TAK, rozdział 2.8.1.
3.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
3.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.
4.	Ilościowa prognoza rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub podwyższeniu ceny	TAK, rozdział 2.8.2.
4.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii,	TAK, rozdział 2.8.2.
5.	Oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku	TAK, rozdział 2.8.2.
5.1.	z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii	TAK, rozdział 2.8.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
6.	Minimalny i maksymalny wariant oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK, rozdział 2.8.2.
8.	Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 2.7.
9.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy oraz prognoz	TAK, rozdział 6.
9.1.	wyszczególnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu	TAK, rozdział 6.
10.	Do analizy dołączono dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji oraz prognoz	TAK
11.	Oszacowań analizy oraz prognoz dokonano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet	TAK
12.	Oszacowań oraz prognoz w analizie dokonano w szczególności na podstawie rocznej liczebności populacji	TAK
12.1.	w analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowy wariant, w którym oszacowania i prognozy uzyskano w oparciu o inne dane (w przypadku braku wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji)	n/d, obliczenia w analizie przeprowadzono na podstawie oszacowania liczebności populacji
13.	Oszacowania analizy oraz prognozy przedstawiono w następujących wariantach <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 	NIE
13.1.	Wskazano dowody spełnienia wymagań, o których mowa: <ul style="list-style-type: none"> • w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej) • w art. 15 ust. 2. 15 ust. 3 pkt 2 <i>Ustawy o refundacji</i> (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej) 	TAK, rozdział 8.1.

8.3. Liczba opakowań technologii wnioskowanej

Tabela 22.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej, wyrażonej w liczbie opakowań leku Strensiq® 18mg/0,45ml, 12 fiolek (w miesięcznych okresach), w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej

Miesiąc	1. rok refundacji			2. rok refundacji		
	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						
11.						
12.						
SUMA						

Tabela 23.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej, wyrażonej w liczbie opakowań leku Strensiq® 28mg/0,70ml, 12 fiolek (w miesięcznych okresach), w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej

Miesiąc	1. rok refundacji			2. rok refundacji		
	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						

Miesiąc	1. rok refundacji			2. rok refundacji		
	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.
11.						
12.						
SUMA						

Tabela 24.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej, wyrażonej w liczbie opakowań leku Strensiq® 40mg/1,00ml, 12 fiolek (w miesięcznych okresach), w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej

Miesiąc	1. rok refundacji			2. rok refundacji		
	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						
11.						
12.						
SUMA						

Tabela 25.

Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej, wyrażonej w liczbie opakowań leku Strensiq® 80mg/0,80ml, 12 fiolek (w miesięcznych okresach), w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej

Miesiąc	1. rok refundacji			2. rok refundacji		
	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						

Miesiąc	1. rok refundacji			2. rok refundacji		
	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.	Wariant min.	Wariant prawd.	Wariant maks.
7.						
8.						
9.						
10.						
11.						
12.						
SUMA						

8.4. Wyniki badania ankietowego

W badaniu ankietowym wzięło udział 3 ekspertów:



W celu utrzymania tajemności opinii ekspertom zostały losowo przypisane numery od 1 do 3.

ANKIETA

LECZENIE CHORYCH Z HIPOFOSFATAZJĄ DZIECIĘCĄ

Uprzejmie prosimy Państwa o wypełnienie poniższej ankiety umożliwiającej zebranie informacji na temat postępowania w leczeniu chorych z hipofosfatazją dziecięcą.

Wyniki ankiety będą uwzględnione w raporcie oceny technologii medycznej dla leku Strensiq®, którego substancją czynną jest asfotaza alfa. Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Strensiq® jest wskazany do stosowania w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją (HPP, ang. *hypophosphatasia*) dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby.

Lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 28.08.2015 roku, w oparciu o wyniki otwartego badania randomizowanego ENB-006-09/ENB-008-10. Badanie to wykazało, że u dzieci, którym podawano Strensiq®, nastąpiła poprawa w ocenie stanu stawów, co wykazano na zdjęciach rentgenowskich. Dodatkowo u większości dzieci obserwowano przyrost wzrostu. W historycznych grupach kontrolnych większość dzieci nie doświadczyła podobnej poprawy stanu stawów oraz nie obserwowano u nich wzrostu w porównywalnym okresie. Dodatkowe dane z rozszerzenia tego badania u dzieci w wieku od 13 do 18 lat potwierdziły uzyskane uprzednio wyniki.

W toku prac nad przygotowaniem raportu oceny technologii medycznej (HTA), w wyniku przeszukania literatury nie odnaleziono informacji, które pozwoliłyby na określenie liczebności populacji chorych w Polsce, jaka mogłaby zostać zakwalifikowana do terapii w przypadku objęcia jej refundacją. Państwa opinia byłaby niezwykle cenna i pozwoliła na przygotowania wiarygodnego raportu HTA.

Jednocześnie zapewniamy, iż Państwa oceny nie będą wykorzystane publicznie.

Dziękujemy za poświęcony czas.

1. Prosimy o uzupełnienie poniższej tabeli

Pytanie	Liczba dzieci pod opieką w Pani/Pana ośrodku	Liczba dzieci w Polsce	Roczny przyrost liczby dzieci w Polsce
Ekspert 1*			
Liczba dzieci w Polsce w wieku poniżej 1 rż z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą			
Liczba dzieci w wieku powyżej 1 rż z hipofosfatazją dziecięcą			
Ekspert 2***			
Liczba dzieci w Polsce w wieku poniżej 1 rż z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą			
Liczba dzieci w wieku powyżej 1 rż z hipofosfatazją dziecięcą			
Ekspert 3*			
Liczba dzieci w Polsce w wieku poniżej 1 rż z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą			
Liczba dzieci w wieku powyżej 1 rż z hipofosfatazją dziecięcą			
*			
**			

2. Ilu chorych w Pani/Pana ocenie zostałoby zakwalifikowanych do leczenia asfotazą alfa, w przypadku refundacji tego leku.

Pytanie	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Ekspert 1*		
Liczba dzieci w Polsce w wieku poniżej 1 rż z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą		
Liczba dzieci w wieku powyżej 1 rż życia z hipofosfatazją dziecięcą		
Ekspert 2**		
Liczba dzieci w Polsce w wieku poniżej 1 rż z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą		
Liczba dzieci w wieku powyżej 1 rż z hipofosfatazją dziecięcą		
Ekspert 3*		
Liczba dzieci w Polsce w wieku poniżej 1 rż z hipofosfatazją perinatalną i niemowlęcą		
Liczba dzieci w wieku powyżej 1 rż z hipofosfatazją dziecięcą		

*

**

3. Jakie leczenie stosowane jest dzisiaj u chorych w ramach najlepszej opieki wspomagającej (BSC, ang. *best supportive care*).

Leczenie w ramach BSC	Odsetek chorych, u których wykorzystywana jest dana technologia	Czy terapia/postępowanie jest stosowane u dzieci: poniżej 1 rż, powyżej 1 rż, czy w obu grupach?
Ekspert 1*		

Leczenie w ramach BSC	Odsetek chorych, u których wykorzystywana jest dana technologia	Czy terapia/postępowanie jest stosowane u dzieci: poniżej 1 rż, powyżej 1 rż, czy w obu grupach?
[Redacted content]		
Ekspert 2**		
[Redacted content]		
Ekspert 3***		
[Redacted content]		

Leczenie w ramach BSC	Odsetek chorych, u których wykorzystywana jest dana technologia	Czy terapia/postępowanie jest stosowane u dzieci: poniżej 1 rż, powyżej 1 rż, czy w obu grupach?

Leczenie w ramach BSC	Odsetek chorych, u których wykorzystywana jest dana technologia	Czy terapia/postępowanie jest stosowane u dzieci: poniżej 1 rż, powyżej 1 rż, czy w obu grupach?
* [Redacted]		
** [Redacted]		
*** [Redacted]		

Dziękujemy za wypełnienie kwestionariusza.

9. Spis tabel

Tabela 1. Populacja chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana, na podstawie wyników badania ankietowego.....	15
Tabela 2. Parametry wykorzystane do oszacowania populacji chorych, u których technologia wnioskowana może zostać zastosowana w wariantach populacyjnych analizy wrażliwości	18
Tabela 3. Liczba chorych stanowiąca populację, w której technologia wnioskowana może zostać zastosowana, uwzględniona w wariantach populacyjnych analizy wrażliwości	20
Tabela 4. Populacja docelowa, na podstawie wyników badania ankietowego	22
Tabela 5. Populacja docelowa, uwzględniona w wariantach populacyjnych analizy wrażliwości.....	23
Tabela 6. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji, zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań, uwzględnionych w analizie podstawowej</i>	25
Tabela 7. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne.....	26
Tabela 8. Schemat dawkowania asfotazy alfa w oparciu o masę ciała uwzględniony w analizie podstawowej.....	29
Tabela 9. Ceny prezentacji leku uwzględnione w analizie	30
Tabela 10. Średni roczny koszt stosowania asfotazy alfa w podziale na wiek wyjściowy chorego.....	31
Tabela 11. Roczne koszty przypadające na chorego leczonego AA.....	33
Tabela 12. Roczne koszty przypadające na chorego leczonego BSC	34

Tabela 13. Koszty całkowite ponoszone w leczeniu chorego w wieku od 1 do 17 lat asfotazą alfa w zależności od okresu rozpoczęcia leczenia w ciągu roku (PLN).....	35
Tabela 14. Koszty całkowite ponoszone w terapii AA lub BSC w zależności od roku rozpoczęcia leczenia z rozróżnieniem na grupę wiekową chorego (PLN).....	37
Tabela 15. Koszty ponoszone na lek Strensiq® w terapii AA w zależności od roku rozpoczęcia leczenia (PLN).....	37
Tabela 16. Roczne koszty różniące porównywane technologie w zależności od postaci HPP chorego (PLN)	38
Tabela 17. Dane wejściowe uwzględniane w analizie wpływu na budżet	39
Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną.....	45
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od wariantu z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną	47
Tabela 20. Aspekty społeczne i etyczne	50
Tabela 21. Check-lista zgodności analizy wpływu na system ochrony zdrowia z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	56
Tabela 22. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej, wyrażonej w liczbie opakowań leku Strensiq® 18mg/0,45ml, 12 fiolek (w miesięcznych okresach), w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej.....	58
Tabela 23. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej, wyrażonej w liczbie opakowań leku Strensiq® 28mg/0,70ml, 12 fiolek (w miesięcznych okresach), w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej.....	58

Tabela 24. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej, wyrażonej w liczbie opakowań leku Strensiq® 40mg/1,00ml, 12 fiolek (w miesięcznych okresach), w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej.....59

Tabela 25. Określenie wielkości dostaw technologii wnioskowanej, wyrażonej w liczbie opakowań leku Strensiq® 80mg/0,80ml, 12 fiolek (w miesięcznych okresach), w przypadku objęcia refundacją technologii wnioskowanej.....59

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Możliwe scenariusze brane pod uwagę w analizie wpływu na budżet	13
Rysunek 2. Średnia masa chorego z HPP wg wieku na podstawie populacji badań klinicznych	28
Rysunek 3. Wyniki analizy wpływu na budżet (całkowite różniące koszty inkrementalne) z perspektywy płatnika publicznego, tożsamej z perspektywą wspólną.....	45

11. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza ekonomiczna	<i>Strensiq® (asfotaza alfa) stosowany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej u chorych z hipofosfatazją dziecięcą w leczeniu objawów kostnych choroby. Analiza ekonomiczna</i> , MAHTA 2023
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
Bangura 2020	Bangura A., Wright L., Shuler T., <i>Hypophosphatasia: Current Literature for Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment</i> , Cureus 2020, 12(6): e8594
Bianchi 2020	Bianchi M. L., Bishop N. J., Guañabens N. i in., <i>Hypophosphatasia in adolescents and adults: overview of diagnosis and treatment</i> , Osteoporos Int. 2020, 31(8): 1445-1460
Conti 2017	Conti F., Ciullini L., Pugliese G., <i>Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients</i> . Clin Cases Miner Bone Metab. 2017 May-Aug;14(2):230-234.
ChPL Strensiq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Strensiq®
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane GUS 2022	Główny Urząd Statystyczny, <i>Struktura ludności według wieku od 1970 r.</i> https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/ (data dostępu: 24.07.2023 r.)
Fraser 1957	Fraser D. <i>Hypophosphatasia</i> . Am J Med. 1957;22(5):730–46
Hölgler 2019	Hölgler W., Langman C., da Silva H. G. i in., <i>Diagnostic delay is common among patients with hypophosphatasia: initial findings from a longitudinal, prospective, global registry</i> , BMC Musculoskeletal Disorders (2019) 20:80
Michałus 2022	Michałus I., Gawlik A., Wieczorek-Szukała K., Lewiński A. <i>The Clinical Picture of Patients Suffering from Hypophosphatasia-A Rare Metabolic Disease of Many Faces</i> . Diagnostics (Basel). 2022 Mar 30;12(4):865.
Mornet 2011	Mornet E., Yvard A., Taillandier A. i in., <i>A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population</i> . Ann Hum Genet. 2011 May;75(3):439-45.
NICE 2017	NICE, <i>Asfotase alfa for treating paediatric-onset hypophosphatasia</i> , 2017
Pyrżak 2018	Pyrżak B., Walczak M., <i>Endokrynologia Wieku Rozwojowego</i> , PZWL 2018
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 podwyższeniu urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Seefried 2020	Seefried L., Dahir K., Petryk A, i in., <i>Burden of Illnes in Adults With Hypophosphatasia: Data From the Global Hypophosphatasia Patient Registry</i> , JBMR 2020
Spis Powszechny Anglii i Walii 2021	Office for National Statistics. <i>Population and household estimates, England and Wales: Census 2021</i> , 2022 June 28th
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Watanabe 2011	Watanabe A., Karasugi T., Sawai H. i in., <i>Prevalence of c.1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasia in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers</i> . J Hum Genet. 2011 Feb;56(2):166-8.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
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