



IGNORANTIA NOCET

Vimizim[®] (elosulfaza alfa)
w leczeniu chorych
na mukopolisacharydozę typu IV A
(zespół Morquio A)

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

BioMarin Pharmaceutical Sp. z o. o.

Warszawa, 22 maja 2015r.

[Redacted signature block]

[Redacted signature block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Weryfikacja procesu modelowania; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Aktualizacja danych wejściowych do modelu; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych;
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyniki analizy kosztów-efektywności ⊗ Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza progowa ⊗ Podsumowanie, wnioski i dyskusja ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDACTED]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy BioMarin Pharmaceutical Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Argumenty przemawiające za refundacją leku Vimizim[®] w Polsce.....	14
1.1. Status leku sierocego	15
1.2. Waga problemu zdrowotnego.....	15
1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa.....	17
1.4. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego.....	18
1.5. Wnioski	19
2. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne.....	21
3. Strategia analityczna.....	22
4. Perspektywa	23
5. Horyzont czasowy	23
6. Naturalny przebieg choroby MPS IV A.....	24
7. Ocena wyników zdrowotnych.....	25
7.1. Skuteczność kliniczna	25
7.2. Profil bezpieczeństwa	26
8. Technika analityczna.....	26
9. Analiza kosztów.....	27
9.1. Koszt leku	28
9.2. Koszt podania leku.....	29

9.3. Koszt standardowego leczenia objawowego	30
9.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.....	35
9.5. Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	38
9.6. Całkowite koszty różniące	39
10. Modelowanie.....	39
10.1. Struktura modelu.....	40
10.2. Definicja stanów zdrowia	42
10.3. Miary wyniku zdrowotnego	43
10.4. Operacje	45
10.5. Jakość życia w modelu Markowa	47
10.6. Przeżycie	48
10.7. Efekt leczenia elosulfazą alfa	51
10.8. Założenia i dane wejściowe.....	55
10.9. Dyskontowanie.....	56
10.10. Walidacja modelu	57
11. Wyniki analizy.....	58
11.1. Analiza kosztów-efektywności	58
11.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji	60
11.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	63
11.4. Analiza progowa.....	70
12. Założenia i ograniczenia	72

13. Podsumowanie i wnioski końcowe	76
14. Dyskusja	78
15. Załączniki	79
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	79
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	80
15.1.2. Strategia wyszukiwania	80
15.1.3. Selekcja badań.....	81
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	83
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	83
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	85
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	85
15.2.2. Strategia wyszukiwania	86
15.2.3. Selekcja badań.....	87
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	89
15.3. Dodatkowy przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia osób opiekujących się chorymi	89
15.4. Dodatkowy przegląd systematyczny badań do oceny zależności pomiędzy FVC a śmiertelnością	93
15.5. MPS VI jako referencja.....	96
15.6. Macierz prawdopodobieństwa przejść dla chorych stosujących standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa oraz leczonych ELS.....	100

15.7. Prawdopodobieństwo wykonania poszczególnych operacji.....	104
15.8. Badania diagnostyczne w ramach istniejących programów lekowych leczenia innych typów MPS.....	104
15.8.1.B.24. Leczenie choroby HURLER (MPS I)	104
15.8.2.B.25. Leczenie MPS II (HUNTER).....	105
15.8.3.B.26. Leczenie MPS VI	106
15.9. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	107
15.10. Projekt <i>Programu lekowego leczenia MPS IV A: Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</i>	109
15.11. Wyniki badania ankietowego	110
Ekspert nr 1.....	110
Ekspert nr 2.....	119
Ekspert nr 3.....	127
15.12. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	135
16. Spis tabel	138
17. Spis rysunków	141
18. Bibliografia.....	142

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
3MSCT	ang. <i>3 minute stair climb test</i> – test 3-minutowego wchodzenia po schodach
6MWT	ang. <i>6 minute walk test</i> – test 6-minutowego marszu
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APPT	ang. <i>Adolescent Pediatric Pain Tool</i> – pediatryczny kwestionariusz oceny nasilenia bólu
BMN 110	elosulfaza alfa
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory Short Form</i> – krótki kwestionariusz do oceny nasilenia bólu
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ELS	elosulfaza alfa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FVC	ang. <i>forced vital capacity</i> – natężona pojemność życiowa
GAG	ang. <i>glycosaminoglycans</i> – glikozoaminoglikany
GALNS	ang. <i>galactosamine-6-sulfatase</i> – enzym N-acetylogalaktozaminy-6-sulfatazy
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia ang. <i>health related quality of life</i>
ICUR	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
mg	miligram
ml	mililitr
MPS	ang. <i>mucopolysaccharidosis</i> – mukopolisacharydoza
MPS HAQ	ang. <i>mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia chorych na MPS
MPS IV	ang. <i>mucopolysaccharidosis type IV</i> - mukopolisacharydoza typu IV
MPS IV A	ang. <i>mucopolysaccharidosis type IV A</i> - mukopolisacharydoza typu IV A
MPS IV B	ang. <i>mucopolysaccharidosis type IV B</i> - mukopolisacharydoza typu IV B

Skrót	Rozwinięcie
MR	rezonans magnetyczny
MVV	maksymalna wentylacja dowolna (ang. <i>maximal voluntary ventilation</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii
NPC	naturalny przebieg choroby
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
TK	tomografia komputerowa

Streszczenie

Niniejsza analiza zawiera ocenę zasadności finansowania w Polsce leku Vimizim[®] (elosulfaza alfa, ELS) w leczeniu mukopolisacharydozy typu IV A (MPS IVA, choroba Morquio A).

Mukopolisacharydoza typu IV A jest ultra-rzadką autosomalną recesywną chorobą genetyczną, obejmującą wiele układów. W znaczący sposób upośledza funkcjonowanie chorego i skraca oczekiwaną długość jego życia. MPS IV A to lizosomalna choroba spichrzeniowa, która spowodowana jest defektem genu, który ma wpływ na wytwarzanie enzymu N-acetylogalaktozaminy-6-sulfatazy (GALNS – ang. *galactosamine-6-sulfatase*), w efekcie czego gromadzone są glikozoaminoglikany (GAG – ang. *glycosaminoglycans*) w komórkach różnych tkanek i narządów. W momencie urodzenia symptomy mogą nie być zauważalne jednak choroba objawia się już we wczesnym dzieciństwie. Stopniowa akumulacja GAG powoduje nasilające się objawy w obrębie wielu układów (m. in. zaburzenia oddechowe, zaburzenia czynności serca oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego), co skutkuje obniżoną wydolnością oddechową, obniżoną wytrzymałością, niższą jakością życia i znacznie wyższą śmiertelnością w porównaniu do populacji generalnej. Wielu chorych umiera z powodu niewydolności sercowo oddechowej już przed 30 rokiem życia. Tempo progresji choroby zależy od manifestacji fenotypowej, jednak w każdym przypadku choroba związana jest ze znaczącymi zaburzeniami układów oraz wyższą śmiertelnością.

Elosulfaza alfa stanowi pierwszą terapię, która leczy zasadniczą przyczynę choroby. ELS przeciwdziała progresji oraz poprawia wydolność i jakość życia chorego bez względu na jego wiek i stan zaawansowania choroby. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ELS zostało udowodnione w dotychczas największym i najbardziej kompleksowym badaniu dla chorób z grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych, przeprowadzonym przed autoryzacją rynkową leku.

W kwietniu 2014 roku lek Vimizim[®] uzyskał autoryzację rynkową Europejskiej Agencji Leków (EMA) w leczeniu MPS IV A u chorych w każdym wieku. Jeszcze wcześniej, 24 lipca 2009 roku, EMA nadała leкови Vimizim[®] status leku sierociego (EU/3/09/657) podkreślając jego ważną rolę w leczeniu zagrażającej życiu i chronicznie upośledzającej chorobie, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej. Obecnie w Polsce żyje około 45 chorych na MPS IV A, a maksymalny przyrost populacji szacowany jest na 2 chorych w ciągu roku.

METODYKA ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMÓG FORMALNY

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra-rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z formalnymi wymaganiami przedstawiono ocenę opłacalności stosowania ELS. Jej wyniki nie powinny być jednak jedyną podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej, Wskazują na to między innymi przykłady leków sierocych, które pomimo inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) przekraczających wartość progu opłacalności otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną (np. w dorosłej postaci choroby Pompego). Udowodnienie opłacalności stosowania ELS przy uwzględnieniu progów opłacalności zdefiniowanych dla chorób „powszechnych” (na poziomie trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca) jest rzeczą mało prawdopodobną w przypadku leków sierocych.

Niniejsza analiza kosztów-użyteczności (CUA) została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną płatnika i świadczeniobiorcy). W analizie porównano elosulfazę alfa (ELS) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. standardowym leczeniem objawowym bez elosulfazy alfa (definiowanym jako naturalny przebieg choroby).

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych technologii oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, w której do oceny skuteczności terapii ELS w stosunku do standardowego leczenia objawowego wykorzystano wyniki badań klinicznych. Ekstrapolację wyników zdrowotnych w horyzoncie czasowym analizy wykonano przy pomocy publikacji dotyczących naturalnego przebiegu choroby oraz na podstawie opinii ekspertów klinicznych zebranych w formie badania ankietowego.

W analizie do oszacowania wyników zdrowotnych dla standardowego leczenia objawowego wykorzystano dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby (*MOR-001 / MorCAP*). Badanie *MorCAP* (The Morquio A Clinical Assessment Program) to prospektywne badanie długookresowe, w którym przedstawiono dwuletnie wyniki zdrowotne 325 chorych na MPS IV A, poddanych standardowemu leczeniu objawowemu (praktyka kliniczna). Jest to największe badanie przeprowadzone w grupie chorych na lizosomalne choroby spichrzeniowe.

Elosulfazę alfa porównano z placebo (PLC) w 24 tygodniowym badaniu *MOR-004* (badanie randomizowane 3 fazy). Jednak z powodu krótkiego horyzontu czasowego badania ograniczonego do 24 tygodni (z przyczyn etycznych - brak możliwości wykonywania w okresie badania operacji ortopedycznych) oraz z uwagi na nienaturalnie wysoki poziom opieki zdrowotnej chorych w badaniu, wyniki dla PLC uznano za niereprezentatywne dla aktualnej praktyki klinicznej (standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa).

W celu oszacowania wyników zdrowotnych terapii ELS wykorzystano wyniki badania *MOR-005*. Niezakończone badanie *MOR-005* stanowi przedłużenie badania *MOR-004*. Do oszacowania wyników zdrowotnych wnioskowanej terapii wykorzystano ramię badania, w którym chorzy w całym okresie leczenia (72 tygodni) przyjmowali ELS w dawce 2.0 mg/kg/tyg. (uwzględniono wyniki dla populacji, która zachowała zgodność z protokołem). Ponadto, mając na względzie fakt, że najczęstszą przyczyną zgonu chorych na MPS IV A są zaburzenia oddechowe, a efekt stosowania enzymatycznej terapii zastępczej na czynności oddechowe widoczny jest dopiero w długotrwałej terapii (2-3 lata), dane z badania *MOR-002/100* (badanie 2 fazy, w okresie 150 tygodni) również zostało uwzględnione w analizie, w celu walidacji wpływu ELS na parametry pulmonologiczne (badanie ocenia wpływ ELS na czynności układu oddechowego pod najdłuższym horyzoncie czasowym).

W analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICUR, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). W tym celu posłużono się modelem Markowa, wykonanym dla dożywotniego horyzontu czasowego.

WYNIKI ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMÓG FORMALNY

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w modelu ustalono, że średnia zdyskontowana (niezdyskontowana) liczba lat życia (LY) uzyskana przez chorych w wyniku leczenia ELS wynosiła 26,06 (61,22) lat, natomiast w przypadku standardowego leczenia objawowego wyniosła 15,88 (26,67) lat. Można wnioskować, że stosowanie ELS w leczeniu MPS IV A

wydłuża życie chorych średnio o 10,17 (34,54) lat. Również liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest wyższa w przypadku zastosowania terapii ELS i wynosi 19,08 (46,74) w porównaniu do 7,84 (12,34) dla leczenia objawowego, przekładając się na inkrementalny wynik wielkości 11,24 (34,40) QALY.

Koszty leczenia MPS IV A w obu rozważanych perspektywach są tożsame. Średni koszt leczenia ELS ponoszony na leczenie jednego chorego w przyjętym horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED] z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka RSS (koszt bez RSS wynosi [REDACTED]). Koszt leczenia objawowego w horyzoncie czasowym wynosi [REDACTED]. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] dla wariantu z RSS oraz [REDACTED] nie uwzględniając RSS.

Koszt dodatkowego roku życia wynikający z zastosowania terapii ELS zamiast standardowego leczenia objawowego (ICUR) kształtuje się na poziomie [REDACTED] uwzględniając RSS oraz 3 987 569,08 PLN bez uwzględnienia RSS.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowania leczenia ELS wiąże się z dużymi korzyściami dla chorych na MPS IV A oraz dla całego społeczeństwa. W związku z tym refundację ELS we wnioskowanym wskazaniu należy uznać za w pełni zasadną.

Refundacja leczenia ELS zapewni chorym na MPS IV A dostęp do odpowiedniego, skutecznego leczenia. Wymierną korzyścią terapii ELS jest wydłużenie oczekiwanej długości życia chorych przy jednoczesnej poprawie jakości życia. W porównaniu z obecnie stosowanym leczeniem (objawowym) chorzy zyskują 34,54 lat życia (34,40 lat życia skorygowanych o jakość)¹, co przy inkrementalnym koszcie na poziomie [REDACTED] przekłada się na niezdyskontowaną wielkość ICUR na poziomie [REDACTED] (4 140 413,74 PLN/QALY bez uwzględnienia RSS). Uwzględniając 5% dyskonto kosztów oraz 3,5% dyskonto wyniku zdrowotnego ICUR kształtuje się na poziomie [REDACTED] uwzględniając RSS oraz 3 987 569,08 PLN bez uwzględnienia RSS.

¹ Wartości niezdyskontowane

Należy podkreślić, że obecnie nie istnieje żadna skuteczna alternatywna terapia dla wnioskowanej technologii lekowej. Dostępne metody zakładają leczenie objawowe, którego wyniki dalece odbiegają od rezultatów uzyskanych podczas terapii ELS.

Vimizim[®] jest lekiem sierocym. Wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę w porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”. Aby skuteczne leczenie chorób ultra rzadkich, przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych mogło być możliwe konieczna jest akceptacja wyższych wartości ICUR dla leków sierocych, co jest wymuszone realiami ekonomicznymi. W związku z tym uzyskane w niniejszej analizie wartości ICUR nie mieszczą się w progach opłacalności wyznaczonych dla leczenia w chorobach „powszechnych” (zdefiniowanych na poziomie trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca). Wyniki analizy dostarczają jednak informacji odnośnie uzyskiwanych przez chorych na MPS IV A znaczących korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania ELS.

1. Argumenty przemawiające za refundacją leku Vimizim[®] w Polsce

Mukopolisacharydoza typu IV A to genetyczna choroba progresywna, która w znaczący sposób wpływa na życie codzienne chorego i jego rodziny, co znajduje szerokie konsekwencje społeczne. Oczekiwana długość życia chorych na MPS IV A jest znacznie krótsza niż w przypadku osób w populacji generalnej, a ciężkie objawy kliniczne dodatkowo obniżają jakość życia tych chorych. MPS IV A jest chorobą ultra rzadką, w Polsce zdiagnozowanych jest około 45 chorych (rozdział 15.11.). Vimizim[®] jest jedynym lekiem przeznaczonym do leczenia chorych na MPS IV A i posiada status leku sierociego przyznany przez EMA (rozdział 1.1.).

W niniejszym rozdziale wskazano argumenty przemawiające za refundacją leku Vimizim[®], przy założeniu podejścia egalitarystycznego (zakładające solidarność społeczeństwa) w podejmowaniu decyzji refundacyjnej [15, 35]. Podejście egalitarystyczne zakłada, że wszyscy chorzy powinni mieć dostęp i prawo do odpowiedniego leczenia odzwierciedlając w ten sposób preferencje społeczne i potrzebę ratowania życia.

Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [57] (dalej: Ustawa o refundacji) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. [49] (dalej: Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań) nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra-rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z tymi wytycznymi, w niniejszej analizie przedstawiono również formalną ocenę opłacalności elosulfazy alfa względem komparatorów (rozdział 2.), Wyniki analizy prezentowane są z wyszczególnieniem wyniku zdrowotnego związanego z leczeniem ELS, czyli poprawą wytrzymałości chorych, jakości ich życia oraz oczekiwanej długości życia.

1.1. Status leku sierocego

W kwietniu 2014 roku, lek Vimizim[®] uzyskał autoryzację rynkową Europejskiej Agencji Leków (EMA) w leczeniu MPS IV A (Morquio A) u chorych w każdym wieku [16]. Jeszcze wcześniej, 24 lipca 2009 roku, EMA nadała lekowi Vimizim[®] status leku sierocego (EU/3/09/657) podkreślając jego ważną rolę w leczeniu zagrażającej życiu i chronicznie upośledzającej chorobie, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej [6]. Obecnie w Polsce żyje około 45 chorych na MPS IV A, a maksymalny przyrost populacji szacowany jest na 2 chorych w ciągu roku.

Należy podkreślić, że Vimizim[®] jest jedynym zarejestrowanym lekiem w leczeniu chorych na MPS IV A. MPS IV A należy do ultra rzadkich chorób. Badania kliniczne raportują zachorowalność w zakresie od 1: 76 000 (Północna Irlandia) do 1: 640 000 (Zachodnia Australia). Badania cechujące się wyższą jakością wskazują na zachorowalność w przedziale 1: 200 000 do 1: 400 000 [34]. Choroba uznawana jest za ultra rzadką gdy jej rozpowszechnienie nie przekracza 1 przypadku na 50 000 osób [30, 35, 61]. Według szacunków w Polsce zdiagnozowanych jest około 45 chorych (rozdział 15.11.).

Przyjmując podejście egalitarystyczne (zakładające solidarność społeczną) oraz uwzględniając status leku sierocego rozważanej technologii medycznej należy podkreślić, że formalny próg opłacalności nie jest właściwym miernikiem wspomagającym proces podejmowania decyzji refundacyjnej.

1.2. Waga problemu zdrowotnego

Mukopolisacharydozy obejmują grupę zaburzeń spichrzania lizosomalnego, powodowanych przez niedobór specyficznych enzymów lizosomalnych potrzebnych do katabolizmu glikozaminoglikanów (GAG). MPS IV A charakteryzuje się brakiem lub znaczącą redukcją aktywności 6-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy. Wynikiem deficytu aktywności sulfatazy jest kumulacja substratów GAG, KS i 6-siarczanu chondroityny (CS6) w kompartmentach lizosomalnych komórek w organizmie. Ta kumulacja prowadzi do rozległej dysfunkcji komórkowej, tkankowej i narządowej. MPS IV A jest chorobą postępującą, wielonarządową, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny [9].

MPS IV A to genetyczna choroba progresywna, która w znaczący skraca i obniża jakość życia chorych. MPS IV A powoduje szerokie spektrum objawów, m. in. zaburzenia

oddechowe, zaburzenia czynności serca oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego, utratę słuchu i mętnienie rogówki, przez co silnie wpływa na codzienne życie chorego. Pierwsze oznaki i symptomy choroby zwykle ujawniają się we wczesnym dzieciństwie, u ponad 70% dzieci cierpiących na tę chorobę stwierdza się nieprawidłowości w rozwoju szkieletowym w pierwszych 2-3 latach życia. Chorzy zachowują jednakże zdolności umysłowe oraz często mają dobre wyniki w nauce, a współczynnik zatrudnienia jest wysoki wśród tych pacjentów, którzy są w stanie funkcjonować samodzielnie [25, 42].

Nasilenie choroby wzrasta, gdy nie jest ona leczona. Dane bazowe dla chorych biorących udział w badaniu *MorCAP* (naturalny przebieg choroby) pokazują spadek wytrzymałości mierzonej sześciominutowym testem marszu wraz z wiekiem chorych. Dane wzdłużne ze wspomnianego badania dowodzą, że następuje stopniowe pogorszenie wyników u chorych nieleczonych terapią enzymatyczną o 7,1 m w podgrupie badanych wyznaczonych do głównego badania klinicznego (pacjenci powyżej 5 roku życia, wynik sześciominutowego testu marszu w przedziale 30-325 m podczas pierwszego badania) [25, 42]. Szczegóły zawarte zostały w rozdziale 6.

Postępująca progresja choroby prowadzi do wzrostu ryzyka śmierci, większość chorych umiera w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a mniej niż 5% żyje ponad 40 lat [25, 42]. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii średni wiek w momencie śmierci chorego wyniósł 25,8 lat (na przestrzeni lat 1975-2010) dla wszystkich chorych ze zdiagnozowaną chorobą. Łącznie 63% chorych zmarło z powodu niewydolności oddechowej, która pozostaje główną przyczyną zgonu. Innymi przyczynami są m. in. choroba zastawek serca, urazy i powikłania chirurgiczne [37].

Funkcjonalne testy wytrzymałościowe wykazały, że w przypadku chorych na MPS IV A istnieją ograniczenia w chodzeniu i w zdolności do poruszania się po schodach (ze średnią i odchyleniem standardowym 212,6 ± 152,2 m w sześciominutowym teście marszu i 30,0 ± 24,0 schodów na minutę dla testu wchodzenia po schodach w ciągu 3 minut). Ogólna średnia i odchylenie standardowe dla odległości pokonanej w sześciominutowym teście marszu dla chorych jest znacząco niższa w porównaniu z dolną granicą dla wartości uznawanej jako normalna, która wynosi 470,0-664,0 m dla osób zdrowych w wieku od 4 do 16 lat oraz około 500,0-600,0 m dla dorosłych [32, 38].

Parametry mierzące funkcje oddechowe także wykazały pogorszenie stanu chorego, porównywalne z tym, jakie zostało stwierdzone u chorych z MPS VI. Średni wynik FVC wraz

z odchyleniem standardowym wynosi $1,2 \pm 0,9$ litra, natomiast MVV (maksymalna wentylacja dowolna, ang. *maximal voluntary ventilation*) na poziomie $34,8 \pm 25,5$ litrów na minutę (na podstawie badania *MorCAP* [25]).

Obecnie opracowywane są zaawansowane sposoby leczenia MPS IV A, takie jak terapia enzymatyczna, mogące spowodować opóźnienie rozwoju choroby i zapobiec dalszym uszkodzeniom narządów. Terapia ta nie jest jednak obecnie stosowana, a w celu zachowania sprawności fizycznej chorych i łagodzenia objawów wykonuje się między innymi operacje chirurgiczne. Badanie przeprowadzone na 326 chorych z syndromem Morquio A (*MorCAP* [25]) wykazało, że w wieku 5 lat, chorzy często wymagali operacji takich jak wycięcie migdałków i usunięcie migdałka gardłowego. Następnie w wieku 10 lat, chorzy przechodzili już operacje szyi, bioder, kolan i nóg.

Uwzględniając powyższe fakty należy stwierdzić, że MPS IV A jest chorobą, która w sposób bardzo znaczący wpływa na skrócenie przeżycia chorych oraz na jakość ich życia. Refundacja skutecznej, innowacyjnej terapii dałaby chorym szansę na przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości.

1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Zarówno w *Analizie klinicznej* [14] jak i w niniejszym opracowaniu (rozdział 11.1.) udowodniono, że terapia ELS umożliwia osiągnięcie znaczących korzyści zdrowotnych u chorych na MPS IV A, wpływając przede wszystkim na jakość i długość życia chorych.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* lek Vimizim[®] poprawia wytrzymałość chorych (6 MWT, 3 MSCT oraz MVV) oraz wpływa korzystnie na ich codzienną aktywność (MPS HAQ) w porównaniu z standardowym leczeniem objawowym bez elosulfazy alfa. Badanie *MOR-005* stanowiące przedłużenie badania *MOR-004*, potwierdziło skuteczność terapii ELS w zakresie poprawy parametrów funkcjonalnych w dłuższym horyzoncie czasowym (72 tygodnie). Badanie wykazało również dalszą redukcję stężenia KS w moczu (względem wyników *MOR-004*). Ponadto wykazano, że długookresowe stosowanie ELS zmniejsza częstotliwość i opóźnia wykonywanie operacji ortopedycznych, co oznacza, że chorzy dłużej pozostają sprawni fizycznie. Odpowiedź na leczenie w badaniu *MOR-005* zdefiniowano jako poprawę w zakresie dwóch parametrów, wytrzymałości (6 MWT oraz 3 MSCT) oraz wydolności oddechowej (FVC oraz MVV). W 72 tygodniu badania wszyscy chorzy (populacja zgodna z protokołem badania) uzyskali odpowiedź przynajmniej jednym z rozważanych parametrów

(wszyscy chorzy odnieśli korzyść z leczenia). Dodatkowo analiza dotycząca częstości korzystania przez chorych z wózka inwalidzkiego wskazała na redukcję zależności w związku z ciągłym stosowaniem ELS w okresie 72 tygodni.

W ramach analizy bezpieczeństwa wykonanej w *Analizie klinicznej* wykazano, że terapia ELS jest bezpieczna i nie różni się pod tym względem od innych terapii enzymatycznych stosowanych w MPS. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była reakcja związana z wlewem dożylnym ELS, przeważnie ustępująca po dostosowaniu tempa infuzji. Wśród chorych stosujących ELS nie zaobserwowano wyższego odsetka występowania działań niepożądanych ogółem, ani wyższego odsetka ciężkich działań niepożądanych w porównaniu do chorych, którym nie podawano ELS.

Zgodnie z wynikami modelowania uzyskanymi w *Analizie ekonomicznej*, terapia z zastosowaniem leku Vimizim® generuje większe korzyści zdrowotne dla chorego w porównaniu z standardowym leczeniem objawowym bez elosulfazy alfa oraz poprawia rokowania chorego. Chorzy na MPS IV A leczeni ELS mogą przeżyć nawet 34,54 lat dłużej w porównaniu z chorymi poddawany standardowemu leczeniu objawowemu (wartości niezdyskontowane).

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w części ekonomicznej ustalono, że średnia zdyskontowana (niezdyskontowana) liczba lat życia uzyskana przez chorych w wyniku leczenia ELS wynosiła 26,06 (61,22) lat, natomiast w przypadku standardowego leczenia objawowego wyniosła 15,88 (26,67) lat.

Również liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest wyższa w przypadku zastosowania terapii ELS i wynosi 19,08 (46,74) w porównaniu do 7,84 (12,34) dla leczenia objawowego, przekładając się na inkrementalny wynik wielkości 11,24 (34,40) QALY.

1.4. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego

Biomarin Pharmaceutical Inc. z siedzibą w Novato, Kalifornia (Podmiot odpowiedzialny dla leku Vimizim®) jest globalną firmą biotechnologiczną, zajmującą się opracowywaniem i komercjalizacją innowacyjnych biofarmaceutyków wykorzystywanych w leczeniu poważnych, zagrażających życiu oraz rzadkich chorób i schorzeń. Misją firmy jest wprowadzanie na rynek nowych metod leczenia, które będą miały duże znaczenie w małej populacji chorych

(głównie dzieci cierpiących z powodu ultra-rzadkich chorób). W przeciągu 17 lat działalności (od roku 1997), w ofercie firmy znalazło się pięć zatwierdzonych produktów [4].

Wnosząc z publikowanych raportów finansowych, firma przeznaczająca duże nakłady na finansowanie obszaru badań i rozwoju technologii (R&D – ang. *research and development*), którego celem jest tworzenie skutecznych, bezpiecznych oraz wygodnych w użyciu technologii medycznych. Nakłady na finansowanie R&D w latach 2011-2014 r. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Nakłady finansowe na R&D

Kategoria finansowa	Nakłady na R&D w 2014 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2013 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2012 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2011 roku (mln \$)	Nakłady od początku programu (mln \$)
Nakłady na R&D	461,5	354,8	302,2	214,4	-
Nakłady na R&D związane z lekiem Vimizim®	b/d	82,0	97,0	54,5	311,8
Przychody	751,0	548,5	500,7	441,4	-
Nakłady na R&D w stosunku do Przychodów	61%	65%	60%	49%	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie rocznych raportów Biomarin Pharmaceutical Inc. [8]

Na podstawie powyższej tabeli wnioskować można, że Biomarin Pharmaceutical Inc. w ciągu ostatnich lat stale zwiększała nakłady finansowe na działania w obszarze badań i rozwoju. Nakłady inwestycyjne na R&D w 2014 roku wzrosły w stosunku do roku 2013 o ok. 30% .

1.5. Wnioski

Mukopolisacharydoza typu IV A to genetyczna choroba progresywna, która w znaczący sposób wpływa na życie codzienne chorego i jego rodziny, co znajduje szerokie konsekwencje społeczne. Oczekiwana długość życia chorych na MPS IV A jest znacznie krótsza niż w przypadku osób w populacji generalnej, a ciężkie objawy kliniczne dodatkowo obniżają jakość życia tych chorych. MPS IV A jest chorobą ultra rzadką, w Polsce zdiagnozowanych jest około 45 chorych (rozdział 15.11.). Vimizim® jest jedynym lekiem przeznaczonym do leczenia chorych na MPS IV A i posiada status leku sierocznego przyznany przez EMA (rozdział 1.1.).

Zgodnie z wynikami badania 3 fazy leczenie chorych na MPS IVA przy pomocy ELS (dawka 2,0 mg/kg/tydzień) w okresie 24 tygodni powoduje statystycznie istotną poprawę wyniku testu 6MWT, który został a priori wskazany jako punkt końcowy pierwszorzędowy. Chorzy leczeni ELS uzyskali ponadto poprawę wyników w przypadku licznych drugo- oraz trzeciorzędowych punktów końcowych, które obejmowały czynności oddechowe oraz codzienną aktywność chorego. Wyniki przedłużenia badania 3 fazy (72 tygodnie obserwacji) potwierdziły stałą poprawę parametrów wytrzymałości i czynności wydechowej, redukcję zależności od wózka inwalidzkiego oraz możliwość odłożenia w czasie interwencji chirurgicznych.

Ponadto analiza wykonana w celu oszacowania stopnia odpowiedzi chorych w zakresie dwóch podstawowych parametrów, wytrzymałości (6 MWT oraz 3 MSCT) oraz wydolności oddechowej (FVC oraz MVV) dla chorych, którzy przyjmowali ELS w okresie 72 tyg. w dawce 2,0 mg/kg/tyg. oraz zachowali zgodność z protokołem wskazała, że wszyscy chorzy odpowiedzieli w zakresie przynajmniej jednego parametru. Uzyskane poprawy wyników są analogiczne jak w przypadku wyników obserwowanych dla innych terapii enzymatycznych stosowanych w MPS (inne typy) i w długim okresie stosowania terapii najprawdopodobniej przełoży się na podobną korzyść, jaką zaobserwowano w przypadku długoterminowej terapii w MPS VI, gdzie wykazano 10 letnią redukcję współczynnika zgonów z 50% do 16,5% [20].

Wyniki analizy ekonomicznej pokazują, że zastosowanie ELS związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi dla chorego, które obejmują poprawę jakości życia i oczekiwanej długości życia chorych. ELS jest pierwszą terapią dedykowaną MPS IV A i stanowi bezcenne uzupełnienie zakresu terapii enzymatycznych stosowanych w klasie chorób MPS.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Vimizim[®], wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia enzymatycznego finansowanie leku Vimizim[®] z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony.

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Cel i zakres analizy ekonomicznej spełniającej wymogi formalne

Analiza została przygotowana w celu spełnienia wymogu formalnego w zakresie określenia opłacalności stosowania w Polsce ELS (Vimizim®) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego. Obecnie ELS nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

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

Populacja:

- ⊕ chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A.

Interwencja:

- ⊕ elosulfaza alfa (ELS).

Komparator:

- ⊕ standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa (definiowane jako naturalny przebieg choroby).

Wyniki: efekty zdrowotne i kosztowe mierzone za pomocą:

- ⊕ tempa progresji choroby wyrażonego poprzez zmianę wartości wyników 6MWT, FVC oraz zależność chorego od wózka inwalidzkiego;
- ⊕ jakości życia i przeżycie;
- ⊕ kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych technologii oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, w której do oceny skuteczności terapii ELS w stosunku do standardowego leczenia objawowego wykorzystano wyniki badań klinicznych [14].

W analizie do oszacowania wyników zdrowotnych dla standardowego leczenia objawowego wykorzystano dane dotyczące naturalnego przebiegu choroby (*MOR-001 / MorCAP*).

Badanie *MorCAP* (*The Morquio A Clinical Assessment Program*) to prospektywne badanie długookresowe, w którym przedstawiono 2 letnie wyniki zdrowotne 325 chorych na MPS IV A, poddanych standardowemu leczeniu objawowemu (praktyka kliniczna). Jest to największe badanie przeprowadzone w grupie chorych na lizosomalne choroby spichrzeniowe. Elosulfazę alfa porównano z placebo (PLC) w 24 tygodniowym badaniu *MOR-004* (badanie randomizowane 3 fazy). Jednak z powodu krótkiego horyzontu czasowego badania ograniczonego do 24 tygodni (z przyczyn etycznych - brak możliwości wykonywania w okresie badania operacji ortopedycznych) oraz z uwagi na nienaturalnie wysoki poziom opieki zdrowotnej chorych w badaniu, wyniki dla PLC uznano za niereprezentatywne dla aktualnej praktyki klinicznej (standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa).

W celu oszacowania wyników zdrowotnych terapii ELS wykorzystano wyniki badania *MOR-005*. Niezakończone badanie *MOR-005* stanowi przedłużenie badania *MOR-004*. Do oszacowania wyników zdrowotnych wnioskowanej terapii wykorzystano ramię badania, w którym chorzy w całym okresie leczenia (72 tygodni) przyjmowali ELS w dawce 2.0 mg/kg/tyg. (uwzględniono wyniki dla populacji, która zachowała zgodność z protokołem). Ponadto, mając na względzie fakt, że najczęstszą przyczyną zgonu chorych na MPS IV A są zaburzenia oddechowe, a efekt stosowania enzymatycznej terapii zastępczej na czynności oddechowe widoczny jest dopiero w długotrwałej terapii (2-3 lata), dane z badania *MOR-002/100* (badanie 2 fazy, w okresie 150 tygodni) również zostało uwzględnione w analizie, w celu walidacji wpływu ELS na parametry pulmonologiczne (badanie ocenia wpływ ELS na czynności układu oddechowego pod najdłuższym horyzoncie czasowym).

3. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się dostosowanym do warunków polskich modelu Markowa (model otrzymano od Zamawiającego), w którym uwzględniono wyniki porównania terapii ELS względem standardowego leczenia objawowego. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto średnią roczną zmianę wyniku testu 6MWT oraz FVC (mierniki progresji choroby w modelu) oraz jakość życia chorych związaną z leczeniem poszczególnymi technologiami medycznymi i prawdopodobieństwa zmiany stanu zależności chorego od wózka inwalidzkiego (główny wskaźnik stopnia nasilenia choroby i przyczyny śmierci w MPS IV A). Obliczenia oparto na: badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [14], opinii eksperckiej uzyskanej na podstawie badania ankietowego [14], publikacjach dotyczących

rejestru chorych na MPS IV A i przebiegu naturalnego choroby [25, 42, 55] oraz na podstawie literatury problemu zdrowotnego.

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

4. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia - NFZ [59]);
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [49], tożsamej w analizie z perspektywą płatnika publicznego.

5. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [49].

Mukopolisacharydoza typu IV A jest nieuleczalną chorobą dziedziczną. Chorzy wymagają leczenia przez całe życie. Z tego względu w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Przyjęto, że 100-letni okres modelowania będzie odpowiadał

dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej – po tym czasie przeżycie dla obu porównywanych technologii medycznych wynosi 0%².

6. Naturalny przebieg choroby MPS IV A

Naturalny przebieg choroby (NPC) został scharakteryzowany w oparciu o wyniki badania *MOR-001 (MorCAP)* oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [7, 25, 14].

Wyniki badania *MorCAP*

Do badania *MorCAP* włączono około 10% całej szacowanej populacji chorych z MPS IV A (przy założeniu epidemiologii na poziomie 1:250 000 urodzeń [14, 7]), czyli 325 chorych z 10 krajów. Analiza wyników badania wskazuje, że choroba prowadzi do stopniowego uszkodzenia narządów, co skutkuje złożonymi ogólnoustrojowymi objawami, wpływa na pogorszenie jakości życia chorych i redukcję przeżycia (większość chorych umiera w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a jedynie 5% żyje dłużej niż 40 lat [42, 25]). Znacznemu upośledzeniu ulega wytrzymałość chorych, ich zdolność poruszania się oraz sprawność układu oddechowego.

Funkcjonalne testy wytrzymałościowe wykazały, że w przypadku chorych na MPS IV A istnieją ograniczenia w chodzeniu i w zdolności do poruszania się po schodach (ze średnią i odchyleniem standardowym 212,6 ± 152,2 m w sześciominutowym teście marszu i 30,0 ± 24,0 schodów na minutę dla testu wchodzenia po schodach w ciągu 3 minut). Ogólna średnia i odchylenie standardowe dla odległości pokonanej w sześciominutowym teście marszu dla chorych jest znacząco niższa w porównaniu z dolną granicą dla wartości uznawanej jako normalna, która wynosi 470,0-664,0 m dla osób zdrowych w wieku od 4 do 16 lat oraz około 500,0-600,0 m dla dorosłych [32, 38].

Funkcje oddechowe wykazały także ograniczenia, które są porównywalne do tych jakie zostały stwierdzone u pacjentów ze zdiagnozowanym MPS VI. Średni wynik FVC wraz z odchyleniem standardowym wynosi 1,2 ± 0,9 litra, natomiast MVV na poziomie 34,8 ± 25,5 litrów na minutę (na podstawie badania *MorCAP*).

² Na podstawie kalkulatora dołączonego do analizy ekonomicznej

7. Ocena wyników zdrowotnych

W celu oszacowania wyników zdrowotnych terapii ELS wykorzystano wyniki badania *MOR-005*. Do oszacowania wyników zdrowotnych wnioskowanej terapii wykorzystano ramię badania, w którym chorzy w całym okresie leczenia (72 tygodni) przyjmowali ELS w dawce 2.0 mg/kg/tyg. (uwzględniono wyniki dla populacji, która zachowała zgodność z protokołem). Badanie prezentuje wyniki dla najdłuższego okresu stosowania ELS w zalecanej dawce.

7.1. Skuteczność kliniczna

OCENA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

W rozdziale zaprezentowano ocenę skuteczności klinicznej ELS na podstawie badania *MOR-005* (będącego przedłużeniem 24-tygodniowego badania *MOR-004* potwierdzającym jego wyniki). W badaniu brano pod uwagę następujące punkty końcowe (zgodnie z *Analizą kliniczną*):

- ⊕ 6MWT;
- ⊕ 3MSCT;
- ⊕ stężenie KS w moczu;
- ⊕ parametry określające funkcjonowanie układu oddechowego;
- ⊕ parametry antropometryczne;
- ⊕ operacje ortopedyczne.

Badanie zostało przeprowadzone w celu zebrania informacji o długoterminowych efektach leczenia ELS (czas trwania badania wynosił 72 tygodnie).

W przytoczonym badaniu udowodniono, że zastosowanie leczenia ELS wiązało się ze stabilnym i długookresowym polepszeniem parametrów służących do oceny zdolności czynnościowych osób chorych, w tym 6MWT, 3MSCT i parametrów określających funkcjonowanie układu oddechowego. Wyniki pokazały także dalszy spadek stężenia KS w moczu oraz pozwoliły na stwierdzenie, że długoterminowe leczenie elosulfazą alfa prowadzi do zmniejszenia odsetka operacji ortopedycznych i odłożenia ich w czasie. Oznacza to, że chorzy dłużej utrzymują sprawność fizyczną. Dodatkowo oceniono odpowiedź na terapię ELS poprzez analizę wpływu leczenia w obrębie dwóch domen: wytrzymałości (mierzonej 6MWT i 3MSCT) i funkcji oddechowych (mierzonej za pomocą FVC i MVV). W 72 tygodniu trwania badania wszyscy chorzy z badanej populacji wykazywali odpowiedź na leczenie w obrębie przynajmniej jednej z domen, co oznacza, że wszyscy odpowiedzieli pozytywnie na

leczenie. Dane o częstotliwości stosowania wózka inwalidzkiego wskazują na zmniejszenie zależności chorych w ciągu 72 tygodni ciągłego stosowania elosulfazy alfa.

Dodatkowo w oparciu o badanie *MOR-002 (MOR-100)* ustalono, że w wyniku stosowania ELS czynności wydechowe ulegają znaczącej poprawie (o 10,1% oraz o 16,5% odpowiednio dla MVV i FVC w okresie 3 letnim). Dane wykorzystano w analizie wrażliwości (nie w całym okresie badania dawka nie była zgodna z wnioskowaną).

Szczegółowy opis i wyniki badań *MOR-005, MOR-002* oraz *MOR-100* przedstawiono w *Analizie klinicznej* [14].

7.2. Profil bezpieczeństwa

W *Analizie ekonomicznej* zdecydowano uwzględnić jedynie zdarzenia niepożądane stopnia trzeciego lub wyższego, to znaczy ciężkie zdarzenia niepożądane wymagające leczenia. Zgodnie z wynikami zawartymi w *Analizie klinicznej* wszystkie działania niepożądane o natężeniu ciężkim nie wykazały istotności statystycznej. Jedynymi istotnymi statystycznie zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły u co najmniej 10% chorych w okresie 24 tygodni, okazały się być zdarzenia związane w infuzją dożylną leku Vimizim®. Są to:

- ⊗ wymioty (u 22% chorych);
- ⊗ dreszcze (u 6% chorych);
- ⊗ gorączka (u 21% chorych).

Ostatecznie w analizie zdecydowano się nie uwzględniać kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych jako odrębnej kategorii kosztowej. Uznano, że w przypadku ich wystąpienia, koszt leczenia farmakologicznego wliczony jest w koszt podania ELS, toteż chory otrzyma pomoc w ramach *Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu*.

8. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a zastosowaniem standardowego leczenia objawowego oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano

koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*³ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [49, 57].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTM* [2, 49], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

9. Analiza kosztów

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

W niniejszym opracowaniu uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztowe (mające istotny wpływ na wynik), związane z leczeniem chorych w rozważanym wskazaniu. Ponieważ w analizie modelowano przeżycie chorych, dlatego też uwzględniono w niej wszystkie znaczące koszty bez względu na fakt, czy zaliczono je do kategorii kosztów różniących czy też nieróżniących oceniane technologie medyczne.

W analizie, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej, uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszt leku (ELS);
- ⊗ koszt przepisania i podania ELS;
- ⊗ koszt leczenia objawowego w naturalnym przebiegu choroby;
- ⊗ koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych.

³ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

9.1. Koszt leku

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawek leków. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)* Vimizim[®] określono, że w leczeniu mukopolisacharydozy typu IV A elosulfaza alfa (ELS) podawana jest w dawce 2mg/kg mc raz w tygodniu we wlewie dożylnym trwającym około 4 godzin [9]. Dodatkowo, zgodnie z *ChPL*, choremu przed podaniem leku należy zapewnić leki przeciwhistaminowe mające zapobiec ewentualnej reakcji alergicznej na lek opcjonalnie wraz z lekami przeciwgorączkowymi.

Koszt elosulfazy alfa dla każdego chorego jest różny z uwagi na heterogeniczność choroby wśród chorych w różnych stanach zdrowia i tym samym z powodu różnic w masie ciała. Chorym w poszczególnych stanach zdrowia przypisano więc średnią wagę opartą na danych z badania *MorCAP*, wartości te zostały użyte do modelowania w podstawowej analizie ekonomicznej. W poniższej tabeli zawarto dane na temat średniej wagi ciała osób chorych w poszczególnych stanach zaawansowania choroby zaczerpnięte ze wspomnianego badania.

Tabela 2.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Obecnie lek nie jest finansowany w Polsce z budżetu płatnika publicznego. Zakładając pozytywną decyzję refundacyjną, w analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.5. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [57].

W analizie uwzględniono prezentację leku: Vimizim[®], koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1mg/ml, 5ml.

[REDACTED]

[REDACTED]

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), [REDACTED]. Wydatki płatnika publicznego przedstawiono w związku z tym w dwóch wersjach: bez i z uwzględnieniem proponowanego przez Podmiot RSS.

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

Tabela 3.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

9.2. Koszt podania leku

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimizim®* zaleca się dawkowanie raz na tydzień we wlewie dożylnym [9]. Przyjęto, że podanie elosulfazy alfa rozliczane będzie w ramach *Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*. Wyceny dokonano na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ 21/2015/DGL z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)* oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne (zwanego dalej *Zarządzeniem Prezesa NFZ 21/2015/DGL*) [62]. Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [31].

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimizim®* przed podaniem leku należy choremu podać lek przeciwhistaminowy, mający wykluczyć ewentualne wystąpienie reakcji alergicznej i opcjonalnie lek przeciwgorączkowy. W analizie uwzględniono, że wszystkie leki, również te podawane wraz z ELS, zostaną rozliczone w ramach przyjęcia chorego w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu.

Tabela 4.
Roczny koszt podania leku Vimizim®

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Wycena jednego punktu (PLN)	Średnia liczba podań na cykl	Koszt świadczenia w cyklu (PLN)
Przyjęcie pacjenta w trybie	2,00	52,00	52,18*	5 426,57

ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu				
---	--	--	--	--

*cykl roczny, w obliczeniach uwzględniono występowanie roku przestępnego, przyjęta liczba tygodni w ciągu roku to 52,18 (średnia z sumy liczby dni w roku przestępnym i trzech lat nieprzestępnych)

Źródło: opracowanie własne

9.3. Koszt standardowego leczenia objawowego

W ramach leczenia objawowego w naturalnym przebiegu choroby uwzględniono interwencje chirurgiczne stosowane w celu złagodzenia objawów występujących u chorych na MPS IV A oraz utrzymania ich stanu czynnościowego.

Pełne leczenie zostało określone w *Analizie klinicznej* [14] jako terapia złożona obejmująca zabiegi chirurgiczne, farmakoterapię oraz wszystkie powszechnie stosowane procedury mające na celu złagodzenie, profilaktykę oraz spowolnienie progresji choroby. We wspomnianej analizie zawarto pogrupowane przykłady technologii medycznych określanych jako standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa. Należą do nich:

- ⊗ zabiegi chirurgiczne;
- ⊗ farmakoterapia (w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki, leki stosowane w leczeniu niewydolności serca, zmętnieniu rogówki, jaskry lub zaćmy);
- ⊗ tlenoterapia.

Można założyć, że wszystkie z wymienionych składowych stosowane w naturalnym przebiegu choroby stanowią koszt różniący w modelu ze względu na różne przeżycie chorych. Zauważono, że koszty leczenia objawowego oraz koszty obejmujące farmakoterapię są znikome w porównaniu do kosztów elosulfazy alfa, toteż w ramach kosztów leczenia objawowego zdecydowano się uwzględnić jedynie koszty interwencji chirurgicznych. Dodatkowym uzasadnieniem jest fakt, że zabiegi chirurgiczne wpływają istotnie na jakość życia chorych.

Ponadto w badaniu *MOR-004/005* stwierdzono, że w przypadku chorych stosujących ELS konieczność wykonania operacji zostaje odłożona w czasie o 4 miesiące. Z tego względu w modelu uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych terapii ELS dla tego okresu (niezależnie od standardowego dyskonta uwzględniającego dożywni horyzont czasowy). Warto jednak zaznaczyć, że w przypadku rozważania rocznego kosztu interwencji chirurgicznych będzie on tożsamy dla interwencji wnioskowanej i komparatora.

W analizie kosztów dla standardowego leczenia objawowego przyjęto zabiegi wskazane przez klinicystów w ramach przeprowadzonej ankiety (załącznik 15.11). Na podstawie danych publikowanych przez NFZ określono Jednorodne Grupy Pacjentów (JGP), w ramach których realizowane są wskazywane świadczenia, a następnie dokonano ich wyceny punktowej na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ 81/2014/DSOZ* [64]. Zgodnie z Informatorem o Umowach NFZ ustalono cenę punktu na poziomie 52 PLN [31]. Dla wszystkich wycenianych zabiegów przyjęto wartości punktowe odpowiadające wycenie hospitalizacji planowej.

Przyjęto, że zabieg tonsillektomii realizowany może być w obrębie JGP C13 (wycięcie migdałków podniebiennych). W przypadku przeszczepienia rogówki rozważono rozliczenie w ramach JGP B04, B05 lub B06 (przeszczep rogówki kategorii odpowiednio I, II lub III) podając uśredniony koszt wykonania zabiegu (uwzględniając wartość punktową dla interwencji wszystkich kategorii). W przypadku operacji dolnego odcinka kręgosłupa oraz operacji usztywnienia kręgosłupa szyjnego przyjęto rozliczenie w ramach JGP H51 (kompleksowe zabiegi operacyjne kręgosłupa). Takie podejście uznano za konserwatywne, z uwagi na wyższy koszt leczenia w ramach tej JGP niż alternatywnej, tj. grupy H52 (zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów). W przypadku operacji kolana koślawego przyjęto rozliczenie w ramach JGP H92 (zabiegi rekonstrukcyjne deformacji układu kostno-stawowego < 18 r.ż.) uznając, że operacja ta może dotyczyć rekonstrukcji pierwotnie wrodzonych i nabytych deformacji lub osteotomii korekcyjnej kończyn. Wycenę operacji odbarczenia rdzenia kręgowego uznano za tożsamą z wyceną laminiektomii odbarczającej (JGP A22). W przypadku operacji biodra uznano, że u chorych z MPS IV A jest to operacja pierwotnej rekonstrukcji stawu a więc rozliczana w ramach JGP H06. W przypadku wymiany zastawki aortalnej nie odnaleziono konkretnego świadczenia toteż uznano, że najbardziej odpowiednia będzie wycena w ramach JGP E02 (Inne operacje zastawek serca).

W poniższej tabeli zamieszczono pełną wycenę operacji chirurgicznych uwzględnioną w ramach leczenia objawowego w niniejszej analizie.

Tabela 5.
Koszty interwencji chirurgicznych rozliczanych w ramach leczenia objawowego, uwzględnione w analizie (PLN)

Operacja chirurgiczna	JGP	Wycena punktowa	Wycena za punkt (PLN)	Wycena operacji (PLN)
Tonsillektomia	C13	42	52,00	2 184,00

Operacja chirurgiczna	JGP	Wycena punktowa	Wycena za punkt (PLN)	Wycena operacji (PLN)
Wprowadzenie drenika tympanostomijnego	C34	12	52,00	624,00
Przeszczerpienie rogówki	B04, B05, B06	139	52,00	7 245,33
Operacja zaćmy	B11	104	52,00	5 408,00
Operacja dolnego odcinka kręgosłupa	H51	479	52,00	24 908,00
Operacja usztywnienia kręgosłupa szyjnego	H51	479	52,00	24 908,00
Operacja kolana koślawego	H92	163	52,00	8 476,00
Operacja odbarczenia rdzenia kręgowego	A22	212	52,00	11 024,00
Operacja biodra	H06	345	52,00	17 940,00
Wymiana zastawki aortalnej	E02	404	52,00	21 008,00

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie wyników ankiet wypełnionych przez klinicystów oceniono również prawdopodobieństwo wykonania zabiegu u chorego w zależności od jego stanu (załącznik 15.7). Konserwatywnie przyjęto, że każda interwencja chirurgiczna może zostać wykonana raz w życiu chorego. W modelu zaprezentowano wycenę interwencji chirurgicznych, opartą na kosztach zaprezentowanych w tabeli powyżej, z uwzględnieniem prawdopodobieństw przeprowadzenia operacji (załącznik 15.7), w zależności od stanu chorego, a następnie uśredniono koszt. W poniższej tabeli zaprezentowano koszty uwzględnione w analizie w zależności od stanu chorego.

Tabela 6.
Średni koszt interwencji chirurgicznych w zależności od stanu zdrowia chorego

(dolnośląskiego, łódzkiego, małopolskiego i mazowieckiego) wybrano placówki opieki zdrowotnej i szpitale o największej sumarycznej wynegocjowanej kwocie kontraktu NFZ [31]. Dla każdego produktu kontraktowanego obliczono średnią ważoną cenę punktu na podstawie średniej ceny punktu oraz sumarycznej kwoty kontraktu dla produktu w danej placówce medycznej. Szczegóły zawarte zostały w poniższej tabeli a dokładne obliczenia znajdują się w załączonym kalkulatorze.

Tabela 7.
Wycena świadczeń z zakresu opieki szpitalnej w ramach leczenia objawowego – średnia ważona punktu

Typ świadczeń	Nazwa produktu kontraktowanego	Średnia ważona cena punktu (PLN)
Wizyta u specjalisty od powikłań płucnych	Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	9,06
Wizyta u specjalisty od leczenia bólu	Świadczenia w zakresie leczenia bólu	9,13
Wizyta u specjalisty od zdrowia psychicznego	Świadczenia psychiatryczne dla dorosłych	11,13
Wizyta u specjalisty kardiologa	Świadczenia w zakresie kardiologii	9,16
Wizyta u okulisty	Świadczenia w zakresie okulistyki	8,65
Wizyta u specjalisty laryngologa	Świadczenia w zakresie otolaryngologii	8,97

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych (załącznik 15.11.) ustalono częstość roczną wizyt chorego w zależności od jego stanu. Na tej podstawie wyznaczono ważony koszt świadczeń z zakresu opieki szpitalnej na chorego zaprezentowany w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Wycena świadczeń z zakresu opieki szpitalnej w ramach leczenia objawowego

Typ świadczeń	Nazwa produktu kontraktowanego	Wycena świadczenia (PLN)
Wizyta u specjalisty od powikłań płucnych	Świadczenia w zakresie gruźlicy i chorób płuc	31,71
Wizyta u specjalisty od leczenia bólu	Świadczenia w zakresie leczenia bólu	31,95
Wizyta u specjalisty od zdrowia psychicznego	Świadczenia psychiatryczne dla dorosłych	38,96
Wizyta u specjalisty kardiologa	Świadczenia w zakresie kardiologii	32,06
Wizyta u okulisty	Świadczenia w zakresie okulistyki	30,27
Wizyta u specjalisty laryngologa	Świadczenia w zakresie otolaryngologii	31,41

Typ świadczeń	Nazwa produktu kontraktowanego	Wycena świadczenia (PLN)
Koszt wózka inwalidzkiego	<i>Koszt roczny</i>	1 300,00
Koszt sztucznej wentylacji	<i>Koszt roczny</i>	285,00

Źródło: opracowanie własne

9.4. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

ELOSULFAZA ALFA

Na podstawie projektu *Programu lekowego leczenia MPS IV A* i zawartych w nim badań diagnostycznych wykonywanych w ramach tego programu określono, że znaczna część badań przy kwalifikacji pokrywa się z tymi zaprezentowanymi w *Programie lekowym leczenia MPS VI (zespół Maroteaux-Lamy)*. Przyjęto zatem, że wycena *Programu lekowego leczenia MPS IV A* będzie tożsama z wyceną wyżej wymienionego programu, co jest założeniem konserwatywnym, gdyż wycena punktowa tego programu jest najwyższą ze wszystkich dostępnych programów lekowych leczenia mukopolisacharydozy. Dodatkowo, wycena istniejącego *Programu leczenia MPS VI* zakłada wykonanie większej liczby badań niż jest to założone w projekcie nowego *Programu lekowego* (załącznik 15.10.). Wycenę diagnostyki w programie lekowym prezentuje tabela poniżej.

Tabela 9.
Wycena monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym leczenia mukopolisacharydozy typu IV A

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Wycena jednego punktu [PLN]	Roczny koszt świadczenia [PLN]
Diagnostyka, monitorowanie i ocena skuteczności leczenia w programie lekowym	45	52,00	2 340,00

Źródło: opracowanie własne

W niniejszej analizie przyjęto założenie, że chory kwalifikujący się do leczenia w programie lekowym będzie diagnozowany i monitorowany w tym programie, zatem płatnik publiczny będzie ponosił wyłącznie koszt leczenia w programie.

Alternatywny koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia dla ELS, który został **uwzględniony w analizie wrażliwości** wyceniono na podstawie wszystkich obecnych programów lekowych leczenia mukopolisacharydozy zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ 21/2015/DGL*. Zestawiono ze sobą trzy, obecnie dostępne programy lekowe:

- ⊗ Program lekowy leczenia choroby HURLER (B.24.);
- ⊗ Program lekowy leczenia mukopolisacharydozy typu II (zespół Huntera) (B.25.);
- ⊗ Program lekowy leczenia mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy) (B.26).

Wszystkie trzy powyższe programy lekowe wykazują zbieżność między sobą w zakresie badań diagnostycznych (załącznik 15.8). W analizie wrażliwości przyjęto zatem, że wycena diagnostyki i monitorowania chorych kwalifikujących się do nowego programu lekowego szacowana będzie na podstawie średniej z trzech wskazanych istniejących programów lekowych. Wycenę punktową określono na poziomie 38,33 punktu a wycenę punktu zaczerpnięto z Informatora o umowach NFZ [31]. W poniższej tabeli zaprezentowano roczny koszt diagnostyki w Programie lekowym leczenia mukopolisacharydozy IV A obliczony na podstawie istniejących programów leczenia innych typów MPS i uwzględniony w analizie wrażliwości.

Tabela 10.

Wycena monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym, wariant wykorzystany w analizie wrażliwości

Świadczenie	Wartość punktowa świadczenia	Wycena jednego punktu (PLN)	Roczny koszt świadczenia (PLN)
Diagnostyka w programie lekowym	38,33	52,00	1 993,33

Źródło: opracowanie własne

STANDARDOWE LECZENIE OBJAWOWE BEZ ELOSULFAZY ALFA

Przyjęto, że należy dokonać wyceny monitorowania i oceny skuteczności leczenia w obecnej praktyce klinicznej leczenia MPS IV A. Na podstawie międzynarodowych wytycznych opisanych w Hendriksz 2014 [26] określono, jakie obecnie badania diagnostyczne mają wykonywani chorzy poddawani standardowemu leczeniu objawowemu. Oceniono, że wykonywanymi badaniami są:

- ⊗ rentgen (RTG) odcinka szyjnego kręgosłupa;
- ⊗ rentgen odcinka piersiowego kręgosłupa;
- ⊗ rentgen odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa;
- ⊗ USG nerek, moczowodu i pęcherza moczowego;
- ⊗ badanie ogólne moczu;
- ⊗ morfologia krwi;
- ⊗ badanie zawartości leukocytów w moczu;

- ⊗ rezonans magnetyczny;
- ⊗ tomografia komputerowa.

Założono konserwatywnie, że każdy chory ma wykonywane powyższe badania. Na podstawie istniejących programów lekowych leczenia mukopolisacharydozy określono częstości wykonywania badań. Następnie, w oparciu o *Zarządzenie Prezesa NFZ 79/2014/DSOZ* [63], zgodnie z opisem wyceny świadczeń specjalistycznych, w analizie uwzględniono:

- ⊗ jedno świadczenie typu W12: zgodnie z opisem wskazano 3 świadczenia z listy W1 (morfologia krwi z pełnym zróżnicowaniem granulocytów (8 parametrowa); badanie ogólne moczu; USG układu moczowego lub USG nerek, moczowodów, pęcherza moczowego);
- ⊗ trzy świadczenia typu W13: wskazano po jednym świadczeniu z listy W3 (rentgen odcinka szyjnego kręgosłupa; rentgen odcinka piersiowego kręgosłupa; rentgen odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa);
- ⊗ dwa świadczenia kosztochłonne: badanie tomografii komputerowej (TK) i badanie rezonansu magnetycznego (MR).

Wszystkie założenia przedstawiono w poniższej tabeli. Na podstawie *Zarządzenia Prezesa NFZ 79/2014/AOS* wyceniono powyższe badania lub testy diagnostyczne. W przypadku kilku możliwości wyceny świadczenia, brano pod uwagę średnią wycenę punktową.

Tabela 11.

Wycena diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności standardowego leczenia objawowego

Świadczenie	Częstość wykonywania na rok	Sygnatura świadczenia	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
RTG kręgosłupa odcinka szyjnego –przełądowe	1	W13	13	9	117,00
RTG kręgosłupa odcinka szyjnego - celowane lub czynnościowe	1				
RTG kręgosłupa odcinka piersiowego - przełądowe	1	W13	13	9	117,00
RTG kręgosłupa odcinka piersiowego – celowane lub czynnościowe	1				
RTG kręgosłupa odcinka lędźwiowo-krzyżowego – przełądowe	1	W13	13	9	117,00

Świadczenie	Częstość wykonywania na rok	Sygnatura świadczenia	Wycena punktowa	Wycena punktu (PLN)	Koszt całkowity (PLN)
RTG kręgosłupa odcinka lędźwiowo-krzyżowego – celowane lub czynnościowe	1				
USG nerek, moczowodów, pęcherza moczowego	1	W12	14	9	126,00
USG układu moczowego – inne	1				
Badanie ogólne moczu (profil)	2				
Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	2				
Leukocyty w moczu	2	W6	0,00	-	-
TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) bez środka kontrastowego	1	Świadczenie kosztochłonne	35	9	315,00
TK: badanie innej okolicy anatomicznej 1) ze środkiem kontrastowym	1				
MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez środka kontrastowego	1	Świadczenie kosztochłonne	72,5	9	652,50
MR: badanie dwóch odcinków kręgosłupa bez i ze środkiem kontrastowym	1				
Suma					1 444,50

Źródło: opracowanie własne

9.5. Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z *Analizą kliniczną*, ciężkie zdarzenia niepożądane nie były punktami istotnymi statystycznie. Jedynymi zdarzeniami niepożądanymi istotnymi statystycznie były natomiast zdarzenia związane z infuzją (wymioty, dreszcze i gorączka). Dodatkowo uznano, że wycena przyjęcia chorego w trybie ambulatoryjnym związanego z podaniem leku zakłada również podanie leków w przypadku wystąpienia wszelkich niedogodności chorego (związanych z podaniem leku). Przyjęto zatem, że w przypadku wystąpienia wymiotów lub dreszczy, chory otrzyma leki w ramach *Przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu* (patrz rozdział 9.4).

9.6. Całkowite koszty różniące

Całkowite koszty ocenianych technologii medycznych zostały podsumowane w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Całkowite koszty różniące w modelu (inne niż koszt leku)

Kategoria kosztowa	Koszt ELS w cyklu* (PLN)	Koszt standardowego leczenia objawowego w cyklu* (PLN)
Koszt leku	n/d**	n/d
Koszt podania leku	5 426,57	n/d
Koszt leczenia objawowego	Tabela 13.***	Tabela 13.***
Koszt monitorowania	2 340,00	1 444,50
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych	0	n/d

*cykl uwzględniony w modelowaniu to 12 miesięcy (rozdział 10.1.)

**z uwagi na fakt, że koszt leku zależy od masy ciała chorego i stanu w jakim się on znajduje

***koszt leczenia objawowego zależy od stanu, w jakim znajduje się chory

Źródło: opracowanie własne

Ponadto w tabeli poniżej wskazano koszt leczenia objawowego (operacji chirurgicznych określonych na podstawie JGP) w zależności od stanu zdrowia chorych (na podstawie rozkładu liczby operacji dla chorych w poszczególnych stanach zdrowia).

Tabela 13.
Skumulowane koszty leczenia objawowego w zależności od stanu chorego

Stan chorego	Koszt leczenia objawowego(PLN)
Bez znaczących objawów	10 738,00
Brak stosowania wózka	18 032,16
Okresowe stosowanie wózka	16 557,38
Uzależnienie od wózka	9 985,73

Źródło: opracowanie własne

10. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ELS oraz standardowego leczenia objawowego w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model Markowa. W tym celu wykorzystano dane z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [14] (MOR-004, MOR-005) oraz badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby [7, 25] (MorCAP).

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

10.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTM wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [2]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Wykonano model Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym (przyjęto 100 letni okres modelowania). W modelu wyszczególniono następujące stany:

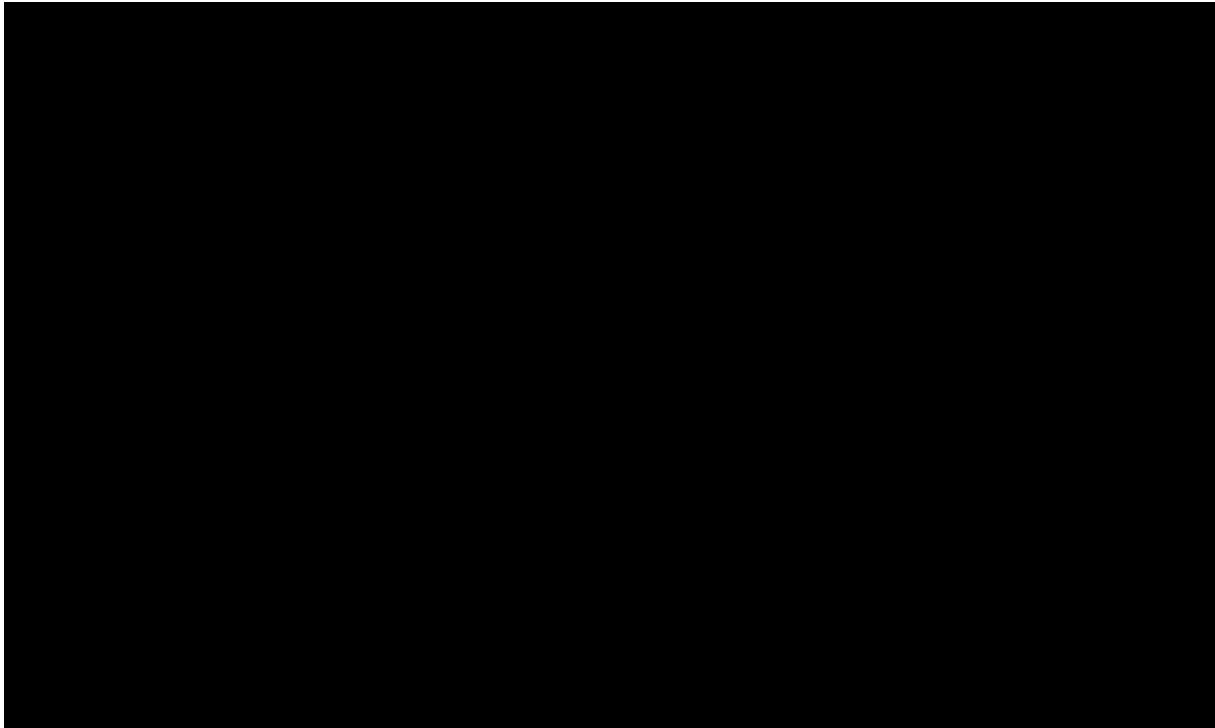
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]
- ⊕ [Redacted]

Chorzy w ramieniu ELS przyjmują lek aż do stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie lub do momentu przejścia do stanu silnego zaawansowania choroby.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.

[Redacted]



[Redacted]

Proces modelowania rozpoczyna się w momencie przystąpienia chorych do leczenia ELS (lub kontynuacji standardowego leczenia objawowego w naturalnym przebiegu choroby). W tym momencie chorzy mogą znajdować się w jednym ze stanów modelu. Rozkład przynależności do poszczególnych stanów zaczerpnięto z publikacji opisującej naturalny przebieg choroby *MorCAP*, gdzie uwzględniono 328 chorych (rozdział 6.).

Tabela 14.

[Redacted]

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

[Redacted]

Na podstawie danych z powyższej tabeli można zakładać, że większa część chorych na MPS IV A przy obecnym stopniu zaawansowania choroby nie korzysta jeszcze z wózka inwalidzkiego. Polskie dane otrzymane od Stowarzyszenia Chorych na (MPS) Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie [54] potwierdzają, że również w warunkach polskich, mniejsza część chorych znajduje się w stanie zależności od wózka.

10.2. Definicja stanów zdrowia

Średnie wyniki testu sześciominutowego marszu (6MWT) przypisane zostały stanom brak stosowania wózka oraz czasowe użycie wózka. Wyniki te oparto na średnich wartościach wszystkich chorych, u których odpowiednio nie stwierdzono stosowania wózka lub którzy używali wózka inwalidzkiego okresowo na początku badania naturalnego przebiegu choroby *MorCAP*. Podobnie odpowiednie wartości średnie przypisano chorym stanach zdrowia uzależnienie od wózka oraz stan silnego zaawansowania choroby (chorzy ci deklarowali użycie wózka na początku badania).

Tabela 15.

Wartości graniczne dla testu sześciominutowego marszu (6MWT), dla których przyjęto, że chorzy będą przechodzić do kolejnego stanu zaawansowania choroby, przypisano do stanów brak użycia wózka oraz czasowe stosowanie wózka na podstawie wartości 95% przedziałów ufności uzyskanych dla odpowiednich stanów zdrowia. Dodatkowo, wykorzystując dane oparte na opinii ekspertów klinicznych stanom uzależnienie od wózka i porażenie poprzeczne przypisano wartość graniczną [redacted] po osiągnięciu wskazanego wyniku testu FVC założono, że chorzy przechodzić będą do stanu silnego zaawansowania choroby.

Tabela 16.

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

Źródło: opracowanie własne

10.3. Miary wyniku zdrowotnego

W modelu założono, że chorzy przebywają określoną ścieżkę progresji choroby, która uzależniona jest od ich obecnego stanu zdrowia (uwzględnionego w modelu). Progresja jest tym samym określona poprzez cztery różne miary:

1. Czas do wystąpienia objawów

Miara ta jest stosowana we wszystkich cyklach jedynie dla chorych w stanie bez znaczących objawów. Chorzy w tym stanie przechodzą do kolejnego stanu zaawansowania choroby (brak stosowania wózka), gdy osiągną wiek 3 lat. Zakłada się, że do tego czasu wystąpią pierwsze objawy kliniczne choroby, które doprowadzą do ograniczonej wytrzymałości i komplikacji mięśniowo-szkieletowych.

2. Zmiana sposobu korzystania z wózka inwalidzkiego

Miara ta stosowana jest w pierwszym cyklu, u chorych których stan zdrowia definiowany jest poprzez użycie wózka inwalidzkiego (tj. brak użycia wózka, czasowe stosowanie wózka i uzależnienie od wózka). Wyniki oparto na zmianach w sposobie korzystania z wózka inwalidzkiego przez chorych uczestniczących w badaniu *MOR-005* od momentu rozpoczęcia badania do 72. tygodnia jego trwania oraz chorych uczestniczących w badaniu naturalnego przebiegu choroby *MorCAP* (na podstawie wyników uzyskanych z kwestionariusza MPS HAQ 33 i 33a).


W wyniku zastosowania leczenia stan zdrowia chorych może się zarówno polepszyć (czego wynikiem będzie zmniejszenie zależności od wózka inwalidzkiego), ustabilizować (utrzymanie podobnego poziomu zależności od wózka), jak i pogorszyć (zwiększenie zależności od wózka). Chorzy, u których stwierdzono polepszenie stanu zdrowia, zmieniają stan progresji choroby poprzez powrót do stanu reprezentującego mniejszy stopień zaawansowania. Analogicznie pacjenci, których stan zdrowia się ustabilizował, nie zmieniają stanu zaawansowania choroby przypisanego im w modelu. W przypadku pogorszenia się stanu zdrowia chorych, przechodzą oni do kolejnego stanu zdrowia odzwierciedlającego odpowiedni stopień progresji choroby oraz zależności od wózka inwalidzkiego.

Tabela 17.


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

W obliczu braku długoterminowych danych o zmianie zależności chorych od wózka inwalidzkiego od drugiego cyklu włącznie progresję choroby w modelu odzwierciedla zmiana w wynikach testów 6MWT i FVC.

3. 6MWT:

Miara stosowana jest od drugiego cyklu włącznie dla pacjentów w stanach brak stosowania wózka oraz czasowe użycie wózka. Chorzy doświadczają progresji choroby na podstawie pogorszenia rocznego wyniku testu , aż do momentu osiągnięcia wartości granicznej 6MWT, przy której przechodzą oni do stanu uzależnienia od wózka inwalidzkiego. Rozwiązanie to przyjęto na podstawie wyników dwuletniego badania wzdłużnego *MorCAP*, w którym zaobserwowano ciągłe zmniejszanie się wyników 6MWT u chorych na MPS IV A.

4. FVC:

Z uwagi na fakt, że chorzy w stanie uzależnienia od wózka inwalidzkiego oraz w stanie porażenia poprzecznego mogą być niezdolni do wykonania sześciominutowego testu marszu, progresja choroby w tych stanach jest mierzona w modelu na podstawie pogorszenia wyniku testu FVC  w ciągu roku. Według opinii ekspertów klinicznych u chorych na MPS IV A postępuje pogorszenie czynności oddechowych od momentu, w którym przestają oni rosnąć.




















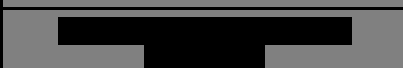









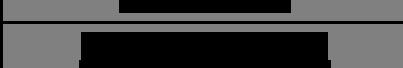









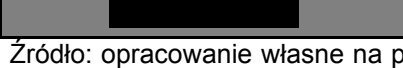
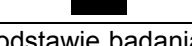



10.4. Operacje

W każdym z uwzględnionych w modelu stanów zdrowia chorzy poddawani są operacjom różnego typu, których celem jest złagodzenie objawów choroby oraz zachowanie ich stanu funkcjonalnego. Operacje w modelu traktowane są jako zdarzenia kliniczne i nie mają wpływu na stan zdrowia chorych zdefiniowany w modelu. Dla każdej z operacji istnieje ryzyko komplikacji, które mogą doprowadzić do porażenia poprzecznego lub śmierci. Należy zaznaczyć, że chorzy, u których wystąpią komplikacje pooperacyjne w postaci porażenia poprzecznego, przechodzą do odpowiedniego stanu w modelu odzwierciedlającego paraplegię.

W modelu operacje traktowane są jako zdarzenia pierwszego cyklu, dodatkowo zdarzenia określonego typu mogą wystąpić w każdym ze stanów uwzględnionych w modelu tylko raz oraz zabiegi wykonywane są w momencie przejścia do kolejnego stanu (1 cykl pobytu w nowym stanie). Ponieważ niektórzy chorzy mogą być poddawani operacjom tego samego typu kilkakrotnie (dzieje się tak jednakże bardzo rzadko), założono, że operacja tego samego typu wykonywana jest jedynie raz w określonym stanie zdrowia. Po przebytych operacjach chorzy wkraczają w okres rekonwalescencji, podczas którego obserwuje się spadek jakości życia. Po upływie okresu rekonwalescencji następuje powrót do wcześniejszego stanu zdrowia.

Typy operacji przeprowadzanych u chorych na MPS IV A wraz z częstością ich wykonywania, odsetkiem zabiegów kończących się komplikacjami oraz wartościami obniżek QoL i długością okresów obniżonej jakości życia określono w poniższych tabelach.

Tabela 18.
Prawdopodobieństwo wykonania poszczególnych operacji w zależności od stanu chorego

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (rozdział 15.11.)

Tabela 19.
Prawdopodobieństwo komplikacji u chorego na MPS IV A związane z przeprowadzaniem poszczególnych operacji chirurgicznych

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (rozdział 15.11.)

Tabela 20.
Spadek jakości życia w okresie rekonwalescencji (z czasem jej trwania) po interwencji chirurgicznej

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania ankietowego (rozdział 15.11.)















10.5. Jakość życia w modelu Markowa

Każdemu z uwzględnionych w modelu stanów zdrowia przypisana została jakość życia chorego znajdującego się w określonym stanie.

Jakość życia dla stanów definiowanych przez zależność chorego od wózka inwalidzkiego określona została na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej przez Biomarin wśród chorych (nie leczonych dotychczas ELS) z wykorzystaniem standardowego kwestionariusza EQ-5D [28] (publikacja odnaleziona w wyniku przeglądu systematycznego, rozdział 15.1.).

Jakość życia w stanie silnego zaawansowania choroby określono na podstawie wartości uzyskanych w grupie chorych, którzy wymagali sztucznej wentylacji, natomiast jakości życia w stanie braku znaczących objawów przyjęto na podstawie jakości życia raportowanej dla dzieci do 9 roku życia z populacji generalnej [53] (dane dostarczone przez Zamawiającego). Z kolei dla chorych w stanie paraplegii przyjęto identyczną jakość życia jak dla chorych w stanie uzależnienia od wózka. Szczegółowe informacje dotyczące przyjętych wartości jakości życia chorych dla poszczególnych stanów w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Jakość życia chorych w zależności od stanu zdrowia

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Sullivan 2011, Hendriksz 2014 [53, 28]

10.6. Przeżycie

Ryzyko względne wystąpienia zgonu chorego stosującego standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa przyjęto na poziomie 3,03 razy wyższym niż względne ryzyko wystąpienia zgonu u chorego, stosującego ELS. Wynik ten oparto na założeniu, że leczenie długookresowe stosowanie ELS skutkować będzie analogiczną poprawą przeżycia chorych jaką obserwowano w przypadku leczeniu mukopolisacharydozy typu VI z użyciem galsulfazy alfa. Wyniki dziesięcioletniego badania chorych na MPS VI wskazują, że śmiertelność chorych stosujących galsulfazę alfa jest 3,03 razy mniejsza niż w grupie chorych niepoddawanych enzymatycznej terapii zastępczej (16% w porównaniu do 50%) [20]. Założenie o podobnej skuteczności elosulfazy alfa (w ramach poprawy przeżycia chorych)

oparte jest na wnioskowaniu wskazującym, że enzymatyczne terapie zastępcze stosowane w leczeniu chorób klasy MPS związane są z podobnym mechanizmem poprawy funkcji oddechowych, tym samym wyniki terapii ELS są porównywalne z wynikami leczenia innych chorób klasy MPS z wykorzystaniem enzymatycznych terapii zastępczych w podobnym horyzoncie czasowym (ELS poprawiła wynik FVC o 15,3% u chorych na MPS IV A w okresie 72 tygodni, podczas gdy odpowiednia terapia enzymatyczna poprawiła wynik FVC o 14,4% u chorych na MPS VI po 72 tygodniach leczenia [24] oraz o 19,2% u chorych na MPS II po 70 tygodniach leczenia [41]). W celu zagwarantowania, że śmiertelność w grupie osób leczonych elosulfazą nie będzie niższa niż w populacji generalnej założono, że ryzyko względne śmierci chorych poddawanych terapii ELS odpowiada ryzyku populacji generalnej.

Tabela 22.
Ryzyko względne śmiertelności

Stan w modelu	Ryzyko względne śmiertelności	
	Standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa	Elosulfaza Alfa
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████
████████████████████	████	████

Źródło: opracowanie własne

W analizie wrażliwości przedstawiono odmienne podejście do modelowania ryzyka zgonu chorych. W tym podejściu porównano ilorazy ryzyk względnych (RRR – ang. *relative risk ratio*) śmiertelności każdego ze stanów względem śmiertelności wyjściowej (właściwej dla populacji generalnej). Wykorzystano przy tym procentową obniżkę wartości FVC, która okazała się mieć liniowy wpływ na śmiertelność w populacji generalnej. W oparciu o wyniki publikacji Naes 1998 ustalono, że 10% obniżce wartości FVC odpowiada wartość ryzyka względnego wystąpienia zgonu na poziomie 1,12 [44].

Średnie wartości procentowe FVC przypisane zostały do stanów zdrowia definiowanych poprzez zależność od wózka inwalidzkiego na podstawie średnich procentowych wartości FVC wszystkich chorych, którzy deklarowali określony stopień zależności od wózka na początku badania naturalnego przebiegu choroby *MorCAP* (obliczenia przedstawiono w dołączonym do analizy dokumencie elektronicznym). Procentowe wartości FVC dla wszystkich chorych uzyskane zostały poprzez podzielenie zaobserwowanej wartości przez

wartość przewidywaną. Wartość przewidywana obliczona została zgodnie z zaleceniami European Respiratory Society na podstawie wzoru zdefiniowanego w następujący sposób:

European Respiratory Society reference equation (Quanjer 1993) [48]:

Dla mężczyzn: $(5,76 \times \text{wzrost}) - (0,026 \times \text{wiek}) - 4,34$

Dla kobiet: $(4,43 \times \text{wzrost}) - (0,026 \times \text{wiek}) - 2,89$

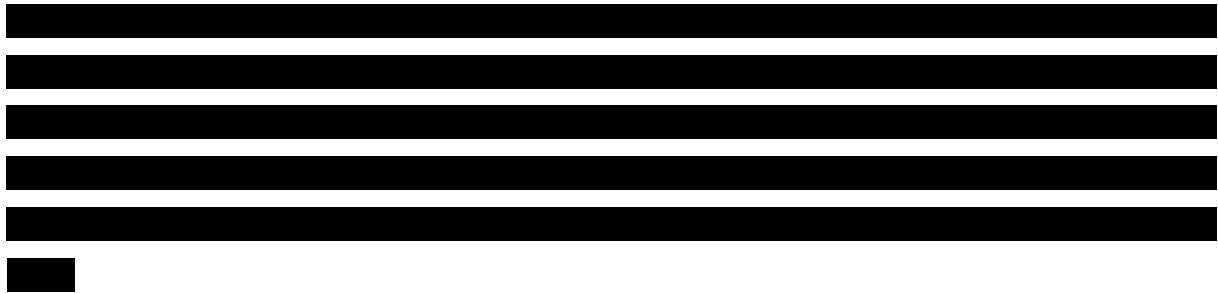


Tabela 23.

Obniżka FVC i związane z nią ryzyko względne śmiertelności chorych stosujących standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa

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

Źródło: opracowanie własne

W celu odzwierciedlenia efektu leczenia elosulfazą alfa na śmiertelność wśród chorych na MPS IV A dokonano dostosowania śmiertelności chorych względem osób niepoddawanych leczeniu enzymatyczną terapią zastępczą. Dostosowanie to oparte jest na czynniku poprawienia wartości FVC względem wartości początkowej (wartości na początku leczenia) obliczonym na podstawie długoterminowych danych z badania MOR-002/100, które pokazują wzrost wartości FVC o 16,5% w ciągu 3 lat w stosunku do wartości początkowej. Wartość FVC osób leczonych ELS oraz względne ryzyko śmierci dla chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Obniżka FVC i związane z nią ryzyko względne śmiertelności chorych stosujących ELS

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

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

Źródło: opracowanie własne

Względne ryzyko śmierci dla chorych leczonych ELS oraz dla chorych poddawanych standardowemu leczeniu objawowemu w każdym ze stanów analizowanych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 25.
Ryzyko względne śmiertelności kalkulowane w oparciu o zależność względem FVC

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

Źródło: opracowanie własne

Należy podkreślić, że czynnik poprawy FVC dla chorych stosujących ELS jest parametrem zaimplementowanym w modelu w sposób elastyczny. Zmiana parametrów wejściowych modelu automatycznie wpływa na wielkość poprawy FVC (obecnie 16,5% w ciągu 3 lat względem chorych stosujących standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa). Wprowadzenie zmian dotyczących prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami w modelu spowoduje automatyczne przeliczenie względnej różnicy w FVC pomiędzy porównywanymi technologiami medycznymi w horyzoncie analizy oraz automatyczne przeliczenie ryzyka względnego wystąpienia zgonu chorego.

10.7. Efekt leczenia elosulfazą alfa

Do leczenia elosulfazą alfa mogą zostać zakwalifikowani chorzy we wszystkich stanach zdrowia z wyjątkiem stanu silnego zaawansowania choroby. Na podstawie dowodów

naukowych z głównego badania oraz jego kontynuacji (*MOR-004/005*), na podstawie długookresowych wyników z badań nad innymi chorobami klasy MPS i opinii ekspertów klinicznych przyjęto, że leczenie chorych na mukopolisacharydozę typu IV A z zastosowaniem elosulfazy alfa skutkuje następującymi korzyściami zdrowotnymi:

- ⊕ **Odłożenie w czasie rozwoju powikłań mięśniowo-szkieletowych** [REDACTED]

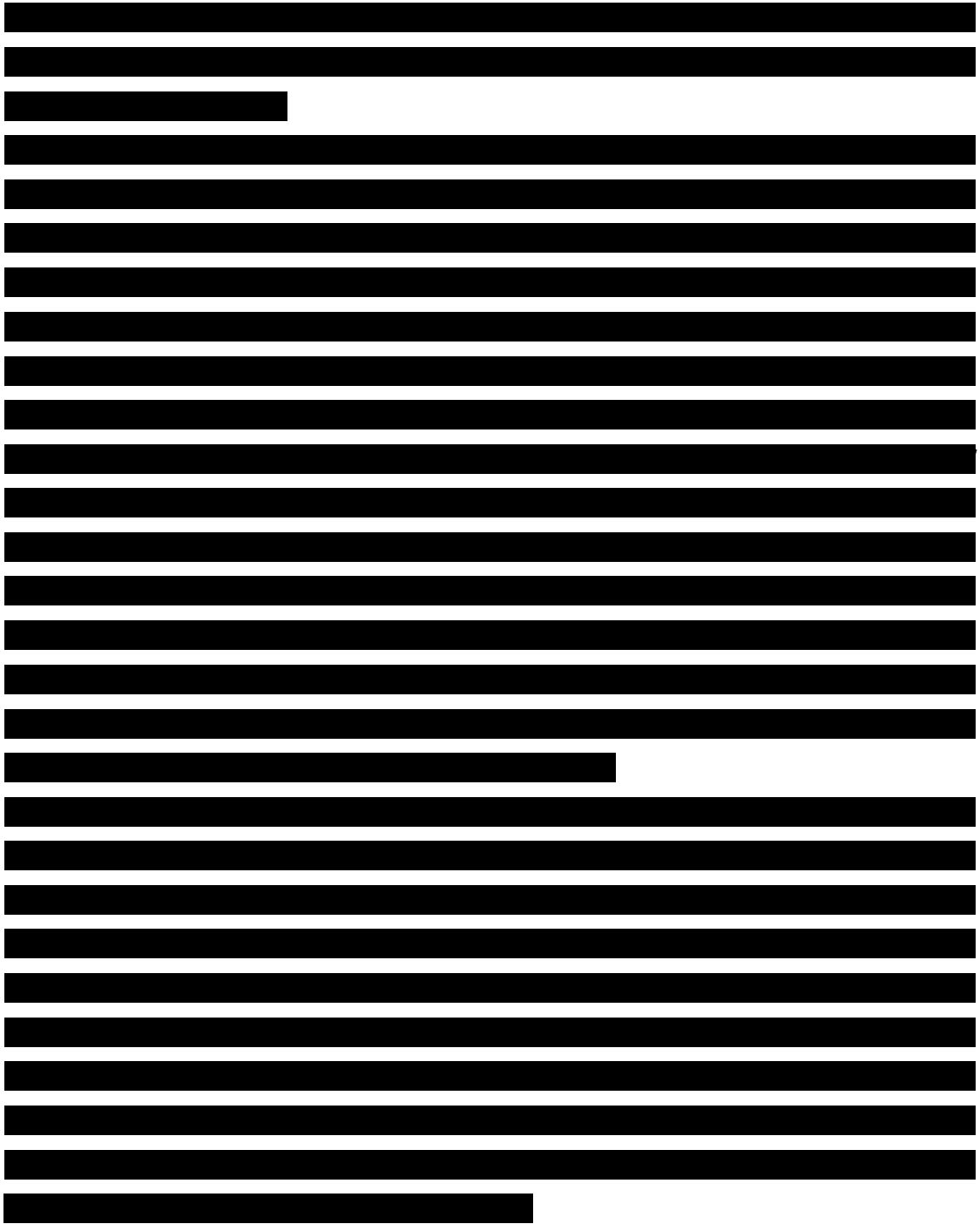
Założenie to oparto na opinii ekspertów klinicznych dotyczącej odłożenia w czasie rozwoju pierwszych objawów choroby u chorych w stanie asymptotycznym cierpiących na MPS I, II i VI, którzy poddawani byli leczeniu z zastosowaniem enzymatycznej terapii zastępczej. Ponadto stwierdzono, że jest to efekt typowy dla chorób klasy MPS i będzie on obserwowalny u chorych na MPS IV A w stanie bez znaczących objawów leczonych elosulfazą alfa.

Fakt ten znajduje także potwierdzenie w kilku studiach przypadku dotyczących rodzeństw cierpiących na MPS I, II i VI, które pokazują, że u młodszego z rodzeństwa, u którego rozpoczęto leczenie z zastosowaniem terapii enzymatycznej w stanie bez znaczących objawów, objawy kliniczne (takie jak komplikacje mięśniowo-szkieletowe, mętnienie rogówki i choroby serca) choroby nie rozwinęły się do około 10 roku życia, podczas gdy u drugiego dziecka w tym samym wieku i z tym samym fenotypem choroby wszystkie z wymienionych objawów ujawniły się [18, 40]. Zgodnie z opinią kliniczną odłożenie w czasie rozwoju powikłań mięśniowo-szkieletowych jest cechą charakterystyczną działania zastępczej terapii enzymatycznej w chorobach klasy MPS (rozdział 15.11.). Tym samym przyjęto, że u chorego na mukopolisacharydozę typu IV A rozwinięcie objawów mięśniowo-szkieletowych nastąpi z opóźnieniem [REDACTED].

- ⊕ **Zmniejszenie zależności od wózka inwalidzkiego i progresji choroby mierzonej zależnością od wózka**

Porównanie danych o częstości korzystania z wózka inwalidzkiego oraz zależności chorego od wózka z 72. tygodnia badania *MOR-005* oraz z badania *MorCAP* oraz z badania *MorCAP* w podobnym okresie pozwala stwierdzić, że leczenie zespołu Morquio A z zastosowaniem elosulfazy alfa prowadzi do zmniejszenia zależności od wózka inwalidzkiego oraz zmniejszenia odsetka osób z progresją choroby.

- ⊕ **Poprawa jakości życia w poszczególnych stanach zdrowia**



Procentowy rozkład chorych z poszczególnymi typami odpowiedzi na zastosowane leczenie przedstawiony został w poniższej tabeli.

Tabela 26.

[Redacted content]

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

[Redacted content]

⊕ **Odłożenie w czasie operacji i krótszy okres rekonwalescencji**

[Redacted content]

10.8. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 27.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy (lata)	100 lat (dożywni)	Założenie na podstawie analizy krzywych przeżycia (dołączony kalkulator)
Długość cyklu w modelowaniu	1 rok	Założenie (rozdział 10.1.)

Parametr	Wartość	Źródło
Początkowy rozkład chorych pomiędzy stanami w modelu	Tabela 14.	MorCAP (data on file) [12, 7]
Masa ciała chorych	Tabela 2.	Badanie MorCAP data on file [143]
Jakość życia chorych w poszczególnych stanach	Tabela 21.	Hendriksz 2014 [28]
CZN opakowania leku Vimizim [®] (fiolka 5 mg)	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [12]
Jednorazowy koszt podania leku Vimizim [®]	104 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ 21/2015/DGL z dnia 30 kwietnia 2015 r. [62], Informator o umowach NFZ [31]
Koszt standardowego leczenia objawowego uwzględniony w analizie	Tabela 5., Tabela 7.	Zarządzenia Prezesa NFZ 81/2014/DSOZ [64], Informator o umowach NFZ [31]
Roczny ryczałt za diagnostykę w Programie lekowym leczenia chorych na MPS IV A	2 340,00 PLN	Założenie w oparciu o Obwieszczenie MZ [46]
Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia chorych nie leczonych w Programie lekowym	1 444,50 PLN	Zarządzenia Prezesa NFZ 79/2014/DSOZ [63]; Informator o umowach NFZ [31] oraz publikacje Wood 2013 [61], Hendriksz 2013 [27], Hendriksz 2014 [26] i Solanki 2013 [52]
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (st. 3 i 4)	n/d	Założenie w oparciu o wyniki Analizy klinicznej [14]
Wyniki dotyczące skuteczności leczenia	Tabela 17., Tabela 22., Tabela 26.	Analiza kliniczna, wyniki badania ankietowego ekspertów klinicznych [14], MorCAP [7]
Marża hurtowa	0,05	Ustawa o refundacji [57]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	Wytyczne AOTM [2]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	Wytyczne AOTM [2] i Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [49]

Źródło: opracowanie własne

10.9. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTM* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [2].

10.10. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.3. Zmiana wartości każdego z parametrów skutkowała przewidywanym kierunkiem zmiany wartości ICUR. Ponadto wyniki otrzymane w niniejszej analizie porównane zostały z badaniami długoletnimi.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego, jednakże nie udało się znaleźć żadnych innych analiz ekonomicznych wykonanych dla leku Vimizim®. Szczegóły zawiera załącznik 15.2. Z tego powodu model został zwalidowany zewnętrznie poprzez porównanie średniego wieku śmierci chorych na MPS IV A, który został otrzymany w procesie modelowania, z wartościami zaczerpniętymi z publikacji *Lavery i Hendriksz* [37].

Dane wykorzystane do oszacowania długookresowej odpowiedzi chorych na leczenie ELS zostały walidowane przez polskich ekspertów klinicznych. Wartości wskazane w badaniu ankietowym potwierdzają wyniki wykorzystane w analizie przyjęte na podstawie *MOR-005*.

Tabela 28.
Długookresowa odpowiedź chorych na leczenie ELS

Źródło: opracowanie własne na podstawie opinii ekspertów klinicznych (rozdział 15.11.)

11. Wyniki analizy

11.1. Analiza kosztów-efektywności

W przypadku analizy kosztów-efektywności wyniki zdrowotne przedstawiono jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). W przypadku modelowania dla leku Vimizim® perspektywa płatnika publicznego tożsama jest perspektywie wspólnej, dlatego też wyniki są adekwatne dla obu perspektyw. Łączne wartości QALY oraz LY dla analizowanych technologii medycznych wraz z kosztami zdyskontowanymi terapii dla chorych w odpowiednich stanach przedstawiono w poniższej tabeli w wariantcie z i bez RSS.

Tabela 29.

Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu dla kosztów zdyskontowanych

	ELS	Standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa
Wartość LY	26,06	15,88
Wartość QALY	19,08	7,84
Koszty zdyskontowane z uwzględnieniem RSS (PLN)		
██████████	██████████	████
██████████	██████████	████
██████████	████	████
██████████████████	████	████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████████████	██████████	██████████
██████████	████	████
██████████	██████████	██████████
Koszty zdyskontowane bez uwzględnienia RSS (PLN)		
██████████	██████████	████
██████████	██████████	████
██████████	████	████

	ELS vs Standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Koszty zdyskontowane bez uwzględnienia RSS (PLN)	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	3 987 569,08

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu

Zastosowanie u chorych ELS pozwala wydłużyć życie chorych (chorzy zyskują ponad 11,24 lat życia w pełnym zdrowiu). Jednak koszt zastosowania ELS jest wyższy niż koszt standardowo leczenia objawowego. Współczynnik ICUR w wersji z RSS przyjmuje wartość [redacted] i jest to tym samym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną.

11.2. Zestawienie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla terapii ELS oraz dla standardowego leczenia objawowego przedstawiono dla łącznego wyniku zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jego jakość oraz dla kosztów całkowitych. Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie oraz dla poszczególnych scenariuszy określonych w modelu. Wspomniane parametry oraz scenariusze określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

Tabela 31.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ELS z standardowym leczeniem objawowym bez elosulfazy alfa

Parameter	ELS		Standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa	
	Średnia	Min/max	Średnia	Min/max
Wariant z RSS				
Łączny wynik zdrowotny QALY	19,08	min = 16,55; max = 21,2	7,84	min = 7,19; max = 10,83
Łączny wynik zdrowotny LY	26,06	min = 23,65; max = 26,06	15,88	min = 15,23; max = 16,54
████████████████████	████████	████████████████	████	████████
████████████████████	████████	████████████████	████████	████████████████
████████████████████	████████	████████████████	████████	████████████████
Wariant bez RSS				
Łączny wynik zdrowotny QALY	19,08	min = 16,55; max = 21,2	7,84	min = 7,19; max = 10,83
Łączny wynik zdrowotny LY	26,06	min = 23,65; max = 26,06	15,88	min = 15,23; max = 16,54
████████████████████	████████	████████████████	████	████████
████████████████████	████████	████████████████	████████	████████████████
████████████████████	████████	████████████████	████████	████████████████

Źródło: opracowanie własne

11.3. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości przeprowadzona została dla parametrów, które przypuszczalnie wywierają największy wpływ na końcowe kształtowanie się wyników w modelu. Dla wybranych parametrów analizy przyjęto wartości średnie, minimalne oraz maksymalne, zakładając najbardziej prawdopodobne, optymistyczne i pesymistyczne warianty kształtowania się ich wielkości (Tabela 32.). Poza analizą wartości skrajnych włączono także alternatywne scenariusze decydujące o postaci modelu (ocena wpływu modyfikacji scenariuszy w modelu), np. początkowy rozkład pacjentów (w tym przypadku wybór następuje pomiędzy liczbą chorych według wieku na podstawie literatury medycznej lub na podstawie danych z kohorty urodzeniowej).

Szczegóły dotyczące parametrów wywierających wpływ na ostateczny wynik modelu oraz na jego postać zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Zakres zmienności	Uzasadnienie wyboru zmienności parametru i źródło
Stopa dyskonta dla kosztów i dla wyników zdrowotnych	0-5%	Wytyczne AOTM [2] i Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [49]
Występowanie wpływu leczenia na jakość życia chorego	Obecność lub brak wpływu leczenia	Zmienna binarna
Opcja uwzględnienia śmiertelności w modelu	Na podstawie referencji do MPS VI lub w oparciu o analizę wpływu FVC na śmiertelność względną	rozdział 10.6.
Uwzględnienie w modelu jakości życia chorych specyficznych dla dzieci	Tak lub nie	Zmienna binarna
Początkowy rozkład pacjentów	Rozkład chorych wg wieku lub rozkład na podstawie kohorty urodzeniowej	Na podstawie badania <i>MorCAP</i>
Czas trwania zaawansowanego stanu choroby	Wartość średnia, minimalna i maksymalna	Parametry skrajne, wyniki ankiet wypełnionych przez ekspertów-klinicystów
Opóźnienie wystąpienia znaczących objawów klinicznych w latach	Wartość średnia, minimalna i maksymalna	Parametry skrajne, Wyniki ankiet wypełnionych przez ekspertów-klinicystów
Wycena punktowa <i>Programu lekowego</i>	Wycena punktowa projektu <i>Programu lekowego</i> lub średnia wycena na podstawie programów istniejących	Projekt <i>Programu lekowego leczenia MPS IV A</i> oraz obliczenia własne w oparciu o wycenę programów lekowych MPS

Źródło: opracowanie własne

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-efektywności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach. Ponieważ wyniki analizy podstawowej w perspektywie wspólnej i w perspektywie płatnika publicznego są jednakowe, przedstawiono wyniki dla obydwu perspektyw łącznie. Zmienność wyniku analizy w zależności od zmienności zdefiniowanych parametrów jest w perspektywie wspólnej analogiczna.

Tabela 33.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ELS vs standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej

		Wspólna		Płatnik publiczny	
		Wzrost	Waga	Wzrost	Waga
Wzrost		0%	0%	0%	0%
Waga		0%	0%	0%	0%
Wzrost		10%	10%	10%	10%
Waga		10%	10%	10%	10%
Wzrost		20%	20%	20%	20%
Waga		20%	20%	20%	20%
Wzrost		30%	30%	30%	30%
Waga		30%	30%	30%	30%
Wzrost		40%	40%	40%	40%
Waga		40%	40%	40%	40%
Wzrost		50%	50%	50%	50%
Waga		50%	50%	50%	50%
Wzrost		60%	60%	60%	60%
Waga		60%	60%	60%	60%
Wzrost		70%	70%	70%	70%
Waga		70%	70%	70%	70%
Wzrost		80%	80%	80%	80%
Waga		80%	80%	80%	80%
Wzrost		90%	90%	90%	90%
Waga		90%	90%	90%	90%

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu

Tabela 34.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ELS vs standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej

Nazwa parametru		ICUR (PLN/QALY)		Łączne koszty (PLN)		wynik zdrowotny (QALY)	
		Wartość	Zmiana względem analizy podstawowej (%)	ELS	standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa	ELS	standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa
Wartości analizy podstawowej		3 987 569,08	n/d	██████████	██████████	19,08	7,84
Stopa dyskonta 5% dla kosztów	stopa dyskonta kosztów	5 671 148,34	42,22%	██████████	██████████	14,72	6,82
i wyników zdrowotnych	stopa dyskonta wyników zdrowotnych						
Stopa dyskonta 0% dla kosztów	stopa dyskonta kosztów	4 141 973,22	3,87%	██████████	██████████	46,93	12,45
i wyników zdrowotnych	stopa dyskonta wyników zdrowotnych						
Stopa dyskonta 5% dla kosztów	stopa dyskonta kosztów	1 302 696,20	-67,33%	██████████	██████████	46,93	12,45
i 0% dla wyników zdrowotnych	stopa dyskonta wyników zdrowotnych						
Wpływ leczenia na HRQoL	obecny → nieobecny	5 149 601,94	29,14%	██████████	██████████	16,55	7,84
Wariant kalkulacji śmiertelności	MPS VI → FVC	4 189 760,51	5,07%	██████████	██████████	18,27	7,89
Uwzględnienie QoL dzieci	nie → tak	4 009 080,20	0,54%	██████████	██████████	18,37	7,19
Początkowy rozkład wieku chorych	Dane z MOR-001 → Birth Control	1 916 346,65	-51,94%	██████████	██████████	21,20	10,83
Czas trwania zaawansowanego stanu choroby	średnia → min (odpowiedź klinicysty)	3 982 368,70	-0,13%	██████████	██████████	19,08	7,83
	średnia → maks (odpowiedź klinicysty)	3 987 569,08	0,00%	██████████	██████████	19,08	7,84
Opóźnienie wystąpienia znaczących objawów klinicznych w latach	średnia → min (odpowiedź klinicysty)	3 993 593,87	0,15%	██████████	██████████	19,06	7,84
	średnia → maks (odpowiedź klinicysty)	3 984 865,43	-0,07%	██████████	██████████	19,09	7,84

Nazwa parametru		ICUR (PLN/QALY)		Łączne koszty (PLN)		wynik zdrowotny (QALY)	
		Wartość	Zmiana względem analizy podstawowej (%)	ELS	standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa	ELS	standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa
Wycena punktowa Programu lekowego	wycena punktowa projektu Programu lekowego → średnia wycena na podstawie programów istniejących	3 986 982,22	-0,01%	██████████	██████████	19,08	7,84

Źródło: opracowanie własne na podstawie modelu

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można wnioskować, że zmiana poszczególnych parametrów oraz modyfikacja określonych scenariuszy w modelu prowadzi do zmiany pierwotnej wartości współczynnika ICUR. Parametrami, które mają największy wpływ na kształtowanie się wartości wspomnianego współczynnika są:

- ⊗ stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych;
- ⊗ scenariusz zakładający wpływ leczenia na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL);
- ⊗ użycie do modelowania danych o rozkładzie chorych z kohorty urodzeniowej (jako alternatywa dla danych z badania *MorCAP*).

Przyjęcie wartości skrajnych przez pozostałe parametry nie powoduje zmiany wartości współczynnika ICUR o więcej niż $\pm 10\%$. Należy także zaznaczyć, że zmiana wartości żadnego z parametrów lub przyjęcie scenariusza alternatywnego nie powoduje zmian we wnioskowaniu o skuteczności elosulfazy alfa w porównaniu ze standardowym leczeniem objawowym bez elosulfazy alfa (analiza wartości QALY).

11.4. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [49] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji* [57]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [58]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010—2012* [47] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej, zarówno dla perspektywy wspólnej (perspektywy są tożsame), jak i płatnika publicznego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

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

CNZ – cena zbytu netto

Źródło: opracowanie własne

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-efektywności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 11.3.

Tabela 36.
Wyniki analizy progowej dla porównania ELS vs standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa z wariantem z RSS i bez RSS

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

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

Źródło: opracowanie własne

12. Założenia i ograniczenia

W analizie, z uwagi na brak danych lub niepewność oszacowań przyjmowano założenia, stanowiące pewne ograniczenia przedstawionych oszacowań.

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimizim®* zaleca się dawkowanie raz na tydzień we wlewie dożylnym – w związku z tym uwzględniono możliwość podawania leku w ramach w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu lekowego.

Na podstawie projektu *Programu lekowego leczenia MPS IV* określono, że znaczna część badań przy kwalifikacji opisanych w tym projekcie pokrywa się z tymi zaprezentowanymi w *Programie lekowym leczenia MPS VI (zespół Maroteaux-Lamy)*. W związku z tym w analizie

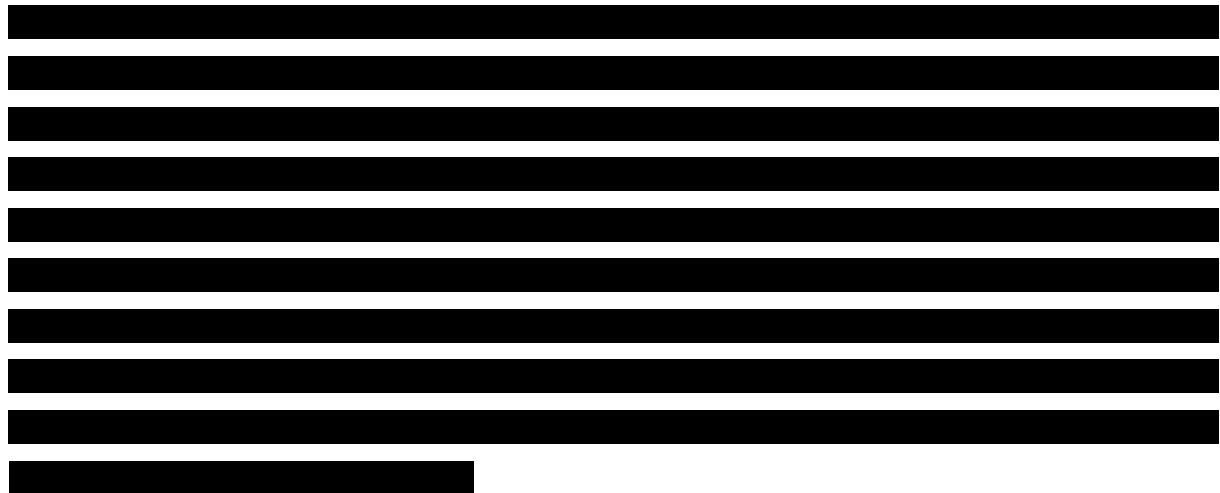
przyjęto, że wycena *Programu lekowego leczenia MPS IV A* będzie tożsama z wyceną wyżej wymienionego projektu programu. Założenie traktować należy, jako konserwatywne, ponieważ wycena punktowa tego programu jest najwyższą ze wszystkich dostępnych programów lekowych leczenia mukopolisacharydozy. Dodatkowo, wycena istniejącego *Programu leczenia MPS VI* zakłada wykonanie większej liczby badań niż jest to założone w projekcie nowego *Programu lekowego*.

Ponadto, w analizie (również konserwatywnie) przyjęto, że w przypadku wyceny monitorowania i oceny skuteczności leczenia w obecnej praktyce klinicznej leczenia MPS IV A każdy chory ma wykonywane wszystkie badania wskazane w *Hendriksz 2014*. Częstości wykonywania badań określono na podstawie opisów istniejących programów lekowych leczenia mukopolisacharydozy.

W analizie kosztów dla standardowego leczenia objawowego przyjęto zabiegi wskazane przez klinicystów w ramach przeprowadzonej ankiety. Dla wszystkich wycenianych zabiegów przyjęto wartości punktowe odpowiadające wycenie hospitalizacji planowej. Ponadto, uwzględniono, że zabieg tonsillektomii realizowany może być w obrębie JGP C13 (wycięcie migdałków podniebiennych). W przypadku przeszczepienia rogówki rozważono rozliczenie w ramach JGP B04, B05 lub B06 (przeszczep rogówki kategorii odpowiednio I, II lub III) podając uśredniony koszt wykonania zabiegu (uwzględniając wartość punktową dla interwencji wszystkich kategorii). W przypadku operacji dolnego odcinka kręgosłupa oraz operacji usztywnienia kręgosłupa szyjnego przyjęto rozliczenie w ramach JGP H51 (kompleksowe zabiegi operacyjne kręgosłupa). W przypadku operacji kolana koślawego przyjęto rozliczenie w ramach JGP H92 (zabiegi rekonstrukcyjne deformacji układu kostnowstawowego < 18 r.ż.) uznając, że operacja ta może dotyczyć rekonstrukcji pierwotnie wrodzonych i nabytych deformacji lub osteotomii korekcyjnej kończyn. Wycenę operacji odbarczenia rdzenia kręgowego uznano za tożsamą z wyceną laminektomii odbarczającej (JGP A22). W przypadku operacji biodra uznano, że u chorych z MPS IV A jest to operacja pierwotnej rekonstrukcji stawu a więc rozliczana w ramach JGP H06. W przypadku wymiany zastawki aortalnej nie odnaleziono konkretnego świadczenia toteż uznano, że najbardziej odpowiednia będzie wycena w ramach JGP E02 (Inne operacje zastawek serca).

Zgodnie z *Analizą kliniczną*, ciężkie zdarzenia niepożądane nie były punktami istotnymi statystycznie pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem. Jedynymi zdarzeniami

niepożądanymi istotnymi statystycznie były natomiast zdarzenia związane z infuzją (wymioty, dreszcze i gorączka). Dodatkowo uznano, że wycena przyjęcia chorego w trybie ambulatoryjnym związanego z podaniem leku zakłada również podanie leków w przypadku wystąpienia wszelkich niedogodności chorego (związanych z podaniem leku). Przyjęto zatem, że w przypadku wystąpienia wymiotów lub dreszczy, chory otrzyma leki w ramach przyjęcia w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu.



W modelu uwzględniano operacje. Są one traktowane jako zdarzenia pierwszego cyklu, dodatkowo zdarzenia określonego typu mogą wystąpić w każdym ze stanów uwzględnionych w modelu tylko raz oraz zabiegi wykonywane są w momencie przejścia do kolejnego stanu. W związku z tym, że niektórzy chorzy mogą być poddawani operacjom tego samego typu kilkukrotnie założono, że operacja tego samego typu wykonywana jest jedynie raz w określonym stanie zdrowia.

Ryzyko względne wystąpienia zgonu chorego stosującego standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa przyjęto na poziomie 3,03 razy wyższym niż względne ryzyko wystąpienia zgonu u chorego, stosującego ELS. Wynik ten oparto na założeniu, że leczenie długookresowe stosowanie ELS skutkować będzie analogiczną poprawą przeżycia chorych jaką obserwowano w przypadku leczenia mukopolisacharydozy typu VI z użyciem galsulfazy alfa. Założenie o podobnej skuteczności elosulfazy alfa (w ramach poprawy przeżycia chorych) oparte jest na wnioskowaniu wskazującym, że enzymatyczne terapie zastępcze stosowane w leczeniu chorób klasy MPS związane są z podobnym mechanizmem poprawy funkcji oddechowych, tym samym wyniki terapii ELS są porównywalne z wynikami leczenia

innych chorób klasy MPS z wykorzystaniem enzymatycznych terapii zastępczych w podobnym horyzoncie czasowym. W celu zagwarantowania, że śmiertelność w grupie osób leczonych elosulfazą nie będzie niższa niż w populacji generalnej dodatkowo założono, że ryzyko względne śmierci chorych poddawanych terapii ELS odpowiada ryzyku populacji generalnej. W modelu przyjęto także, że względne ryzyko śmierci jest takie samo dla chorych w stanie uzależnienia od wózka inwalidzkiego i w stanie porażenia poprzecznego.

[REDACTED]

Na podstawie dowodów naukowych z głównego badania oraz jego kontynuacji (MOR-004/005), na podstawie długookresowych wyników z badań nad innymi chorobami klasy MPS i opinii ekspertów klinicznych przyjęto, że leczenie chorych na mukopolisacharydozę typu IV A z zastosowaniem elosulfazy alfa skutkuje odłożeniem w czasie rozwoju powikłań mięśniowo-szkieletowych [REDACTED]. Uzasadnienie postępowania wskazano w rozdziale 10.7.

Kolejne ograniczenie analizy dotyczy odsetka chorych, u których zaprzestano leczenia elosulfazą alfa. W opracowaniu założono, że jeśli tempo progresji choroby nie zostanie spowolnione, chory zaprzestanie leczenia elosulfazą alfa (*non-responders*). Podkreślić jednak należy, że doświadczenia pozyskane w leczeniu innych chorób klasy MPS z zastosowaniem enzymatycznych terapii zastępczych pokazują, że elosulfaza alfa może doprowadzić do zatrzymania progresji choroby u większości chorych.

Jakość życia w modelu w stanie silnego zaawansowania choroby określono na podstawie wartości uzyskanych w grupie chorych, którzy wymagali sztucznej wentylacji, natomiast wartości jakości życia w stanie braku znaczących objawów przyjęto na podstawie jakości życia raportowanej dla dzieci do 9 roku życia z populacji generalnej (dane dostarczone przez Zamawiającego). Z kolei dla chorych w stanie paraplegii przyjęto identyczną jakość życia, jak dla chorych w stanie uzależnienia od wózka.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

Mukopolisacharydoza typu IV A, zwana inaczej zespołem Morquio A, jest ultra-rzadką autosomalną recesywną chorobą genetyczną obejmującą wiele układów w tym przede wszystkim układ oddechowy, sercowo-naczyniowy i mięśniowo-szkieletowy. Częstość występowania MPS IV A oszacowano jako 1: 250,000 żywych urodzeń. Pierwsze poważne objawy choroby (obejmujące układ mięśniowo-szkieletowy) pojawiają się już około trzeciego roku życia. Należy podkreślić, że jakość życia osób chorych systematycznie spada wraz z wiekiem, gdyż choroba prowadzi do stopniowego uszkodzenia wielu narządów i dysfunkcji wspomnianych układów. Do najczęstszych objawów należą: niewydolność oddechowa, zwężenie zastawek oraz ich niedomykalność, niski wzrost, kompresja kręgosłupa szyjnego, deformacja kości, porażenie poprzeczne, mętnienie rogówki oraz katarakta. Choroba dodatkowo może przyjmować różne tempo rozwoju, od wolnego po szybkie. Znacznie skrócone jest także przeżycie chorych ze względu na ogólnoustrojowy charakter objawów i potencjalne ryzyko śmierci, które niesie ze sobą większość z symptomów. Według opracowań zamieszczonych w literaturze chorzy najczęściej umierają w drugiej i trzeciej dekadzie życia, a mniej niż 5% chorych żyje ponad 40 lat. Chorzy przez większą część życia zmuszeni są poruszać się na wózku inwalidzkim.

Należy podkreślić, że obecnie nie istnieje żadna skuteczna alternatywa dla typu leczenia, jakim jest stosowanie elosulfazy alfa. Dostępne metody zakładają leczenie objawowe, którego wyniki dalece odbiegają od rezultatów uzyskanych podczas terapii ELS i nie mają wpływu na bezpośrednią przyczynę choroby. Do standardowego leczenia objawowego należą interwencje chirurgiczne (jednakże obniżające jakość życia chorego w okresie rekonwalescencji) farmakoterapia (w tym niesteroidowe leki przeciwzapalne, antybiotyki, leki stosowane na niewydolność serca, w przypadku zmętnienia rogówki, jaskry i zaćmy) oraz tlenoterapia. Alternatywa leczenia porównywalnego w obszarze skuteczności i poprawy jakości życia chorego dla terapii z zastosowaniem leku Vimizim[®] obecnie nie istnieje.

Lek Vimizim[®] jest lekiem przyjmowanym w postaci wlewu dożylnego stosowanym raz na tydzień w ilości 2mg / 1kg masy ciała (jedna fiołka leku zawiera 5mg elosulfazy alfa). W *Analizie klinicznej* potwierdzono występowanie różnic w porównaniu terapii chorych

leczonych elosulfazą alfa oraz chorych poddawanych terapii placebo w najdłuższym z możliwych horyzontów czasowych (wynoszącym 24 tygodnie). Wykorzystano badanie *MOR-004*, czyli randomizowane badanie podwójnie zaślepienie z niewielką utratą osób badanych, którego jakość oceniona została jako wysoka. Na podstawie wyników badań *MOR-005* oraz *MorCAP* stwierdzono, że terapia z zastosowaniem leku Vimizim[®] jest terapią skuteczniejszą niż stosowanie standardowego leczenia objawowego. Terapia ELS skutkuje częstszym występowaniem klinicznie istotnej odpowiedzi na leczenie związanej z polepszeniem wyników osoby chorej w zakresie testu sześciominutowego marszu i testu trzyminutowego wchodzenia po schodach, dodatkowo ELS korzystniej wpływa na stan sprawności chorych oraz na podwyższenie aktywności w zakresie ich życia codziennego (mierzonej na podstawie kwestionariusza MPS-HAQ).

W analizie ekonomicznej dokonano oceny wydłużenia życia osoby chorej w przypadku stosowania technologii wnioskowanej w porównaniu z standardowym leczeniem objawowym bez elosulfazy alfa. Na podstawie wyników niezdyktowanych lat życia okazało się, że w wyniku leczenia ELS chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A zyskują 61,22 lata w stosunku do 26,67 lat w przypadku chorych stosujących standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa (wartości niezdyktowane). Tym samym chory przyjmujący ELS żyje średnio 34,54 lat dłużej. Dowodzi to, że ELS stwarza nową szansę dla chorych na dłuższe życie, wpływa na opóźnienie wystąpienia wspomnianych objawów choroby oraz poprawia jakości życia chorych.

Vimizim[®] jest lekiem sierocym. Wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę w porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”. Aby skuteczne leczenie chorób ultra rzadkich, przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych mogło być możliwe konieczna jest akceptacja wyższych wartości ICUR dla leków sierocych, co jest wymuszone realiami ekonomicznymi. W związku z tym uzyskane w niniejszej analizie wartości ICUR nie mieszczą się w progach opłacalności wyznaczonych dla leczenia w chorobach „powszechnych” (zdefiniowanych na poziomie trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca).

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Vimizim[®], wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego

leczenia enzymatycznego finansowanie leku Vimizim[®] z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania elosulfazy alfa u osób chorych na mukopolisacharydozę typu IV A.

Wykonano przegląd systematyczny przedstawiony w załączniku (rozdział 15.2), w wyniku którego nie odnaleziono analiz ekonomicznych, prezentujących wyniki opłacalności stosowania elosulfazy alfa w porównaniu z innymi technologiami medycznymi w omawianym wskazaniu (jest to jedyne wskazanie do stosowania ELS, w związku z czym nie wykonano dodatkowego przeglądu w szerszej populacji).

W analizie spełniającej wymóg formalny wykonano analizę wrażliwości, której rezultaty wskazują na stabilność wnioskowania na podstawie uzyskiwanych wyników w analizie podstawowej (zmiana wartości żadnego z parametrów nie powodowała zmiany odnośnie wnioskowania, mimo że wartość współczynnika ICUR może zostać określona jako względnie stabilna i wykazuje dużą zmienność dla niektórych parametrów). Największy wpływ na wyniki analizy zarówno w wersji z jak i bez RSS mają następujące parametry i scenariusze:

- ⊕ stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych;
- ⊕ scenariusz zakładający wpływ leczenia na jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL);
- ⊕ użycie do modelowania danych o rozkładzie chorych z kohorty urodzeniowej (jako alternatywa dla danych z badania *MorCAP*).

W sytuacji zwiększenia stopy dyskonta wyników zdrowotnych z 3,5% do 5% wartość współczynnika ICER wzrasta o 42%. W momencie obniżenia stopy dyskonta wyników zdrowotnych z 3,5% do 0% ICUR zmniejsza się o 67%. W sytuacji pominięcia zarówno

dyskonta wyników zdrowotnych, jak i dyskonta kosztów wynik ICUR obniża się o 4%. Pozostałymi parametrami najsilniej wpływającymi na wartość procentowej zmiany współczynnika ICUR są: uwzględnienie wpływu leczenia na jakość życia chorego (29%), oraz zmiana początkowego rozkładu pacjentów (-52%).

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



Przedstawiono także dowody, że omawiany lek Vimizim[®] (elosulfaza alfa) powinien być traktowany w kategoriach leku sierociego. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych podkreśla (w rekomendacjach dotyczących oceny stosowania leków sierocych), iż obecnie wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra-rzadkich jest trudna i powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa. Wyznaczone w analizie ekonomicznej wartości współczynników inkrementalnych kosztów-efektywności lub kosztów użyteczności dla leków stosowanych w chorobach rzadkich nie dostarczają w tym przypadku informacji, pozwalających jednoznacznie podjąć decyzję dotyczącą finansowania danej technologii lekowej.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Postanowiono dołączyć także załącznik (*supplemental data*) do publikacji *Sullivan 2011* [53], która dostarczona została przez Zamawiającego. W publikacji tej przedstawiono zbiór wartości jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D dla populacji generalnej w Wielkiej Brytanii.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A, MPS IV A);
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 37.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	49 666
2	Eccentroosteochondrodysplasia* OR Eccentro-Osteochondrodysplasia* OR "Morquio A" OR "Galactosamine-6-Sulfatase Deficienc*" OR „GALNS Deficienc*"	275
3	(Mucopolysaccharidosis OR MPS) AND (IVA OR "IV A")	224
4	2 OR 3	396
5	1 AND 4	1

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2015

Źródło: opracowanie własne

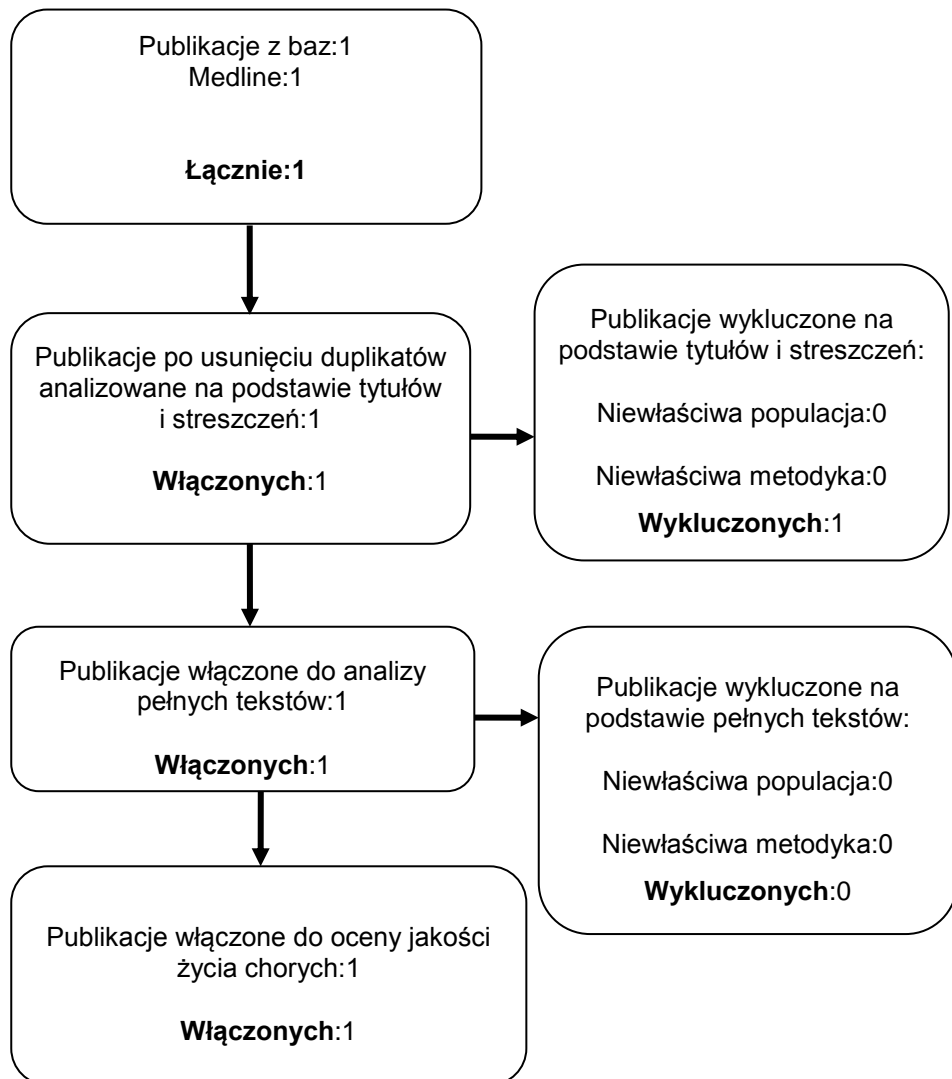
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 1 publikację w formie tytułów i abstraktów, w tym:

⊕ w bazie Medline odnaleziono 1 publikację.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 1 publikację. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację do oceny jakości życia chorych.

Do analizy włączono także publikację Sullivan 2011 [53], która została dostarczona przez Zamawiającego i zawiera katalog oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza EQ-5D dla populacji Wielkiej Brytanii.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia chorych: *Hendriksz 2014*.

Celem publikacji *Hendriksz 2014* było określenie wpływu choroby MPS IV A na codzienne życie chorych z uwzględnieniem wpływu choroby na jakość ich życia. Badanie to zostało przeprowadzone w formie ankiety wśród dorosłych oraz dzieci. Jakość życia oceniono za pomocą kwestionariusza EQ-5D, oddzielnie u dorosłych i dzieci, biorąc pod uwagę zdolność poruszania się (uwzględniono trzy kategorie związane z używaniem wózka inwalidzkiego: cały czas, jedynie gdy potrzebny i nieużywany) bądź zatrudnienie (uwzględniono dwie kategorie: zatrudnieni i bezrobotni). Ponadto za pomocą kwestionariusza BPI-SF (ang. *Brief Pain Inventory Short Form* – krótki kwestionariusz do oceny nasilenia bólu) zmierzono stopień nasilenia bólu u dorosłych, natomiast u dzieci w tym celu wykorzystano kwestionariusz APPT (ang. *Adolescent Pediatric Pain Tool* – pediatryczny kwestionariusz oceny nasilenia bólu). Autorzy podkreślają, że jakość życia zależy głównie od konieczności korzystania z wózka inwalidzkiego.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do badania podsumowano w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że w przypadku chorych dorosłych odnotowano istotną statystycznie różnicę w jakości życia pomiędzy chorymi w poszczególnych stanach (według stopnia uzależnienia od wózka inwalidzkiego), w przypadku dzieci istotną statystycznie różnicę odnotowano pomiędzy stanami brak stosowania wózka i uzależnienie od wózka oraz okresowe stosowanie wózka oraz uzależnienie od wózka. U dzieci pomiędzy stanami uzależnienie od wózka oraz okresowe stosowanie wózka nie wykazano istotnej statystycznie różnicy.

Tabela 38.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Populacja	Stan	Jakość życia	Liczba pacjentów w badaniu
Hendriksz 2014	EQ-5D	dorośli	wózek inwalidzki cały czas	0,057	9
			wózek inwalidzki jedynie gdy potrzebny	0,582	12
			wózek inwalidzki nieużywany	0,846	4
			zatrudnieni	0,640	11
			bezrobotni	0,275	14
		dzieci	wózek inwalidzki cały czas	-0,180	2
			wózek inwalidzki jedynie gdy potrzebny	0,664	13
			wózek inwalidzki nieużywany	0,534	18

Źródło: opracowanie własne

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A, MPS IV A);
- ⊕ **interwencja:** Vimizim®;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 39.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	835 849
2	vimizim OR elosulfase OR rhGALNS OR "rh GALNS" OR "rh-GALNS" OR bmn110 OR "bmn 110" OR "bmn-110"	14
3	1 AND 2	0

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2015

Źródło: opracowanie własne

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

Tabela 40.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	vimizim	0
2	elosulfase	0

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2015

Źródło: opracowanie własne

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

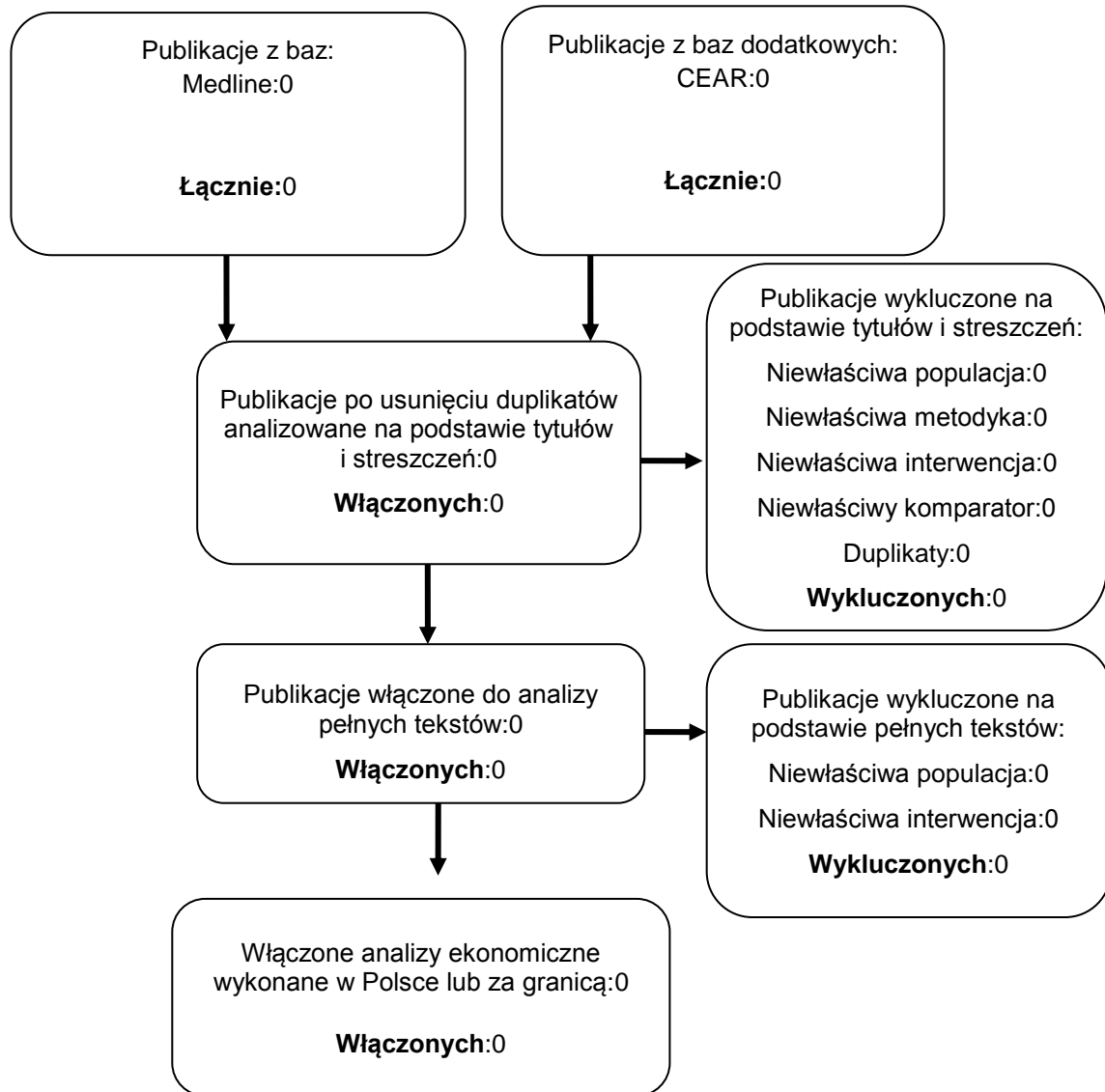
15.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 3.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA

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

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

W przeglądzie nie włączono zatem żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.3. Dodatkowy przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia osób opiekujących się chorymi

Oprócz przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia osób chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A) wykonano także przegląd systematyczny, który miał na celu odnalezienie informacji o jakości życia osób opiekujących się chorymi (określanej w literaturze jako *carer disutility* lub *caregiver burden*), wariant uwzględniający jakość życia opiekunów w modelu zawarty został w analizie wrażliwości. Z uwagi na rzadkość występowania choroby oraz na brak publikacji dotyczących jakości życia opiekunów w analizowanym wskazaniu postanowiono rozszerzyć kryterium włączenia badań o choroby o podobnym natężeniu lub z podobnymi objawami w obrębie układów.

Szczegóły strategię wyszukiwania zastosowanej w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) w celu odnalezienia opisów oraz wyników badań dotyczących wspomnianego problemu przedstawiono poniżej.

Tabela 41.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	46 114
2	"caregiver burden" OR "caregiver HRQL" OR "caregiver strain" OR "burden of caregivers" OR "burden of illness" OR "health related quality of life"	28 919
3	"impact on caregivers" OR disutility	4 677
4	1 AND 2	880

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
5	4 AND 3	58

Data wyszukiwania: 18.07.2014

Źródło: opracowanie własne

Publikacje odnalezione po zastosowaniu powyższej strategii wyselekcjonowane zostały w pierwszym etapie na podstawie analizy tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie całych tekstów. Selekcja dokonana została przez dwóch analityków [REDACTED].

Ostatecznie do przeglądu postanowiono włączyć następujące publikacje:

- ⊕ *Acaster 2013* [1];
- ⊕ *Doan 2012* [13];
- ⊕ *Lopez-Bastida 2006* [39];
- ⊕ *Wittenberg 2013* [60].

W publikacji *Wittenberg 2013* (będącej jednocześnie przeglądem literatury dotyczącej choroby) wskazano na fakt, że zajmowanie się osobą chorą może wywrzeć zarówno efekty psychologiczne jak i somatyczne oraz ma wpływ na jakość życia opiekunów i ich zdrowie emocjonalne. Efekt pogarszania się jakości życia opiekunów może być bezpośrednio powiązany z obowiązkami takimi jak ubieranie lub podnoszenie osób poruszających się niesamodzielnie oraz ze zmęczeniem, wynikającym z długości czasu, który osoba spędza opiekując się chorym. Także zwykła świadomość, że bliska osoba jest chora, pogarsza samopoczucie opiekuna, który może czuć się winny, gdy nie dostarczy osobie chorej tego, czego ta właśnie potrzebuje. Zmartwienia natury finansowej są kolejnym czynnikiem często pogarszającym jakość życia osób poświęcających swój czas na opiekę.

Autorzy podkreślają, że spadek jakości życia opiekunów nie jest wliczony w efektywność stosowanych terapii i zabiegów, co prowadzi do niedoszacowania korzyści z załagodzenia choroby. Dotyczy to w szczególności chorób, w których objawy mają znaczący wpływ na życie i funkcjonowanie opiekunów, którymi w przypadku osób młodych najczęściej są rodzice (ma to również miejsce w przypadku analizowanego zespołu Morquio A). Opiekę nad osobami starszymi najczęściej sprawują małżonkowie lub ich dorosłe dzieci.

W publikacji analizowano tzw. *spillover effect* w różnych wskazaniach, między innymi w chorobach dzieci, osób starszych, powodujące niepełnosprawność (np. stwardnienie

rozsziane), nowotwory i choroby przewlekłe. Rodzice zostali określani jako grupa, która najczęściej doznawała pogorszenia odczuwanej jakości życia oraz tzw. *spillover effect* (tzn. choroba wywierała istotny wpływ na ich życie) z powodu choroby dziecka.

Jako chorobę o podobnym przebiegu do choroby MPS IV A (ze względu na postęp upośledzenia fizycznego), w przypadku której pomoc udzielana chorym jest podobna, można wskazać stwardnienie rozsziane, które zostało uwzględnione w artykule. W mukopolisacharydozie typu IV A chorzy (analogicznie do stwardnienia rozszianego) podlegają stopniowej utracie samodzielności wskutek braku możliwości samodzielnego poruszania się lub przynajmniej ograniczenia mobilności (sporadyczne lub stałe korzystanie z wózka inwalidzkiego).

Przypadek ten bardziej szczegółowo opisuje artykuł *Acaster 2013*. Jakość życia opiekunów ustalona została na podstawie kwestionariusza EQ-5D na poziomie 0,74 z odchyleniem standardowym wynoszącym 0,28 i znacząco różniła się od jakości życia populacji generalnej. Największe różnice zaobserwowano w zdrowiu psychicznym i fizycznym oraz w funkcjonowaniu w społeczeństwie, opiekunowie byli także znacznie częściej podatni na odczuwanie niepokoju i stresu niż osoby, nad którymi sprawowali opiekę. Jakość życia opiekunów przestaje się pogarszać w dużym stopniu, jeśli osoba chora używa wózka lub nie opuszcza łóżka, co dzieje się w przypadku, gdy chory np. potrzebuje czynnej pomocy opiekuna przy poruszaniu się. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikacje ograniczenia mobilności osoby chorej wraz z jej wpływem na jakość życia opiekuna.

Tabela 42.
Klasyfikacja mobilności chorego i wpływu na opiekuna

Klasyfikacja mobilności	Spadek jakości życia w stosunku do populacji generalnej	Wpływ na jakość życia opiekuna w porównaniu do populacji generalnej
stan bezobjawowy		
lekka niepełnosprawność (lekkie objawy choroby)	-0.002	jakość życia bez zmian w stosunku do populacji
umiarkowana niepełnosprawność		
lekka niepełnosprawność chodu	-0,045	różnica w jakości życia opiekuna wzrasta
czasami porusza się przy pomocy laski		
porusza się wyłącznie przy pomocy laski	-0,142	wzrost różnicy w jakości życia opiekuna statystycznie istotny

Klasyfikacja mobilności	Spadek jakości życia w stosunku do populacji generalnej	Wpływ na jakość życia opiekuna w porównaniu do populacji generalnej
porusza się o kulach / przy pomocy chodzika lub wózka na dłuższych dystansach		
w większości porusza się na wózku	-0,03	stan mobilności chorego ma mniejszy wpływ na jakość życia opiekuna
nie opuszcza łóżka	-0,095	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Acaster 2014* [1]

Z uwagi na wspomniane podobieństwo tej choroby do MPS IV A zdecydowano się zweryfikować analizy składane do NICE w stwardnieniu rozsianym pod kątem uwzględnienia w nich użyteczności opiekunów – odnaleziono ocenę technologii medycznej zastosowania leku fingolimod składaną w NICE [43], która pozwala wnioskować, że stwardnienie rozsiane ma znaczący wpływ na jakość życia opiekuna. Według danych opublikowanych we wskazanym dokumencie wraz ze wzrostem stopnia nasilenia choroby znacząco wydłuża się czas opieki nad chorym, jego jakość życia ulega natomiast pogorszeniu. Szczegóły zawarte zostały w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Klasyfikacja długości opieki nad chorym i spadku jakości życia opiekuna według stanu EDSS*

Stan EDSS	Spadek jakości życia	Średnia liczba godzin poświęcona na opiekę na pacjenta na dzień
0	-0,00	0,0
1	-0,00	0,1
2	-0,00	0,3
3	-0,01	1,0
4	-0,01	1,0
5	-0,02	2,1
6	-0,03	2,9
7	-0,05	5,6
8	-0,11	11,3
9	-0,14	14,8

*EDSS (ang. *expanded disability status scale*) – skala umożliwiająca klasyfikację chorych na stwardnienie rozsiane według stopnia niepełnosprawności i samodzielności

Źródło: *Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults, Single technology appraisal (STA)* [43]

W artykule *Lopez-Bastida 2006* [39] autorzy, którzy opisują jakość życia chorych i opiekunów osób cierpiących na Alzheimera – odpowiednio 0,27 i 0,69, wysuwają przypuszczenie, że to nie stopień zaawansowania i nasilenia choroby decyduje o pogarszającej się jakości życia opiekunów, lecz długość czasu, podczas którego zajmują się oni chorymi. Dla analizowanej choroby przedstawione zostały trzy stany zaawansowania choroby – łagodny, średni i ciężki. Jakość życia opiekunów we wskazanych stanach wyniosła odpowiednio 0,71; 0,66 oraz 0,64. Różnice te nie okazały się być jednak statystycznie istotne.

Zależność opisaną we wspomnianym artykule potwierdza *Doan 2012* [13]. Na podstawie analizy danych dotyczących jakości życia osób cierpiących na poudarową spastyczność kończyn górnych oraz ich opiekunów można zaobserwować wzrost liczby godzin poświęconych na opiekę nad chorym w przypadku nasilenia się objawów (natężenie bólu i problemy z postawą kończyn) oraz w razie wystąpienia problemów z samodzielnością (higiena i ubieranie się). W każdym z tych obszarów wyróżniono cztery stany (brak problemów, stan łagodny, umiarkowany i ciężki), udowodniono, że przejście ze stanu „bez problemów” do stanu ciężkiego w przypadku higieny i ubierania się prowadzi do odpowiednio trzy- i dziesięciokrotnego wydłużenia czasu opieki nad chorym.

15.4. Dodatkowy przegląd systematyczny badań do oceny zależności pomiędzy FVC a śmiertelnością

Wyniki badania śmiertelności chorych na MPS IV A przedstawione w publikacji *Lawery 2014*, wskazują, że aż 63% chorych umiera z powodu niewydolności oddechowej [37]. W związku z tym wykonany został dodatkowy przegląd literatury w celu potwierdzenia hipotezy o występowaniu ujemnej korelacji pomiędzy natężoną pojemnością życiową (ang. *forced vital capacity, FVC*) a śmiertelnością oraz określenia dokładnej zależności pomiędzy tymi parametrami. Spośród parametrów oddechowych do analizy w modelu przyjęto natężoną pojemność życiową (FVC), którą raportowano w badaniach dla MPS IV A ze względu na to, że dla tego parametru dysponowano najdłuższym okresem obserwacji w przypadku chorych leczonych (3 lata na podstawie badania *MOR-100* [7], a zmiana wartości tego parametru wymaga długiego okresu obserwacji) oraz ze względu na fakt, że jest to najczęściej wykorzystywany i najbardziej wiarygodny parametr pulmonologiczny.

W przeglądzie uwzględniono badania pierwotne oraz wtórne, w których określono wartość procentową FVC w zależności od wartości przyjmowanej za prawidłową (oczekiwaną). Szczegóły dotyczące zastosowanej strategii wyszukiwania w bazie Medline (przy pomocy wyszukiwarki PubMed) zawiera poniższa tabela.

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań związanych z wpływem FVC na śmiertelność

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	relation	1 227 148
2	predictor	111 338
3	association	754 066
4	mortality	854 215
5	"forced vital capacity"	7 050
6	1 OR 2 OR 3	1 977 8447
7	4 AND 5	616
8	7 AND 6	148

Data wyszukiwania: 18.07.2014

Odnalezione w bazie Medline publikacje poddane zostały procesowi selekcji na podstawie tytułów i abstraktów oraz następnie całych artykułów. Selekcja wykonana została przez dwóch analityków [REDACTED].

Ostatecznie do przeglądu zdecydowano włączyć następujące publikacje: *Czaplinski 2006, Flaherty 2003, Hanson 1995, Hu 2007, Lange 1990, Neas 1998, Schmidt 2011, Simeon 1997, Tyndall 2010* [11, 17, 23, 29, 36, 44, 50, 51, 56].

We wszystkich odnalezionych publikacjach autorzy wskazywali na występowanie korelacji pomiędzy FVC a śmiertelnością (przeżyciem). Poniżej przytoczono wnioski płynące z wybranych artykułów.

W publikacji *Hanson 1995* autorzy badają wpływ m.in. procentowych zmian wielkości FVC na prognozę ogólnego przeżycia pacjentów chorych na idiopatyczne włóknienie płuc w rok po rozpoczęciu leczenia. Analiza badań dowodzi, że pacjenci z FVC niezmiennym lub wyższym o 10% w stosunku do wartości zmierzonej na początku terapii mają statystycznie istotny dłuższy czas przeżycia w odniesieniu do pacjentów, u których nastąpił spadek FVC (odpowiednio średnio 103,8 miesiąca i 37,9 miesiąca). Wartości te mogą być więc pomocne

np. przy ocenie jakościowej stosowanych metod leczenia. Do podobnych wniosków dochodzi *Flaherty 2003* [17] – krótkookresowe zmiany FVC mogą zostać wykorzystane jako predyktory długookresowego przeżycia u pacjentów cierpiących na idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc już po 6 miesiącach terapii. FVC dodatkowo nazwane jest w publikacji najsilniejszym predyktorem tego typu, a hazardy względne rosną dla osób z mniejszym FVC w stosunku do FVC zmierzonego tuż po rozpoczęciu terapii. Wpływ FVC na śmiertelność zaobserwowany został także m.in. w stwardnieniu zanikowym bocznym (*Czaplinski 2007* [11]).

W artykule *Neas 1998* [44] stwierdzono, że FVC ma znaczący wpływ na śmiertelność (ze wszystkich powodów) w populacji generalnej Stanów Zjednoczonych. Kolejny raz autorzy wskazują, że wartość natężonej pojemności życiowej odbiegająca o 10% od normy znacząco wpływa na śmiertelność nawet w przypadku osób bez schorzeń układu oddechowego. Dodatkowo udowadniają, że istnieje niemalże liniowa zależność pomiędzy prognozowaną śmiertelnością ze wszystkich powodów a FVC w analizowanej populacji. Natomiast w *Lange 1990* [36] stwierdza się, że FVC mniejsze od wartości uznawanej za normalną o 50% było silnym predyktorem śmiertelności w populacji osób obu płci, które nigdy nie paliły (wyniki dziesięcioletnich badań).

Na podstawie dokonanego przeglądu można wnioskować, że niewielkie odchylenia FVC od wartości uważanej za normalną mogą przyczynić się do wzrostu hazardów względnych, a tym samym do wzrostu śmiertelności w różnych chorobach, zależność ta wydaje się być stała i silna. Wybrano najbardziej praktyczne przykłady z wykorzystaniem konkretnych wartości liczbowych obrazujących opisywany wpływ (przede wszystkim hazardy względne, analizy w badaniach oparte były w znacznej większości o model proporcjonalnych hazardów Coxa).

W wyniku przeglądu odnaleziono 2 publikacje: *Neas 1998* oraz *Lange 1990* [44, 36], które pozwoliły w sposób liczbowy określić zależność śmiertelności i wartości FVC (ryzyko względne). W *Naes 1998* na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Cox'a wskazano, że istnieje liniowa zależność pomiędzy prognozowaną śmiertelnością (bez względu na przyczynę śmierci) a wynikiem FVC w populacji generalnej. Wskazano, że dla 10% obniżki należnej wartości FVC ryzyko względne zgonu wynosi 1,12 (rate ratio = 1,12, 95% przedział ufności 1,08-1,17). W przypadku publikacji *Lange 1990* wskazano z kolei, że w przypadku

osób z populacji generalnej nigdy nie palących, 50% obniżka wartości należnej FVC przekłada się na ryzyko względne na poziomie 1,81. Kalkulacja ryzyka śmiertelności dla 50% obniżki należnej FVC w oparciu o publikację *Naes 1998* daje wynik 1,77, a więc bardzo zbliżony do tej z *Lange 1990*. Zbieżność wyników publikacji wpływa na wyższą wiarygodność oszacowań. W analizie ostatecznie uwzględniono wyniki publikacji *Naes 1998* z uwagi na fakt, że przedstawiona zależność jest linowa, przez co może być wykorzystana dla każdej wartości zmiany należnej FVC. Ponadto jest to podejście konserwatywne z uwagi na fakt, że niższe wartości ryzyka względnego generowane na podstawie *Naes 1998* są niższe niż w przypadku publikacji *Lange 1990* (obliczona przewaga ELS względem leczenia objawowego będzie niższa).

15.5. MPS VI jako referencja

Badanie *MOR-005* jest kontynuacją badania *MOR-004*, w którym wykazano, że stabilizacja choroby i polepszenie stanu zdrowia (w tym parametrów mierzących wytrzymałość i funkcje oddechowe) osób chorych jest efektem wykraczającym poza 24-tygodniowy okres trwania *MOR-004* (łącznie okres 72 tygodni). Wyniki te są zgodne z wynikami zaobserwowanymi u chorych w innych chorobach klasy MPS (przede wszystkim w MPS VI) przy założeniu, że chorzy poddawani byli enzymatycznej terapii zastępczej. W celu pokazania prawdopodobnego rozwoju wyników i polepszenia stanu zdrowia chorych na MPS IV A w horyzoncie długoterminowym postanowiono zaprezentować wyniki długoterminowe leczenia terapią enzymatyczną chorych na mukopolisacharydozę typu VI.

Badanie *Resurvey Study*

Międzynarodowe badanie *Resurvey Study* dostarcza danych o 10-letniej skuteczności stosowania galsulfazy u chorych na MPS VI w konfrontacji z naturalnym przebiegiem choroby [20]. Do tego badania kwalifikowano chorych, którzy uczestniczyli w 2-letnim badaniu *Survey Study*. Spośród 121 chorych biorących udział w badaniu 2-letnim, przez kolejnych 10 lat obserwowano 59 chorych, z czego 55 przyjmowało galsulfazę.

Czas przeżycia całkowitego

W czasie 12 lat obserwacji wykazano, że stosowanie galsulfazy statystycznie istotnie wydłuża czas przeżycia całkowitego w porównaniu do chorych niestosujących terapii

enzymatycznej. Dane o przeżyciu dostępne były dla 117 ze 121 chorych biorących udział w badaniu (103/117 przyjmowało galsulfazę). W grupie badanej zmarło 16,5% chorych, natomiast w grupie kontrolnej 50% chorych. Parametr HR wyniósł 0,24 (95% CI: 0,10; 0,59), $p=0,0006$. Z kolei po dostosowaniu wyniku do wieku chorych oraz stężenia GAG w moczu na początku badania parametr ten wyniósł 0,11 (95% CI: 0,04; 0,29). Przeżycie okazało się być wyższe u chorych, u których początkowo obserwowano wyższe wartości stężenia GAG w moczu (19,9% w porównaniu do 85,7%).

Jakość życia

Jakość życia chorych została oceniona za pomocą kwestionariusza CHAQ/HAQ (*Childhood/Health Assessment Questionnaire*), na podstawie którego możliwe jest oszacowanie stopnia niepełnosprawności oraz poziomu bólu. Podczas 10-letniego okresu obserwacji nie odnotowano znaczących zmian w jakości życia chorych. W obliczu typu i stopnia nasilenia objawów oraz postępującej progresji choroby u chorych cierpiących na zespół Morquio A, należy podkreślić, że brak jakiegokolwiek lub statystycznie istotnej zmiany w jakości życia świadczy o stabilizacji choroby, a nie o braku efektywności zastosowanej terapii.

6MWT

Dane dla zmiany w 6MWT dostępne są jedynie dla grupy stosującej terapię enzymatyczną. Dystans pokonywany w czasie 6 minut zmienił się w ciągu 10 lat średnio o 16,4 (SD=155,9) m. Po wykluczeniu z analizy chorych, którzy nie mogli wykonać 6MWT, zmiana wyniosła 65,7 (SD=100,6) m.

Stężenie GAG

Po 10 latach stosowania galsulfazy zaobserwowano większe obniżenie stężenia GAG w moczu w porównaniu do wyniku w grupie niepodlegającej terapii enzymatycznej (87,9% vs 49,8%).

Parametry antropometryczne, parametry sercowe i funkcjonowanie układu oddechowego

Wysokość ciała chorych stosujących galsulfazę zwiększyła się w czasie 10 lat w porównaniu do chorych niestosujących leczenia enzymatycznego (10,7% vs -0,2%). Liczba SD od

średniej wartości wysokości ciała w populacji osób zdrowych zmieniła się w obydwu grupach odpowiednio o -22,2 % oraz -14,8%. Warto jednak zauważyć, że chorzy w grupie badanej w momencie rozpoczęcia badania byli w wieku wzrostu (4-27 lat), natomiast chorzy w grupie kontrolnej byli starsi (19-37 lat).

Podczas trwania badania nie zaobserwowano znaczących zmian (pogorszenia lub poprawy) w parametrach kardiologicznych.

W przypadku FVC średnia zmiana po 10 latach względem wartości początkowych w grupie otrzymującej galsulfazę wyniosła 0,37 l, a w grupie kontrolnej -0,70 l. Z kolei średnia zmiana w FEV1 wyniosła odpowiednio 0,21 l oraz -0,60 l w grupie badanej oraz kontrolnej.

Podsumowanie

Na podstawie uzyskanych wyników można wnioskować, że stosowanie galsulfazy skutkuje wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego, kontynuacją wzrostu, poprawą wytrzymałości i funkcjonowania układu oddechowego. Zauważalna jest także stabilizacja parametrów sercowych oraz jakości życia. Wczesne rozpoczęcie terapii enzymatycznej pozwala uzyskać lepsze efekty zdrowotne.

Wyniki wszystkich parametrów określających funkcjonowanie układu oddechowego oraz wynik 6MWT wskazywały na poprawę lub stabilizację choroby u osób cierpiących na MPS VI stosujących enzymatyczną terapię zastępczą (ERT), prowadząc do zmniejszenia śmiertelności. Biorąc pod uwagę podobieństwo chorób (przy porównaniu z MPS IV A), należy podkreślić, że dalsza poprawa obserwowana w 24-tygodniowym badaniu *MOR-004* i w 72-tygodniowym badaniu *MOR-005* wśród pacjentów chorych na MPS IV A jest wysoce prawdopodobna i może przełożyć się na zmniejszenie śmiertelności. Założenie to zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych w przeprowadzonej ankiecie [15.11].

Badania przeprowadzone wśród rodzeństwa – podanie leku od urodzenia

W badaniu *McGill 2010* udział wzięło dwoje dzieci chorych na MPS VI – rodzeństwo, które rozpoczęło terapię przed ukończeniem 5. r.ż. Badanie to pozwalało na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii enzymatycznej. U jednego z dzieci (zdiagnozowanego wewnątrzmacicznie) rozpoczęło terapię w 8. tygodniu życia, natomiast u drugiego w wieku

3,6 roku. Dzieci przyjmowały cotygodniową terapię 1 mg/kg rekombinowanej ludzkiej N-acetylogalaktozamino-4-sulfatazy (rhASB) – Naglazyme[®]. U dziecka, u którego terapię rozpoczęto wcześniej, leczenie skutkowało zahamowaniem rozwoju skoliozy, zaburzeń serca oraz chorobowych zmian w rysach twarzy, obserwowano także zachowanie ruchomości kończyn. Zmętnienie rogówki i postępujące zmiany szkieletowe występowały pomimo leczenia.

Wyniki badania jednoznacznie wskazują na korzyści z wczesnego rozpoczęcia terapii enzymatycznej, która spowalnia lub zapobiega zmianom patologicznym charakterystycznym dla MPS VI. Wyniki wskazują na to, że im wcześniej jest rozpoczynana terapia, tym lepsza jest odpowiedź na leczenie. Wykazano, że terapia enzymatyczna stosowana u tak małych dzieci jest bezpieczna, poprawia parametry morfologiczne i kliniczne, wykazano także poprawę jakości życia.

Kolejne badanie *Furujo 2011* [18], przeprowadzone także na dwojgu rodzeństwa, które przyjmowało 1 mg/kg/tydzień rekombinowanej ludzkiej N-acetylogalaktozamino-4-sulfatazy (rhASB). Pierwsze z dzieci rozpoczęło terapię w wieku 5,6 lat, drugie natomiast w wieku 6 tygodni. Skuteczność terapii oceniono po co najmniej 36 miesiącach leczenia. Po tym czasie u młodszego z dzieci zaobserwowano znacznie mniejsze zaawansowanie objawów choroby takich jak na przykład: niski wzrost, postępujące zmiany w rysach twarzy, powiększenie wątroby i śledziony, zaburzenia słuchu czy zmętnienie rogówki. Zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie ruchomości ramion oraz zatrzymanie utraty słuchu, a funkcje serca zostały w większości zachowane.

Wyniki badania wskazują na to, że wczesne rozpoczęcie terapii enzymatycznej u małych dzieci jest bezpieczne i skuteczne w spowalnianiu progresji choroby lub zapobieganiu wystąpienia objawów, łącznie z deformacją kości. Wczesna diagnoza i leczenie, przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian są kluczowe w osiągnięciu optymalnego efektu zdrowotnego.

Podsumowanie oraz wnioski z badania ankietowego

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych stwierdzono pewne istotne zbieżności w przebiegu procesu chorobowego i naturalnej progresji w MPS IV A i MPS VI. Obie choroby postępują w sposób ciągły, wpływając na

pogorszenie parametrów ruchowych i oddechowych, z czasem powodując coraz większe upośledzenie fizyczne chorych. Eksperti kliniczni potwierdzili również podobieństwo wyników skuteczności leczenia MPS IV A i MPS VI w „krótkookresowych” badaniach klinicznych rozumianych jako zatrzymanie progresji choroby lub redukcja tempa tej progresji [26].

Eksperti kliniczni wyrazili przekonanie, że ze względu na powyższe podobieństwa przebiegu procesu chorobowego oraz podobieństwo wyników badań klinicznych, długoterminowe działanie elosulfazy alfa w MPS IV A (dla której nie ma wyników skuteczności w okresie przekraczającym 2 lata), będzie analogiczne względem długoterminowego działania galsulfazy w MPS VI (wyniki w 12 letnim okresie obserwacji, umożliwiające wnioskowanie dotyczące skuteczności leczenia w całym okresie życia chorego).

15.6. Macierz prawdopodobieństwa przejść dla chorych stosujących standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa oraz leczonych ELS

Tabela 45.

Macierz przejść dla pierwszego roku oraz dla kolejnych lat stosowania standardowego leczenia objawowego w naturalnym przebiegu choroby

[Redacted header row]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted header row]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: Opracowanie własne

[Redacted]							

Źródło: opracowanie własne

15.7. Prawdopodobieństwo wykonania poszczególnych operacji

Tabela 47.

Prawdopodobieństwo wykonania poszczególnych operacji w zależności od stanu chorego

Źródło: opracowanie własne na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych [14]

15.8. Badania diagnostyczne w ramach istniejących programów lekowych leczenia innych typów MPS

15.8.1. B.24. Leczenie choroby HURLER (MPS I)

Badania przy kwalifikacji:

- ⊗ stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności α -L-iduronidazy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;
- ⊗ ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem;
- ⊗ ocena miana przeciwciał przeciwko α -L-iduronidazie (nie jest badaniem obligatoryjnym);
- ⊗ morfologia krwi, z rozmazem;
- ⊗ próby wątrobowe: AlAT, AspAT;
- ⊗ stężenie fosfatazy alkalicznej;
- ⊗ stężenie witamin B12, E, D;
- ⊗ stężenie cholesterolu;
- ⊗ ocena równowagi kwasowo-zasadowej;
- ⊗ USG jamy brzusznej, z oceną wątroby i śledziony;
- ⊗ MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa;
- ⊗ RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa;
- ⊗ badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji;
- ⊗ pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
- ⊗ EKG;
- ⊗ USG układu sercowo-naczyniowego;
- ⊗ konsultacja laryngologiczna;
- ⊗ badanie audiometryczne;
- ⊗ konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów;
- ⊗ EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka;
- ⊗ konsultacja neurologiczna;
- ⊗ konsultacja kardiologiczna;
- ⊗ test 3/6 minutowego marszu.

15.8.2. B.25. Leczenie MPS II (HUNTER)

Badania przy kwalifikacji:

- ⊗ morfologia krwi z rozmazem;
- ⊗ układ krzepnięcia;
- ⊗ proteinogram;
- ⊗ gazometria;
- ⊗ AspAT, AlAT, CK, bilirubina;
- ⊗ cholesterol;

- ⊗ witamina D i K;
- ⊗ wydalanie mukopolisacharydów z moczem;
- ⊗ poziom przeciwciał przeciwko sulfatazie iduronianu (badanie nie jest obligatoryjne);
- ⊗ parametry życiowe;
- ⊗ pomiary antropometryczne;
- ⊗ EEG;
- ⊗ EKG;
- ⊗ echokardiografia;
- ⊗ RTG klatki piersiowej;
- ⊗ USG jamy brzusznej;
- ⊗ MRI OUN z uwzględnieniem odcinka szyjnego kręgosłupa;
- ⊗ RTG kręgosłupa;
- ⊗ diagnostyka zespołu cieśni nadgarstka (EMG);
- ⊗ badanie pulmonologiczne (wydolność oddechowa, spirometria);
- ⊗ badanie audiometryczne;
- ⊗ badanie ortopedyczne, z oceną ruchliwości stawów
- ⊗ badanie okulistyczne;
- ⊗ badanie psychologiczne z określeniem ilorazu inteligencji lub rozwoju psychoruchowego u młodszych dzieci;
- ⊗ badanie narządu ruchu oraz funkcji motorycznych;
- ⊗ test 3/6 minutowego marszu;
- ⊗ test SF36.

15.8.3. B.26. Leczenie MPS VI

Badania przy kwalifikacji:

- ⊗ stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności 4-sulfatazy N-acetylogalaktozaminy w leukocytach lub fibroblastach skóry, potwierdzone badaniem molekularnym;
- ⊗ ocena wydalania glikozaminoglikanów z moczem;
- ⊗ ocena miana przeciwciał przeciwko 4-sulfatazie N-acetylogalaktozaminy (nie jest badaniem obligatoryjnym);
- ⊗ morfologia krwi z rozmazem;
- ⊗ układ krzepnięcia;
- ⊗ proteinogram;

- ⊗ próby wątrobowe: AlAT, AspAT, CK, stężenie bilirubiny;
- ⊗ stężenie fosfatazy alkalicznej;
- ⊗ stężenie witamin D, K;
- ⊗ stężenie cholesterolu;
- ⊗ ocena równowagi kwasowo-zasadowej;
- ⊗ USG jamy brzusznej, z oceną wielkości wątroby i śledziony;
- ⊗ MRI OUN, z oceną odcinka szyjnego kręgosłupa;
- ⊗ RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa;
- ⊗ badanie psychologiczne, z oceną ilorazu inteligencji;
- ⊗ pomiar ciśnienia tętniczego krwi;
- ⊗ EKG;
- ⊗ USG układu sercowo-naczyniowego;
- ⊗ RTG klatki piersiowej;
- ⊗ konsultacja pulmonologiczna, z oceną spirometrii;
- ⊗ konsultacja laryngologiczna;
- ⊗ badanie audiometryczne;
- ⊗ badanie okulistyczne, z oceną oczu w lampie szczelinowej;
- ⊗ konsultacja ortopedyczna, z oceną ruchomości stawów;
- ⊗ EMG, do oceny występowania zespołu cieśni nadgarstka;
- ⊗ konsultacja neurologiczna;
- ⊗ konsultacja kardiologiczna;
- ⊗ test 3/6 minutowego marszu.

15.9. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Vimizim[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [57]. 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: jakiegokolwiek komparatora w zakresie technologii lekowych.

Objęcie refundacją elosulfazy alfa może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Vimizim[®] 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*.

15.10. Projekt Programu lekowego leczenia MPS IV A: Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu

Badania przy kwalifikacji:

- 1) stwierdzenie braku lub głębokiego niedoboru aktywności GALNS w leukocytach lub fibroblastach;
- 2) pomiary antropometryczne (wysokość ciała, masa ciała, długość siedzeniowa, obwód głowy);
- 3) morfologia krwi z rozmazem;
- 4) układ krzepnięcia;
- 5) AIAT, AspAT;
- 6) stężenie fosfatazy alkalicznej, CK;
- 7) stężenie witamin D, E;
- 8) stężenie cholesterolu;
- 9) USG jamy brzusznej;
- 10) MRI odcinka szyjnego kręgosłupa;
- 11) RTG kośćca, co najmniej RTG kręgosłupa;
- 12) RTG klatki piersiowej;
- 13) konsultacja pulmonologiczna, z oceną wyniku spirometrii;
- 14) konsultacja laryngologiczna z badaniem audiometrycznym;
- 15) badanie okulistyczne, z oceną przedniego odcinka oka w lampie szczelinowej;
- 16) konsultacja ortopedyczna;
- 17) konsultacja neurologiczna;
- 18) konsultacja kardiologiczna z USG układu sercowo-naczyniowego;
- 19) test 3/6 minutowego marszu (dotyczy pacjentów chodzących).

Monitorowanie leczenia:

Raz na 180 dni:

- 1) morfologia krwi z rozmazem;
- 2) układ krzepnięcia;
- 3) AIAT, AspAT;
- 4) stężenie fosfatazy alkalicznej, CK;
- 5) test 3/6 minutowego marszu (dotyczy pacjentów chodzących);
- 6) inne badania dodatkowe według lekarza prowadzącego.

Raz na 365 dni:

- 1) ocena miana przeciwciał przeciwko elosulfazie alfa (badanie obligatoryjne w przypadku braku efektywności dotychczasowej terapii);
 - 2) stężenie cholesterolu;
 - 3) stężenie witamin D, E;
 - 4) MRI odcinka szyjnego kręgosłupa (MRI w przypadku nieprawidłowości w poprzednim badaniu lub pojawienia się lub nasilenia objawów neurologicznych);
-

- 5) konsultacja laryngologiczna z badaniem audiometrycznym;
- 6) konsultacja neurologiczna;
- 7) konsultacja kardiologiczna z USG układu sercowo-naczyniowego (w przypadku nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym - konsultacja kardiologiczna – co 180 dni lub częściej);
- 8) pomiary antropometryczne (wysokość ciała, masa ciała, długość siedzeniowa, obwód głowy).

15.11. Wyniki badania ankietowego

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted header]	[Redacted header]	[Redacted header]	[Redacted header]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- | ■
- | ■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- | ■
- | ■

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

-
-

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

-
-

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]							
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	■		■		■		■
	■		■		■		■
	■		■		■		■
	■		■		■		■
	■		■		■		■

[Redacted text block]

[Redacted header]							
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	■		■		■		■
	■		■		■		■
	■		■		■		■
	■		■		■		■
	■		■		■		■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]							
[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	■		■		■		■
	■		■		■		■
	■		■		■		■
	■		■		■		■

--	--	--	--

[Redacted text]

[Redacted text]






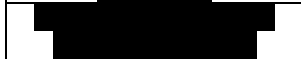




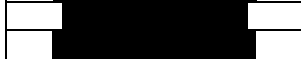
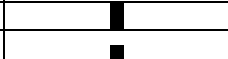
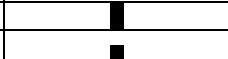
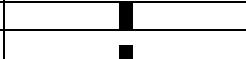
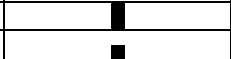





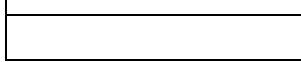
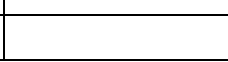
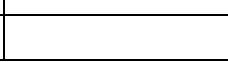
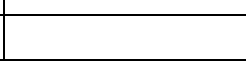
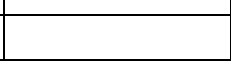
[Redacted text]

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

[Redacted text]

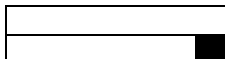
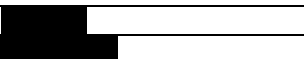




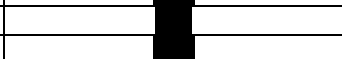
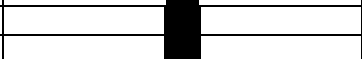





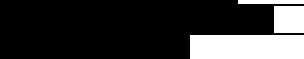










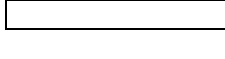
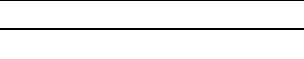
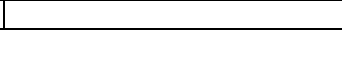
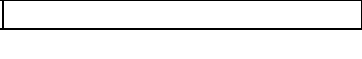
[Redacted text]

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



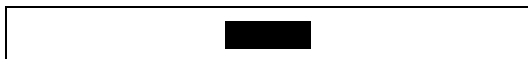
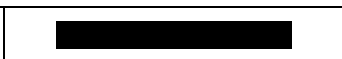















15.12. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 48.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 2.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.3.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d (brak szerszej populacji, w której można stosować ELS niż ta wyszczególniona w pierwotnym przeglądzie)
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊗ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 11.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 11.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.4.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 10.8.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 10.8.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.3.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.3
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.3., rozdział 11.4.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), ⊗ bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 14.	[REDACTED]	41
Tabela 15.	[REDACTED]	42
Tabela 16.	[REDACTED]	43
Tabela 17.	[REDACTED]	44
Tabela 18.	Prawdopodobieństwo wykonania poszczególnych operacji w zależności od stanu chorego.....	46
Tabela 19.	Prawdopodobieństwo komplikacji u chorego na MPS IV A związane z przeprowadzaniem poszczególnych operacji chirurgicznych.....	46
Tabela 20.	Spadek jakości życia w okresie rekonwalescencji (z czasem jej trwania) po interwencji chirurgicznej	47
Tabela 21.	Jakość życia chorych w zależności od stanu zdrowia	48
Tabela 22.	Ryzyko względne śmiertelności	49
Tabela 23.	Obniżka FVC i związane z nią ryzyko względne śmiertelności chorych stosujących standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa.....	50
Tabela 24.	Obniżka FVC i związane z nią ryzyko względne śmiertelności chorych stosujących ELS	50
Tabela 25.	Ryzyko względne śmiertelności kalkulowane w oparciu o zależność względem FVC	51
Tabela 26.	[REDACTED]	55
Tabela 27.	Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	55
Tabela 28.	Długookresowa odpowiedź chorych na leczenie ELS	57

Tabela 29. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu dla kosztów zdyskontowanych	58
Tabela 30. Inkrementalny koszt (PLN), LYG, QALY oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności	59
Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania ELS z standardowym leczeniem objawowym bez elosulfazy alfa	62
Tabela 32. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	64
Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ELS vs standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.....	66
Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ELS vs standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej.....	68
Tabela 35. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	71
Tabela 36. Wyniki analizy progowej dla porównania ELS vs standardowe leczenie objawowe bez elosulfazy alfa z wariantem z RSS i bez RSS	71
Tabela 37. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	81
Tabela 38. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionego badania oceniającego jakość życia chorych.....	85
Tabela 39. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	86

Tabela 40. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	87
Tabela 41. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia osób opiekujących się chorymi	89
Tabela 42. Klasyfikacja mobilności chorego i wpływu na opiekuna.....	91
Tabela 43. Klasyfikacja długości opieki nad chorym i spadku jakości życia opiekuna według stanu EDSS*	92
Tabela 44. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań związanych z wpływem FVC na śmiertelność.....	94
Tabela 45. Macierz przejść dla pierwszego roku oraz dla kolejnych lat stosowania standardowego leczenia objawowego w naturalnym przebiegu choroby	101
Tabela 46. Macierz przejść dla pierwszego roku i dla kolejnych lat stosowania ELS w zależności od stopnia odpowiedzi na leczenie.....	102
Tabela 47. Prawdopodobieństwo wykonania poszczególnych operacji w zależności od stanu chorego.....	104
Tabela 48. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	135

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa	41
--	-----------

-
- Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych82
- Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą88
-

18. Bibliografia

1. Acaster S., Perard R., Chauhan D., Lloyd A.J., *A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis*, BMC Health Services Research 2013, 13: 346
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 3. *BioMarin – Elosulfase Alfa for the treatment of Morquio A Cost Effectiveness Model*, June 2014, materiały dostarczone przez zamawiającego
 4. BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC., <http://www.bmrn.com/> (data dostępu 08.06.2014 r.)
 5. BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC., Sprawozdania okresowe: http://files.shareholder.com/downloads/ABEA-3W276N/3171255023x0x732834/2D156F07-3A24-4348-A005-AD5938DBE97A/BMRN_Form_10-K.pdf oraz <http://files.shareholder.com/downloads/ABEA-3W276N/3171255023x0xS1193125-14-179407/1048477/filing.pdf> (data dostępu 08.06.2014 r.)
 6. BIOMARIN, <http://investors.bmrn.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=825970> (data dostępu: 10.06.2014 r.)
 7. BIOMARIN, *Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IV A (Morquio A syndrome)*, Briefing document for the endocrinologic and metabolic drugs advisory committee, Listopad 2013
 8. BIOMARIN PHARMACEUTICAL INC., Periodic Reports: <http://files.shareholder.com/downloads/ABEA-3W276N/3334040044x0xS1193125-14-70025/1048477/filing.pdf> (accessed on 20.02.2015)
 9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vimizim®
 10. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 13.04.2015 r.)
-

-
11. Czaplinski A., Yen A.A., Appel S.H., *Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population*, Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2006, 77: 390-392
 12. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 13. Doan Q.V., Brashear A., Gillard P.J. i in., *Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity*, Physical medicine and rehabilitation 2012, 4: 4-10
 14. ██████████ i in., *Vimizim[®] (elosulfaza alfa) w leczeniu chorych na mukopolisacharydozę typu IV A (zespół Morquio A) – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
 15. EURODIS – European Organization for Rare Diseases, *Rare Diseases: understanding this Public Health Priority*, listopad 2004, (data dostępu: 27.11.2014 r.) http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf
 16. European Medicines Agency, *Summary of opinion (initial authorisation): Vimizim (elosulfase alfa)*, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002779/WC500161935.pdf (data dostępu 09.05.2014 r.)
 17. Flaherty K.R., Mumford J.A., Murray S. i in., *Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003, 168(5): 543-8
 18. Furujo M., Kubo T., Kosuga M., Okuyama T., *Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI*, Molecular Genetics and Metabolism 2011, 104: 597-602
 19. Genetics Home Reference, <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/mucopolysaccharidosis-type-iv> (data dostępu 20.06.2014 r.)
 20. Giugliani R., Lampe Ch., Guffon N. i in., *Natural History and Galsulfase Treatment in Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy Syndrome)—10-Year Follow-Up of Patients who Previously Participated in an MPS VI Survey Study*, American Journal of Medical Genetics 2014 (artykuł publikowany jedynie w Internecie)
 21. Główny Urząd Statystyczny, *Tablice trwania życia 2013*
 22. Haller C., Jones S. A., Harmatz P. i in., *Preliminary Findings Evaluating Safety and Efficacy of Recombinant Human N-Acetylgalactosamine-6-Sulfatase in Pediatric Patients*
-

-
- Less Than 5 Years of Age with Mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A Syndrome, MPS IV A)*, <http://www.ashg.org/2013meeting/abstracts/fulltext/f130121902.htm> (data dostępu: 21.05.2014 r.)
23. Hanson D., Winterbauer R.H., Kirtland S.H., Wu R., *Changes in pulmonary function test results after 1 year of therapy as predictors of survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*, Chest 1995, 108(2): 305-10
 24. Harmatz P., Yu ZF., Giugliani R., i in., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase*, J Inherit Metab Dis 2010, 33:51–60
 25. Harmatz P., Mengel K.E., Giugliani R. i in., *The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects*, Molecular Genetics and Metabolism 2013, 109: 54-61
 26. Hendriksz C. J., Burton B., Fleming T. R. i in., *Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A): a phase 3 randomised placebo-controlled study*, Journal of Inherited Metabolic Diseases 2014
http://download.springer.com/static/pdf/26/art%253A10.1007%252Fs10545-014-9715-6.pdf?auth66=1400768355_527ae05f7aa7f5ef82aad8c1e693c2d3&ext=.pdf (data dostępu: 20.05.2014 r.)
 27. Hendriksz C.J., Harmatz P., *Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IV A*, Molecular Genetics and Metabolism 2013, 110:s. 54-64
 28. Hendriksz Ch.J., Lavery Ch., Coker M. i in., *Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9: 32
 29. Hu L., Sekine M., Gaina A. i in., *Nested case-control study on associations between lung function, smoking and mortality in Japanese population*, Environmental Health and Preventive Medicine 2007, 12(6):265-71
 30. Hughes D., Tunnage B., Yeo S., *Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding?*, Q J Med. 2005; 98 :829–836
 31. Informator o umowach NFZ na rok 2015
-

-
32. Lammers AE., Hislop AA., Flynn Y., i in., *The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age*, Arch Dis Child 2008, 93(6): 464-468.
 33. Lampe Ch., Jain M., Olaye A., *Relationship between Patient-Reported Outcomes and Clinical Outcomes in Patients with Morquio A Syndrome*, skrypt w przygotowaniu
 34. Leadley R.M., Lang S., Misso K. i in., *A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases*, Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9: 173
 35. Łanda K., Pricing, *Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, strony 244-258
 36. Lange P., Nyboe J., Appleyard M. i in., *Spirometric findings and mortality in never-smokers*, Journal of Clinical Epidemiology 1990, 9: 867-873
 37. Lavery C., Hendriksz C., *Mortality in Patients with Morquio Syndrome A*, JIMD Reports 2014 (artykuł publikowany jedynie w Internecie)
 38. Li M., Yin J., So HK., i in., *Standard Reference for the Six-Minute-Walk Test in Healthy Children Aged 7 to 16 Years*, Am J Resp Crit Care Med 2007, 176: 174-180
 39. Lopez-Bastida J., Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J., *Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain* Neurology 2006, 26:67(12)
 40. McGill J. i in., *Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study*, Clin Genet 2010 ;77(5):492-8
 41. Muenzer j., Beck m., Eng c.m., i in., *Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of hunter syndrome. Genetics in Medicine 2011, 13(2): 95-101*, National MPS Society. A guide to understanding MPS IV: http://www.mpssociety.org/wp-content/uploads/2011/07/booklet_MPS_IV_v6.pdf (Data dostępu: luty 2015)
 42. Montano A.M., Tomatsu S., Gottesman G.S.i in., *International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease*, Journal of Inherited Metabolic Disease 2007, 30(2): 165-74
 43. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Single Technology Appraisal, Fingolimod for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Adults*, Czerwiec 2011
-

-
44. Neas L.M., Schwartz J., *Pulmonary Function Levels as Predictors of Mortality in a National Sample of US Adults*, American Journal of Epidemiology 1998, 147: 1011-1018
 45. NORD – National Organization for Rare Disorders, <https://www.rarediseases.org/about> (data dostępu: 26.03.2014 r.)
 46. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 roku
 47. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012; Monitor Polski, Warszawa, dnia 5 listopada 2014 r.
 48. Quanjer Ph H., *Lung Volumes and Forced Ventilatory Flows. Report Working Party. Standardization of Lung Function Tests. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society*, Eur Respir J 1993, Suppl. 16: 5–40
 49. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625> (data dostępu: 12.12.2014 r.)
 50. Schmidt S.L., Nambiar A.M., Tayob N., *Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema*, European Respiratory Journal 2011(1): 176-83
 51. Simeon C.P., Armadans L., Fonllosa V. I in., *Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis*, Annals of the Rheumatic Diseases 1997, 56: 723-728
 52. Solanki G.A., Martin K.W., *Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IV A (Morquio-Brailsford of Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management*, Journal of Inherited Metabolic Diseases 2013, 36:s. 339-355
-

-
53. Sullivan P.W., Slejko J.F., Sculpher M.J., Ghushchyan V., *Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom*, Medical Decision Making 2011, 31(6): 800-804
 54. Stowarzyszenie Chorych na (MPS) Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie, Informacja o MPS IV A pozyskana od Prezesa Zarządu Stowarzyszenia, p. Teresy Matulki, Głusków 20.06.2014
 55. Tomatsu S., Montaño A.M., Oikawa H. i in., *Mucopolysaccharidosis Type IV A (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment: A Special Review*, Current Pharmaceutical Biotechnology 2011, 12: 931-945
 56. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. i in., *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*, Annals of the Rheumatic Diseases 2010, 69: 1809-1815
 57. 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 z poz. zm.)
 58. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 59. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 60. Wittenberg E., Prosser L.A., *Disutility of Illness for Caregivers and Families: A Systematic Review of the Literature*, PharmacoEconomics 2013, 31: 489-500
 61. Wood J., Sames L., Moore A., *Multifaceted roles of ultra-rare and rare disease patients/parents in drug discovery*, Drug Discovery Today 2013, Volume 18: 21-22
 62. Zarządzenie Prezesa NFZ 21/2015/DGL z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
 63. Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
-

-
64. Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ prezesa narodowego funduszu zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-