

# **Carbaglu® (kwas kargluminowy) w leczeniu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy**

**Analiza ekonomiczna**

---



Warszawa  
listopad 2015

**Autorzy raportu:**

- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDACTED]: główny autor, wyszukiwanie danych, edycja dokumentu, adaptacja modelu.
- [REDACTED]: kierownictwo prac, wyszukiwanie danych, edycja dokumentu, kontrola poprawności danych.
- [REDACTED]: konsultacje merytoryczne.

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 633 30 02

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

ORPHAN EUROPE

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

Recordati Polska sp. z o.o.  
16 Królewska Street, 00-103 Warsaw, POLAND  
TEL. (00) 48 22 206 84 50 - FAX (00) 48 22 206 84 51

[REDACTED]

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności kosztowej kwasu kargluminowego (Carbaglu®) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Efektywność kosztową kwasu kargluminowego porównywano z efektywnością kosztową opieki standardowej obejmującej farmakoterapię wymiataczami azotu/wolnych rodników i hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby.

### Metody

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o adaptowany model przygotowany przez firmę *Orphan Europe*. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz danych demograficznych dotyczących ludności Polski. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Ze względu na przewlekły charakter choroby, w analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji. W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, a także koszty powikłań NAGSD. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano wartości kontraktów NFZ. Schematy postępowania klinicznego (zużycie zasobów) oparto na opinii eksperta i opisach przypadków choroby uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Model przygotowano w postaci arkusza Excel.

### Wyniki i wnioski

Analiza oceniająca efektywność kosztową leczenia NAGSD kwasem kargluminowym w porównaniu do leczenia wymiataczami azotu/wolnych rodników wykazała, że zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, leczenie kwasem kargluminowym jest droższe, ale wiąże się równocześnie ze znacznym przyrostem QALY (tj. 23,1). Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na poziomie [REDACTED] dla perspektywy NFZ oraz [REDACTED] dla perspektywy wspólnej w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości nie zmieniła wniosków analizy podstawowej niezależnie od przyjętych założeń.

Podczas interpretacji tych wyników należy jednak mieć na uwadze, że obowiązujący próg efektywności kosztowej (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 119 577 PLN) nie powinien stanowić podstawowego kryterium oceny efektywności kosztowej wnioskowanego leku stosowanego w ultraradkiej chorobie, jaką jest pierwotny niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej.

## Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>3</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>4</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Wstęp</b> .....	<b>7</b>
1.1 Cel analizy.....	7
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku.....	8
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	10
<b>2 Metodyka</b> .....	<b>11</b>
2.1 Populacja.....	11
2.2 Komparatory.....	11
2.3 Perspektywa analizy.....	11
2.4 Opis modelu .....	11
2.4.1 Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia.....	12
2.5 Dane kosztowe.....	14
2.5.1 Koszt substancji czynnych.....	14
2.5.1.1 Kwas kargluminowy.....	14
2.5.1.2 Wymiatacze azotu/wolnych rodników .....	16
2.5.1.2.1 Benzoesan sodu.....	16
2.5.1.2.2 Fenylomaślan sodu.....	17
2.5.1.2.3 L-arginina.....	18
2.5.2 Koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń.....	18
2.5.3 Koszt monitorowania.....	20
2.6 Horyzont analizy.....	21
2.7 Dyskontowanie .....	22
2.8 Analiza wrażliwości .....	22
2.9 Analiza progowa.....	25
<b>3 Wyniki</b> .....	<b>26</b>

---

3.1 Analiza podstawowa.....	26
3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	29
<b>4 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia.....</b>	<b>42</b>
<b>Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ. ....</b>	<b>44</b>
<b>Aneks 2. Strategia przeglądu badań ekonomicznych .....</b>	<b>46</b>
<b>Aneks 3. Diagram selekcji badań ekonomicznych.....</b>	<b>47</b>
<b>Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....</b>	<b>48</b>
<b>Aneks 5. Selekcja badań dotyczących użyteczności .....</b>	<b>49</b>
<b>Aneks 6. Oszacowanie średniej masy ciała oraz powierzchni ciała w zależności od wieku.....</b>	<b>50</b>
<b>Aneks 7. Oszacowanie kosztu hospitalizacji na potrzeby analizy wrażliwości.....</b>	<b>51</b>
<b>Aneks 8. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych .....</b>	<b>55</b>
<b>Spis tabel.....</b>	<b>57</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>58</b>

## Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EQ-5D	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
FDA	Food and Drug Administration
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
mc	Masa ciała
NAGS	Syntaza N-acetyloglutaminianowa (ang. <i>N-acetylglutamate synthase</i> )
NAGSD	Niedobór syntazy N-acetyloglutaminianowej (ang. <i>N-acetylglutamate synthase deficiency</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
WTP	Skłonność do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i> )
QALYs	Lata życia skorygowane o jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years</i> )

## 1 Wstęp

### 1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej kwasu kargluminowego (Carbaglu®) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Efektywność kosztową kwasu kargluminowego porównywano z efektywnością kosztową opieki standardowej obejmującej farmakoterapię wymiataczami azotu/ wolnych rodników i hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby. W analizowanym wskazaniu nie są obecnie refundowane żadne preparaty.

Problem decyzyjny, zdefiniowany w schemacie PICO\* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P):	pacjenci z hiperamonemią spowodowaną pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej.
Rodzaj interwencji (I):	kwas kargluminowy (Carbaglu®).
Komparator (C):	opieka standardowa (wymiatacze azotu/ wolnych rodników + hospitalizacja z powodu zaostrzeń)
Wyniki (O):	koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego, konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALYs), efektywność kosztów: inkrementalny koszt uzyskania QALY (ICUR).

\* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

## 1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach: Medline, EMBASE, The Cochrane Library, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano publikacji spełniających predefiniowane kryteria.

Do dnia 13.10.2014 roku, w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa kwasu kargluminowego:

- 20 prac dotyczących zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD), które dotyczyły 21 przypadków;
- 1 pracę dotyczącą zastosowania kwasu kargluminowego w pierwotnym niedoborze syntazy N-acetyloglutaminianowej (NAGSD) stanowiącą retrospektywną serię przypadków, obejmującą opisy 23 pacjentów (Guffon 2011).

Poniższa tabela stanowi podsumowanie wyników zidentyfikowanych prac.

Tabela 2. Podsumowanie wyników analizy.

Przypadek nr	Wiek w momencie diagnozy	Odpowiedź na Carbaglu	Czas do normalizacji p. amoniaku	Rozwój	Zgon
1	8 dni	tak – lek skuteczny	24 h	b.d.	tak (po dyskontynuacji Carbaglu)
2	5 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
3	7 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
4	38 lat	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	nie
5	6 miesięcy	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
6	po urodzeniu	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
7	40 lat	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	nie
8	4 dni	tak – lek skuteczny	2 h od podania 2. dawki	b.d.	nie
9	3 miesiące	tak – lek skuteczny	8 h	b.d.	nie
10	po urodzeniu	tak – lek skuteczny	3 h od podania 1. dawki i 8 h od podania 2 dawki	b.d.	nie



11	4 tygodnie	tak – lek skuteczny	po 3-dniowym leczeniu	b.d.	nie
12	9 lat	tak – lek skuteczny	po 3-dniowym leczeniu	b.d.	nie
13	12 lat	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	nie
14	4 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	opóźniony	nie
15	po urodzeniu	tak – lek skuteczny	b.d.	opóźniony	nie
16	4 lata	tak – lek skuteczny	b.d.	opóźniony	nie
17	12 lat i 11 miesięcy	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	nie
18	4 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
19	20 lat	tak – lek skuteczny	szybki spadek	b.d.	nie
20	3-4 dni	tak – lek skuteczny	b.d.	w normie	nie
21	36 godzin	tak – lek skuteczny	b.d.	b.d.	tak (w wieku 9,5 lat)

Należy mieć na uwadze, że opóźniony rozwój wynikał z późnej diagnozy i, co za tym idzie, późnego wdrożenia skutecznej terapii Carbaglu. Zgony dwojga pacjentów również były niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W zidentyfikowanym badaniu retrospektywnym, przed zastosowaniem kwasu kargluminowego 70% pacjentów stosowało dietę ograniczającą spożycie protein. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej 84% pacjentów było na diecie dopuszczającej wolne spożycie protein, co z czasem prowadziło do poprawy wzrostu. W momencie rozpoczęcia leczenia 7 na 10 pacjentów miało zmieniony rozwój neurologiczny, jednak podczas okresu obserwacji 5 spośród tych 7 pacjentów miało wyniki badań kognitywnych i neurologicznych mieszczące się w normie. Wyjściowo, 4/7 pacjentów było opóźnionych psychomotorycznie. Poprawa funkcji psychomotorycznych nastąpiła u 2 pacjentów. W przypadku żadnego z pacjentów o normalnym statusie neurologicznym/psychomotorycznym nie wystąpiło pogorszenie od czasu wprowadzenia terapii kwasem kargluminowym. W przypadku dwojga pacjentów leczonych nadzwyczaj niskimi dawkami kwasu kargluminowego wystąpił zgon (niewydolność wieloorganowa z encefalopatią i ciężkim epizodem hiperamonemii), w obu przypadkach nie był on związany z kwasem kargluminowym.

Ze względu na ultrazadki charakter analizowanego wskazania, liczba dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo kwasu kargluminowego jest ograniczona – nie zidentyfikowano żadnego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego oceniającego tę substancję. Mimo to dostępne dowody zidentyfikowane w postaci opisów przypadków wskazują na niekwestionowaną skuteczność kwasu kargluminowego w przypadku niedoboru NAGS. Podanie leku prowadzi do szybkiej normalizacji poziomu amoniaku, w wielu przypadkach umożliwia wprowadzenie

normalnej lub bardziej liberalnej diety, a także zaprzestanie podawania innych leków. Tolerancja leku i profil bezpieczeństwa są korzystne – skutki uboczne obserwowano w jednym opisie przypadku (pierwsze zastosowanie Carbaglu) po podaniu dużej dawki leki i ustąpiły po jej zmniejszeniu.<sup>1</sup>

### **1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych**

W wyniku systematycznego przeglądu bazy danych Embase/Medline nie zidentyfikowano żadnej opublikowanej analizy ekonomicznej, w której oceniano by koszty i efekty zdrowotne stosowania kwasu kargluminowego w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej, jak również w leczeniu wszystkich chorób ujętych w zakresie wskazań rejestracyjnych wnioskowanego leku (populacja szersza od wskazanej we wniosku). Strategię przeglądu oraz selekcję badań przedstawiono w aneksie 2 i 3.

## 2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące struktury modelu, zakres uwzględnionych informacji, źródła parametrów oraz przyjęte wartości parametrów dotyczących efektów zdrowotnych i kosztów (w analizie podstawowej i analizie wrażliwości).

### 2.1 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z hiperamonemią spowodowaną niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. W analizie uwzględniono chorych z wczesną postacią NAGSD (kliniczna manifestacja choroby podczas okresu noworodkowego), która według dostępnych opisów przypadków występuje najczęściej.<sup>1,9</sup>

### 2.2 Komparatory

W analizowanym wskazaniu nie są obecnie refundowane żadne leki, w związku z czym w analizie ekonomicznej jako komparatory wybrano preparaty wymienione w wytycznych klinicznych, które równocześnie były stosowane w opisanych i opublikowanych przypadkach leczenia NAGSD (schemat leczenia przed dopuszczeniem kwasu kargluminowego do obrotu), tj. wymiatacze azotu/wolnych rodników (benzoesan sodu, fenylomaślan sodu i l-arginina).

### 2.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

### 2.4 Opis modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu dotyczącego leczenia hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Ze względu na ultraradki charakter analizowanego wskazania, liczba danych dotyczących skuteczności leczenia kwasem kargluminowym, jak również uwzględnionymi w analizie komparatorami, jest bardzo ograniczona. Nie mniej jednak,

w analizie, na tyle na ile było to możliwe, starano się odzwierciedlić typową prezentację NAGSD. Schematy postępowania klinicznego (zużycie zasobów) oparto na opinii eksperta i opisach przypadków choroby uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Założenia przyjęte w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Założenia przyjęte w modelu.

Założenie	Źródło
opieka standardowa (wymiatacze azotu/ wolnych rodników + hospitalizacja z powodu zaostrzeń choroby)	
100% pacjentów stosuje wymiatacze azotu/ wolne rodniki w monoterapii	opinia eksperta (założenie konserwatywne, ze względu na fakt iż w opisach przypadków leczenia NAGSD przedstawiano również dwulekowe schematy terapii)
oczekiwana długość życia 69% noworodków wynosi 1 miesiąc	założenie poparte opisami przypadków leczenia NAGSD
oczekiwana długość życia pozostałego odsetka chorych (31%) wynosi 20 lat	
w trakcie roku występują około 4 zaostrzenia wymagające hospitalizacji	opinia eksperta
pojedyncza hospitalizacja trwa około 2 tygodnie	
w trakcie każdej hospitalizacji wymagane jest żywienie dojelitowe	
leczenie kwasem kargluminowym	
podanie leku prowadzi do szybkiej normalizacji poziomu amoniaku, w związku z czym nie odnotowuje się zaostrzeń wymagających hospitalizacji	założenie poparte opisami przypadków leczenia NAGSD
oczekiwana długość życia pacjenta z NAGSD wynosi tyle samo co dla całej populacji	na podstawie obserwacji prowadzonych od momentu dopuszczenia leku do obrotu (lek dostępny jednak na tyle krótko, że żaden z pacjentów nie mógł być leczony przez taki długi okres)

#### 2.4.1 Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia

W wyniku systematycznego przeglądu bazy danych Embase nie zidentyfikowano wartości użyteczności przypisanych hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Strategię przeglądu oraz selekcję badań przedstawiono w aneksie 4 i 5.

Na potrzeby analizy ekonomicznej konieczne jest zidentyfikowanie wartości użyteczności przypisanej NAGSD, w związku z czym przeprowadzono kolejne przeszukiwanie bazy danych Embase (tym razem już nie o charakterze przeglądu systematycznego) w celu identyfikacji wartości użyteczności związanych z upośledzeniem umysłowym. Słuszność takiego podejścia uzasadniona jest tym, że hiperamonemia w swoim przebiegu może powodować nieodwracalne zmiany dla

rozwijającego się mózgu obejmujące: zaburzenia postawy, zaburzenia funkcji poznawczych, napady padaczkowe i porażenie mózgowie.<sup>2</sup>

Wartości użyteczności dla upośledzenia umysłowego przyjęto na podstawie brytyjskich norm populacyjnych opublikowanych w badaniu Sullivan 2011.<sup>3,\*</sup> W opinii eksperta, wczesna postać NAGSD (tj. kliniczna manifestacja choroby podczas okresu noworodkowego) przyczynia się do wystąpienia zaburzeń neurologicznych u wszystkich pacjentów dotkniętych tą chorobą i stosujących leczenie wymiataczami azotu/wolnych rodników. Ze względu na specyfikę tych zaburzeń neurologicznych w hiperamonemii, chorym przypisano wartość użyteczności zarezerwowaną dla osób z nieokreślonym upośledzeniem umysłowym (ICD-9 319). Odmienne jest w przypadku pacjentów stosujących leczenie kwasem kargluminowym, u których stosowana terapia zapewnia skuteczną kontrolę parametrów metabolicznych, co zapobiega w następstwie wystąpieniu komplikacji neurologicznych.<sup>9</sup> Z tego względu uznano, że dla subpopulacji tej brak jest czynników mogących przyczynić się do spadku użyteczności i dlatego chorym leczonym Carbaglu® przypisano wartości użyteczności właściwe dla osób w pełnym zdrowiu. Wartość użyteczności w pełnym zdrowiu przyjęto na podstawie norm populacyjnych opublikowanych w badaniu Golicki 2010,<sup>4</sup> które przeprowadzono w 8 ośrodkach medycznych w Polsce przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Wszystkie wykorzystywane w analizie wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w skali EQ-5D.

Wiek (lata)	Chorzy leczeni Carbaglu® (wartość użyteczności przypisana osobom w pełnym zdrowiu)	Chorzy leczeni wymiataczami sodu/wolnych rodników (wartość użyteczności przypisana osobom z nieokreślonym upośledzeniem umysłowym)		
		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości 5% CI	Analiza wrażliwości 95% CI
18-24	0,941	0,524	0,376	0,672
25-34	0,939			
35-44	0,929			
45-54	0,900			
55-64	0,894			
≥65	0,798			

\* przyjęto wartość opublikowaną w brytyjskich normach populacyjnych ze względu na brak tak kompleksowych danych dla polskiej populacji.

## 2.5 Dane kosztowe

### 2.5.1 Koszt substancji czynnych\*

#### 2.5.1.1 Kwas kargluminowy

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie kwasu kargluminowego zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, tj. w hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Z uwagi na fakt, że obecnie nie jest refundowany żaden lek o zbliżonym mechanizmie działania, jak również żaden w analizowanym wskazaniu, zasadne jest stworzenie odrębnej grupy limitowej.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Carbaglu®:

- 200 mg x 5 tabletek,
- 200 mg x 60 tabletek.

W tabeli poniżej przedstawiono deklarowane ceny produktu Carbaglu® w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Założono, zgodnie z wnioskiem, utworzenie odrębnej grupy limitowej dla kwasu kargluminowego.

Dla wnioskowanych cen zbytu netto ani ceny hurtowe, ani detaliczne nie zależą od tego, które opakowanie będzie podstawą limitu. Wybór podstawy limitu przekłada się natomiast na limit finansowania i koszty płatnika publicznego (wynika to z faktu nieproporcjonalnego przeliczania cen hurtowych na detaliczne). Dla zaproponowanych cen zbytu netto, stosunek cen hurtowych do liczby DDD jest przy zaokrągleniu do jednego grosza taki sam dla wszystkich opakowań. Przy uwzględnieniu ceny hurtowej przypadającej na jedną DDD z dokładnością do dziesiątych części grosza, tańszym opakowaniem jest opakowanie 60 tabl. a 200 mg (wynika to z zaokrągleń do pełnych groszy urzędowych cen zbytu i cen hurtowych, które – jako ceny – powinny być zdefiniowane jako wielokrotność groszy). Mając jednak na uwadze brak prognoz dotyczących udziału poszczególnych preparatów w rynku sprzedaży, nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie podstawy limitu, zgodnej z art. 15 pkt 4 Ustawy o refundacji („Podstawę limitu w danej grupie limitowej leków stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego, liczonego według DDD”)<sup>5</sup>. W związku z powyższym, w celu rozstrzygnięcia, które z opakowań ma stanowić podstawę limitu, w analizie zastosowano podejście konserwatywne, polegające na doprowadzeniu do największych oszacowanych kosztów z perspektywy NFZ (podobną strategię przyjęła AOTM w Analizie Weryfikacyjnej produktu leczniczego Ranexa®)<sup>6</sup>. Kryterium to spełnione jest przez preparat Carbaglu® 200mg x 5 tabletek i to ten

---

\* Ze względu na fakt, że dawkowanie każdej z analizowanych substancji uzależnione jest od masy ciała lub powierzchni ciała, w aneksie 6 do niniejszej analizy przedstawiono oszacowanie tych parametrów.

preparat został wybrany na podstawie limitu. Wybór drugiego preparatu nie zmieniałby ceny detalicznej, natomiast zmniejszyłby dopłaty NFZ, co jest równoznaczne ze zwiększeniem dopłat pacjenta.

Z uwagi na charakter choroby, terapia kwasem kargluminowym musi być stosowana dłużej niż przez 30 dni. Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. (Dz.U. z 15 września 2014 r., poz. 1220), minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2015 roku ustalono w wysokości 1 750 PLN.<sup>7</sup> Przyjmując odpłatność pacjenta na poziomie 30% oszacowano miesięczne koszty pacjenta dla każdej prezentacji odrębnie. W każdym przypadku kwota ta przekraczała 5% minimalnego wynagrodzenia. Należy więc uznać, że kwas kargluminowy spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej i taką odpłatność założono w niniejszej analizie. Oszacowanie cen i odpłatności przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Carbaglu®.

Kategoria	Carbaglu® 200 mg 5 tabl.	Carbaglu® 200 mg 60 tabl.
Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████	██████
Urzędowa cena zbytu (PLN)	██████	██████
Cena hurtowa brutto (PLN)	██████	██████
Cena detaliczna (PLN)	██████	██████
Wysokość limitu finansowania (PLN)	██████	██████
Odpłatność (%)	██████	██████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	███	███
Koszt mg substancji z perspektywy NFZ (PLN)	██████	██████
Koszt mg substancji z perspektywy łącznej (PLN)	██████	██████

Zgodnie z przedstawionym w ChPL schematem leczenia: *terapię kwasem kargluminowym można rozpocząć już od pierwszego dnia życia; początkowa dawka dobową powinna wynosić 100 mg/kg mc., w razie potrzeby do 250 mg/kg mc.; przy przewlekłym stosowaniu leku dawki dobowe wynoszą natomiast od 10 mg/kg mc. do 100 mg/kg mc.*<sup>8</sup> Okres przyjmowania początkowej dawki dobowej oszacowano w modelu na 3 dni. Założenie takie przyjęto na podstawie opublikowanych opisów przypadków leczenia NAGSD, z treści których wynika, że normalizację stężenia amoniaku w osoczu osiąga się w ciągu 72 h od momentu rozpoczęcia leczenia kwasem kargluminowym.<sup>9</sup> Schemat dawkowania wnioskowanego leku rozważano w 3 wariantach – patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Schemat dawkowania kwasu kargluminowego.

Wariant	Schemat dawkowania	
	Początkowa faza leczenia (72h)	Leczenie przewlekłe
podstawowy	100 mg/kg mc./dobę (standardowa dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®)	24 mg/kg mc./dobę (średnia dawka wyznaczona dla 5-osobowej populacji pacjentów z NAGSD leczonych w Wielkiej Brytanii)
minimalny		10 mg/kg mc./dobę (minimalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®, jak również dawka, jaką przyjmuje pacjent z NAGSD leczony w Szkocji)
maksymalny		100 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®)

### 2.5.1.2 Wymiatacze azotu/wolnych rodników

Na potrzeby analizy do grupy wymiataczy azotu/wolnych rodników zaliczono 3 preparaty, tj. benzoosan sodu, fenylomaślan sodu i l-argininę. Takiego wyboru dokonano w oparciu o wytyczne kliniczne, jak również opis przypadków leczenia NAGSD. Preferencje wyboru leku spośród powyższych preparatów oszacowano na podstawie opinii eksperta. Oszacowaną częstość stosowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Preferencje wyboru leków spośród wymiataczy azotu/wolnych rodników.

Preparat	Preferencje (tj. częstość z jaką preparat jest stosowany) [%]	źródło
benzoosan sodu	45	opinia eksperta
fenylomaślan sodu	10	
l-arginina	45	

#### 2.5.1.2.1 Benzoosan sodu

Benzoosan sodu (E211),  $C_6H_5COONa$  to organiczny związek chemiczny, sól sodowa kwasu benzoowego. Substancja jest powszechnie stosowana jako konserwant spożywczy. Nie zidentyfikowano preparatu leczniczego zawierającego benzoosan sodu dostępnego na polskim rynku. W drodze przeszukiwania bazy aptek odnaleziono jednak aptekę posiadającą w sprzedaży benzoosan sodu i na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano cennik obowiązujący w tej aptece. Dane zestawiono w tabeli poniżej.



Tabela 8. Koszt benzoesu sodu.

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent	Cena 100%*	Odpłatność po refundacji
-	proszek zawierający 80 mg benzoesu sodu (tzw. proszek niedzielny)	-	8,40 PLN	nierefundowany

\* dane udostępnione przez aptekę Zdrowe Ceny, Niepołomice.

Schemat dawkowania benzoesu sodu przyjęto w oparciu o treść opublikowanych opisów przypadków leczenia NAGSD. Na potrzeby analizy rozważono 3 scenariusze:

- scenariusz podstawowy – 350 mg/kg/dzień – średnia dawka;
- 500 mg/kg/dzień – maksymalna dawka (publikacja Hinnie 1997);<sup>10</sup>
- 200 mg/kg/dzień – minimalna dawka (publikacja Kiykim 2014).<sup>11</sup>

#### 2.5.1.2.2 Fenylomaślan sodu

Na stronie Ministerstwa Zdrowia zidentyfikowano jeden preparat fenylomaślanu sodu, tj. Ammonaps® firmy Swedish Orphan. W drodze przeszukiwania aptek internetowych nie odnaleziono aptek dysponujących tym lekiem, w związku z czym koszt preparatu przyjęto zgodnie z cennikiem przedstawionym w serwisie Goldpharma (tj. serwisie reprezentującym sieć europejskich aptek). Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Koszt fenylomaślanu sodu.

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent	Cena 100%*	Odpłatność po refundacji
Ammonaps	500 mg x 250 tabletek	Swedish Orphan	1521,28 € (6524,01 PLN) <sup>†</sup>	preparat nierefundowany

\* dane z serwisu depozytowego Goldpharma: <http://www.pharmaenergy.tk/>; <sup>†</sup> oszacowanie na podstawie kursu NBP z dnia 14.01.15.

Schemat dawkowania fenylomaślanu sodu przyjęto na podstawie ChPL preparatu Ammonaps®.<sup>12</sup> Na potrzeby analizy rozważono 3 scenariusze:

- scenariusz podstawowy – 525 mg/kg/dzień (mc < 20 kg) i 11,45 g/m<sup>2</sup>/dzień (mc > 20 kg) – średnia dawka;
- 600 mg/kg/dzień (mc < 20 kg) i 13,0 g/m<sup>2</sup>/dzień (mc > 20 kg) – maksymalna dawka;
- 450 mg/kg/dzień (mc < 20 kg) i 9,9 g/m<sup>2</sup>/dzień (mc > 20 kg) – minimalna dawka.

### 2.5.1.2.3 L-arginina

W Polsce w Bazie Leków Medycyny Praktycznej zidentyfikowano dwa preparaty chlorowodoru L-argininy.<sup>13</sup> Dane zestawiono w poniższej tabeli. Na stronie Ministerstwa Zdrowia w wykazie leków dostępnych w Polsce nie zidentyfikowano żadnego preparatu L-argininy.

Ponadto, w drodze przeszukiwania aptek internetowych zidentyfikowano liczne suplementy diety zawierające L-argininę, takie jak: L-Arginina, kapsułki, 50 szt., Activlab Arginine 3, kapsułki, 128 szt., Xarine suplement diety – proszek do sporządzania roztworu.

Preparaty L-argininy dostępne w Polsce nie są refundowane.

Tabela 10. Koszt l-argininy.

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent	Cena 100%*	Odpłatność po refundacji
Medargin	proszek do sporz. roztworu 1 op. zawiera 181,2 g chlorowodoru L-argininy co odpowiada 150 g L-argininy 181,2 g [1 pojemnik]	Curtis Healthcare	21,88 PLN	Suplement diety; nierefundowany
Medargin	proszek do sporz. roztworu 1 saszetka zawiera 2,416 g chlorowodoru L-argininy, co odpowiada 2 g L-argininy 30 saszetek	Curtis Healthcare	45,90 PLN	Suplement diety; nierefundowany

\* dane z apteki internetowej: <http://www.aptekabelwederska.pl>.

Schemat dawkowania l-argininy przyjęto w oparciu o treść opublikowanych opisów przypadków leczenia NAGSD. Na potrzeby analizy rozważono 3 scenariusze:

- scenariusz podstawowy – 150 mg/kg/dzień – średnia dawka;
- 250 mg/kg/dzień – maksymalna dawka (publikacja Gessler 2010);<sup>14</sup>
- 50 mg/kg/dzień – minimalna dawka (publikacja Hinnie 1997).<sup>10</sup>

### 2.5.2 Koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń

Na podstawie publikacji Guffon 2011 (retrospektywna seria przypadków, obejmująca opis leczenia kwasem kargluminowym 23 pacjentów z NAGSD) w analizie założono, że w trakcie leczenia preparatem Carbaglu® nie dochodzi do wystąpienia jakichkolwiek zaostrzeń wymagających hospitalizacji.<sup>15</sup> Przeciwnie jest natomiast w przypadku leczenia wymiataczami azotu/wolnych rodników, w trakcie którego zawsze dochodzi do zaostrzeń, na co wskazuje zarówno opinia eksperta, jak i treść opublikowanych opisów przypadków leczenia NAGSD (Gessler 2010, Hinnie 1997).

Na potrzeby modelu przyjęto, że oczekiwana długość życia 69% noworodków leczonych wymiataczami azotu/wolnych rodników wynosi 1 miesiąc. Założono, że w tak ostrych stanach choroby, tj. stanach zagrożenia życia, noworodek wymaga intensywnej terapii, realizowanej w ramach grupy JGP N22. Wycenę punktową świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 1).<sup>16</sup> Koszt hospitalizacji oszacowano na 23 400,00 PLN – patrz tabela poniżej.

Tabela 11. Koszt hospitalizacji noworodka wymagającego intensywnej terapii.

Procedura	Wycena punktowa*	Liczba hospitalizacji	Długość hospitalizacji – mediana (dni)	Średni koszt pojedynczej hospitalizacji (zł)
N22 Noworodek wymagający intensywnej terapii	450	10 112	14	23 400,00

\* 1 punkt = 52 PLN – patrz aneks 1.

Niemowlęta przeżywające dłużej niż miesiąc (pozostałe 31% przypadków) w trakcie całego okresu leczenia doświadczają wielu zaostrzeń objawiających się jako brak normalizacji poziomu amoniaku, czy też wystąpienie dekompensacji metabolicznych spowodowanych brakiem kontroli parametrów metabolicznych. Powyższe zaostrzenia zaliczono wg klasyfikacji ICD-10 do „zaburzeń przemian cyklu mocznikowego”. Hospitalizacja z powodu tego rozpoznania realizowana jest w ramach następujących grup:

- P11 Poważne choroby żołądkowo-jelitowe i metaboliczne – grupa chorych poniżej 18 roku życia;\*
- K28 Wrodzone wady metaboliczne – hospitalizacja przyjęta dla pozostałej grupy chorych (>18 roku życia).

W opinii eksperta w trakcie roku występują 4 zaostrzenia wymagające hospitalizacji, a czas trwania pojedynczej hospitalizacji wynosi ok. 2 tygodnie (założenia przyjęte w scenariuszu podstawowym, patrz rozdział 2.4). Roczny koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

\* ograniczenie wiekowe wynikające z definicji grupy P11.

Tabela 12. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o opinię eksperta.

Procedura	Wycena punktowa procedury*	Liczba dni finansowana grupą*	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą*	Wycena punktowa żywienia dojelitowego (wycena za osobodzień) <sup>†</sup>	Roczny koszt hospitalizacji (zł) <sup>‡</sup>
hospitalizacja z powodu zaostrzeń w grupie wiekowej pacjentów do 18 roku życia					
P11	51	15	4	2	15 600,00
hospitalizacja z powodu zaostrzeń w grupie wiekowej pacjentów powyżej 18 roku życia					
K28	86	12	4	2	25 376,00

\* Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 1); <sup>†</sup> w opinii eksperta w trakcie każdej hospitalizacji wymagane jest żywienie dojelitowe; wycena punktowa na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 3); <sup>‡</sup> 1 punkt = 52 PLN – patrz aneks 1.

Ultradzadki charakter analizowanego wskazania utrudnia odzwierciedlenie „typowej” prezentacji NAGSD, w związku z czym koszt hospitalizacji testowano w analizie wrażliwości. W pierwszym ze scenariuszy koszt hospitalizacji szacowano w oparciu o opis przypadku przedstawiony w publikacji Gessler 2010,<sup>14</sup> natomiast w drugim scenariuszu w oparciu o opis przedstawiony w publikacji Hinnie 1997.<sup>10</sup> W poniższej tabeli przedstawiono oszacowany koszt hospitalizacji. Założenia obu scenariuszy oraz przeprowadzone obliczenia przedstawiono w aneksie 7 do niniejszej analizy.

Tabela 13. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o opis przypadków leczenia NAGSD – oszacowania na potrzeby analizy scenariuszowej.

Źródło	Grupa wiekowa pacjentów	Roczny koszt hospitalizacji (PLN)
Gessler 2010	do 18 roku życia	54 340,00
	powyżej 18 roku życia	90 896,00
Hinnie1997	do 18 roku życia	69 264,00
	powyżej 18 roku życia	82 368,00

### 2.5.3 Koszt monitorowania

W scenariuszu podstawowym założono, że wszystkie wizyty monitorujące przebieg leczenia odbywają się w ramach POZ, w związku z czym nie generują dodatkowych kosztów (rozliczenie w oparciu o stawkę kapitaacyjną). Decyzję taką podjęto ze względu

na trudne do zdefiniowania zużycie zasobów w monitorowaniu leczenia, co spowodowane jest przede wszystkim brakiem odnotowanych do tej pory w Polsce przypadków NAGSD. Ze względu na niepewność oszacowanego kosztu monitorowania, parametr ten testowano również w analizie wrażliwości.

Koszt monitorowania szacowany na potrzeby analizy wrażliwości wyznaczono w oparciu o opis programów lekowych rzadkich chorób metabolicznych (w analizie uwzględniono chorobę Pompego, mukopolisacharydozę typu II oraz typu VI), a także schemat monitorowania przedstawiony w ChPL preparatu Carbaglu. Na podstawie definicji programów lekowych przyjęto częstość przeprowadzania wizyt kontrolnych, tj. raz na 180 dni (2 razy w roku), natomiast na podstawie ChPL zdefiniowano badania wykonywane w ramach pojedynczego świadczenia – patrz tabela poniżej. Wycenę punktową świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 5a – świadczenia specjalistyczne).<sup>17</sup>

Tabela 14. Koszty świadczeń specjalistycznych i kosztochłonnych wykonywanych w ramach opieki ambulatoryjnej.

Świadczenia specjalistyczne ambulatoryjne			Całkowity koszt (zł)
Kod wizyty	Badanie	Wycena punktowa*	
W14	Amoniak	17,0	156,40
	Aminokwasy		
	Aminotransferaza alaninowa (A1AT)		
	Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)		
	Bilirubina całkowita		
	EKG		
	Kreatynina		

\* 1 punkt = 9,20 PLN – (świadczenia w zakresie chorób metabolicznych – patrz aneks 1).

## 2.6 Horyzont analizy

Ze względu na przewlekły przebieg choroby, w analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji (77 lat,<sup>18,19</sup> pacjenci włączeni do modelu zaraz po urodzeniu). Wybór ten ma na celu odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na prawdopodobieństwo zgonu pacjentów z NAGSD oraz poprawę jakości życia.

\* Wartość oszacowana na podstawie tablic trwania życia z 2013 roku (kobiety w 2013 roku żyły przeciętnie 81,1; natomiast mężczyźni 73,1 lat) oraz danych dotyczących struktury płci w Polsce (51,6% kobiety, 48,4% mężczyźni).

## 2.7 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
- brak dyskontowania kosztów i efektów.

## 2.8 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami poszczególnych parametrów, wykonano jednoczynnikową analizę wrażliwości.

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- Dyskontowanie – wg zaleceń AOTM:<sup>20</sup>
  - 5% dla kosztów i efektów;
  - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
  - brak dyskontowania kosztów i efektów.
- Parametry kosztowe:
  - dawkowanie kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym:
    - maksymalne dawkowanie:
      - dawka początkowa – 250 mg/kg mc./dobę;
      - leczenie przewlekłe (od 4. doby) – 100 mg/kg/dzień, tj. maksymalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®;
    - minimalne dawkowanie:
      - dawka początkowa – 100 mg/kg mc./dobę;
      - leczenie przewlekłe (od 4. doby) - 10 mg/kg/dzień, tj. minimalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®, jak również dawka jaką przyjmuje pacjent z NAGSD leczony w Szkocji;
  - dawkowanie wymiataczy azotu/wolnych rodników:
    - maksymalne dawkowanie:
      - 500 mg/kg/dzień – benzoesan sodu;
      - 600 mg/kg/dzień (mc < 20 kg) i 13,0 g/m<sup>2</sup>/dzień (mc > 20 kg) – fenylomaślan sodu;
      - 250 mg/kg/dzień – l-arginina;
    - minimalne dawkowanie:
      - 200 mg/kg/dzień – benzoesan sodu;

- 450 mg/kg/dzień (mc < 20 kg) i 9,9 g/m<sup>2</sup>/dzień (mc > 20 kg) – fenylomaślan sodu;
- 50 mg/kg/dzień – l-arginina;
- koszt hospitalizacji z powodu powikłań:
  - 54 340 PLN (0-18 rok życia) i 90 896 PLN (>18 roku życia) – oszacowanie w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010;<sup>14</sup>
  - 69 264 PLN (0-18 rok życia) i 82 368 PLN (>18 roku życia) – oszacowanie w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997.<sup>10</sup>
- koszt monitorowania: 312,80 PLN - monitorowanie leczenia przeprowadzane jest w ramach ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych;
- odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca:
  - 44% - obniżenie o 25%;
  - 94% - podwyższenie o 25%;
- średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową:
  - 15 lat – obniżenie o 25%;
  - 20 lat – podwyższenie o 25%;
- Parametry użyteczności:
  - wartości użyteczności dla upośledzenia umysłowego:
    - 0,376 – przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności;
    - 0,672 – przyjęcie górnej granicy przedziału ufności.

Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	5% dla kosztów i efektów	zgodnie z zaleceniami AOTM <sup>20</sup>
		5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów	
		brak dyskontowania kosztów i efektów	
dawkowanie kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	dawka początkowa - 100 mg/kg mc./dobę; leczenie przewlekłe (od 4. doby) - 24 mg/kg/ mc./dobę, tj. średnia dawka wyznaczona dla 5-osobowej populacji pacjentów z NAGSD leczonych w Wielkiej Brytanii	maksymalne dawkowanie: • dawka początkowa - 250 mg/kg mc./dobę; • leczenie przewlekłe (od 4. doby) - 100 mg/kg/dzień, tj. maksymalna dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®  minimalne dawkowanie: • dawka początkowa - 100 mg/kg mc./dobę; • leczenie przewlekłe (od 4. doby) - 10 mg/kg/dzień, tj. minimalna	ze względu na ultrazadki charakter analizowanego wskazania utrudnione jest odzwierciedlenie w analizie „typowej” prezentacji NAGSD, dlatego niniejsze parametry testowano w analizie wrażliwości, aby sprawdzić zakres możliwych kosztów

		dawka wyznaczona na podstawie ChPL Carbaglu®, jak również dawka, jaką przyjmuje pacjent z NAGSD leczony w Szkocji	
dawkowanie wymiataczy azotu/wolnych rodników	<p>średnia dawka oszacowana w oparciu o treść opisów przypadków leczenia NAGSD i ChPL preparatu Ammonaps®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 350 mg/kg/dzień – benzoesan sodu</li> <li>• 525 mg/kg/dzień (mc &lt; 20 kg) i 11,45 g/m<sup>2</sup>/dzień (mc &gt; 20 kg)</li> <li>• 150 mg/kg/dzień – l-arginina</li> </ul>	<p>maksymalna dawka oszacowana w oparciu o treść opisów przypadków leczenia NAGSD i ChPL preparatu Ammonaps®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 500 mg/kg/dzień – benzoesan sodu;</li> <li>• 600 mg/kg/dzień (mc &lt; 20 kg) i 13,0 g/m<sup>2</sup>/dzień (mc &gt; 20 kg);</li> <li>• 200 mg/kg/dzień – l-arginina.</li> </ul> <p>minimalna dawka oszacowana w oparciu o treść opisów przypadków leczenia NAGSD i ChPL preparatu Ammonaps®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mg/kg/dzień – benzoesan sodu</li> <li>• 450 mg/kg/dzień (mc &lt; 20 kg) i 9,9 g/m<sup>2</sup>/dzień (mc &gt; 20 kg)</li> <li>• 50 mg/kg/dzień – l-arginina</li> </ul>	
koszt hospitalizacji z powodu powikłań	15 600 PLN (0-18 rok życia) i 25 376 PLN (> 18 roku życia) – oszacowanie w oparciu o opinię eksperta	<p>54 340 PLN (0-18 rok życia) i 90 896 PLN (&gt;18 roku życia) – oszacowanie w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010</p> <p>69 264 PLN (0-18 rok życia) i 82 368 PLN (&gt;18 roku życia) – oszacowanie w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997</p>	
koszt monitorowania	wszystkie wizyty monitorujące przebieg leczenia odbywają się w ramach POZ, a więc nie generują dodatkowych kosztów (ze względu na rozliczenie w oparciu o stawkę kapitałową)	312,80 PLN (monitorowanie leczenia raz na 180 dni ~ 2 razy w roku; monitorowanie leczenia przeprowadzane jest w ramach ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych – koszt jednej wizyty W14 wyceniono na 156,40 PLN)	
odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca	oczekiwana długość życia 69% noworodków wynosi 1 miesiąc	<p>minimalna wartość (-25%) 44%</p> <p>maksymalna wartość (+25%) 94%</p>	
średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową	oczekiwana długość życia pacjentów objętych opieką standardową, którzy przeżyli okres noworodkowy wynosi 20 lat	<p>minimalna wartość (-25%) 15 lat</p> <p>maksymalna wartość (+25%) 20 lat</p>	



wartości użyteczności dla upośledzenia umysłowego	0,524 – wartość średnia podana w publikacji Sullivan 2011	przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności – 0,376	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych QALY
		przyjęcie górnej granicy przedziału ufności – 0,672	

Ze względu na prostą konstrukcję modelu, nie wykonywano probabilistycznej analizy wrażliwości.

## 2.9 Analiza progowa

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (kwasu kargluminowego), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 119 577 PLN).

Wniosek dotyczy dwóch prezentacji leku, z których jedna stanowi podstawę limitu. W ramach analizy progowej niezależnie zrównywano wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla dowolnej prezentacji kwasu kargluminowego z WTP wynoszącym 119 577 PLN. W pierwszej kolejności cenę progową wyznaczano dla podstawy limitu, a następnie dla drugiego preparatu, przy założeniu że podstawa limitu jest na poziomie progowym (przyjmuje wartość wyznaczoną w pierwszym kroku). Przedstawiony algorytm postępowania powtarzano dla obu analizowanych perspektyw, tj. NFZ i wspólnej, zarówno dla analizy podstawowej, jak i poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości.

## 3 Wyniki

### 3.1 Analiza podstawowa

Analiza podstawowa wykazała, że leczenie kwasem kargluminowym jest droższe od opieki standardowej zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, ale wiąże się równocześnie ze znacznym przyrostem QALY (tj. 23,1). Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w horyzoncie dożywotnim został oszacowany na poziomie [REDACTED] dla perspektywy NFZ oraz [REDACTED] dla perspektywy wspólnej w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Podczas interpretacji tych wyników należy mieć na uwadze, że oszacowana w horyzoncie dożywotnim, duża różnica kosztów na niekorzyść kwasu kargluminowego, w znacznym stopniu wynika z wysokiej śmiertelności wśród noworodków objętych opieką standardową w stosunku do noworodków leczonych Carbaglu® (tj. 69% względem 0% - patrz rozdział 2.4). Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej – horyzont dożywotni.

Parametr		Carbaglu	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
perspektywa NFZ						
prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 5 <sup>†</sup>						
Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	████	██████████	██████████	██████████
	hospitalizacja	████	██████████	██████████		
	<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4	23,1		
prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 60 <sup>†</sup>						
Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	████	██████████	██████████	██████████
	hospitalizacja	████	██████████	██████████		
	<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4	23,1		
perspektywa wspólna						
prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 5 <sup>†</sup>						
Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	hospitalizacja	████	██████████	██████████		
	<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4	23,1		
prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 60 <sup>†</sup>						

Parametr		Carbaglu	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	hospitalizacja	██	██████████	██████████		
	<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4	23,1		

† analiza efektywności kosztowej przeprowadzana dla subpopulacji stosującej wyłącznie daną prezentację preparatu Carbaglu®.

### **3.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości**

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Analiza wrażliwości nie zmieniła wniosków analizy podstawowej niezależnie od przyjętych założeń – dla każdego z analizowanych scenariuszy (zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej) leczenie kwasem kargluminowym jest droższe od opieki standardowej, ale wiąże się równocześnie ze znacznym przyrostem QALY (przy braku dyskontowania efektów osiąga wartość 66,3). Wszystkie oszacowane inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności znajdują się powyżej progu 119 577 PLN. Założenia oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 17. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, horyzont dożywotni.

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 5t							
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	19,1	2,2	17,0			
Brak dyskontowania efektów	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	69,6	3,3	66,3			
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	69,6	3,3	66,3			
Maksymalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	72,68
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Minimalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	QALYs	25,5	2,4	23,1			

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
Maksymalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników	Koszty (PLN)	zmiana dawkowania wymiataczy azotu/wolnych rodników nie zmienia wyników analizy podstawowej, ponieważ ich koszt z perspektywy NFZ jest zerowy (interwencje nierefundowane)					
	QALYs						
Minimalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników	Koszty (PLN)						
	QALYs						
Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Koszt monitorowania	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		monitorowanie	■	■	■		
	<b>całkowity</b>	■	■	■			
Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1				
Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (-25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	4,3	21,2				
Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (+25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
	<b>całkowity</b>	████████	████████	████████			
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	0,5	25,0			
Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (-25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	23,5	2,0			
Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (+25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,8	22,7			
Przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	1,7	23,8			
Przyjęcie górnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	3,1	22,4			
prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 60 <sup>+</sup>							
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		



Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
	Efekt zdrowotny (QALYs)	19,1	2,2	17,0			
Brak dyskонтowania efektów	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	██████	██████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	69,6	3,3	66,3			
Brak dyskонтowania kosztów i efektów	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	██████	██████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	69,6	3,3	66,3			
Maksymalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	██████	██████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Minimalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	██████	██████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Maksymalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników	Koszty (PLN)	zmiana dawkowania wymiataczy azotu/wolnych rodników nie zmienia wyników analizy podstawowej, ponieważ ich koszt z perspektywy NFZ jest zerowy (interwencje nierefundowane)					
	QALYs						
Miminalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników	Koszty (PLN)						
	QALYs						
Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	██████	██████
		hospitalizacja	██	████████	████████		

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
publikacji Gessler 2010		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1		
Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1		
Koszt monitorowania	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		monitorowanie	████████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (-25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	4,3	21,2		
Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (+25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	0,5	25,0		
Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (-25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,0	23,5			
Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (+25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,8	22,7			
Przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	1,7	23,8			
Przyjęcie górnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	██	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	3,1	22,4			

† analiza efektywności kosztowej przeprowadzana dla subpopulacji stosującej wyłącznie daną prezentację preparatu Carbaglu®.

Tabela 18. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, horyzont dożywności.

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 5†							
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	██	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	19,1	2,2	7,0			

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
Brak dyskontowania efektów	Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		hospitalizacja	████	██████████	██████████		
		<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		69,6	3,3	66,3		
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		hospitalizacja	████	██████████	██████████		
		<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		69,6	3,3	66,3		
Maksymalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		hospitalizacja	████	██████████	██████████		
		<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4	23,1		
Minimalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		hospitalizacja	████	██████████	██████████		
		<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4	23,1		
Maksymalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników	Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		hospitalizacja	████	██████████	██████████		
		<b>całkowity</b>	██████████	██████████	██████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4	23,1		
Minimalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników	Koszt (PLN)	substancja czynna	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		hospitalizacja	████	██████████	██████████		

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1		
Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1		
Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1		
Koszt monitorowania	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		monitorowanie	████████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1		
Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (-25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	4,3	21,2		
Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (+25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	0,5	25,0		

Czynnik podlegający zmianie			Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®
Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (-25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,0	23,5		
Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (+25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,8	22,7		
Przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	1,7	23,8		
Przyjęcie górnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	3,1	22,4		
prezentacja kwasu kargluminowego 200 mg x 60 <sup>+</sup>							
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		19,1	2,2	17,0		
Brak dyskontowania efektów	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████

Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	69,6	3,3	66,3			
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	69,6	3,3	66,3			
Maksymalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Minimalna dawka kwasu kargluminowego w leczeniu przewlekłym	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Maksymalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			
Minimalna dawka wymiataczy azotu/wolnych rodników	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,4	23,1			

Czynnik podlegający zmianie			Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®
Koszt monitorowania		substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		monitorowanie	████████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4	23,1		
Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Gessler 2010	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████	████████
		hospitalizacja	████	████████	████████		
		<b>całkowity</b>	████████	████████	████████		
		Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	2,4		
	Koszt hospitalizacji oszacowany w oparciu o przebieg leczenia NAGSD przedstawionego w publikacji Hinnie 1997	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████
hospitalizacja			████	████████	████████		
<b>całkowity</b>			████████	████████	████████		
Efekt zdrowotny (QALYs)			25,5	2,4	23,1		
Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (-25%)		Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████
	hospitalizacja		████	████████	████████		
	<b>całkowity</b>		████████	████████	████████		
	Efekt zdrowotny (QALYs)		25,5	4,3	21,2		
	Odsetek noworodków niedożywających 1. miesiąca (+25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████
hospitalizacja			████	████████	████████		
<b>całkowity</b>			████████	████████	████████		
Efekt zdrowotny (QALYs)			25,5	0,5	25,0		
Średnia długość życia pacjentów objętych		Koszt (PLN)	substancja czynna	████████	████████	████████	████████



Czynnik podlegający zmianie		Carbaglu®	Opieka standardowa	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa Carbaglu®	
opieką standardową (-25%)		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,0	23,5			
Średnia długość życia pacjentów objętych opieką standardową (+25%)	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	2,8	22,7			
Przyjęcie dolnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	1,7	23,8			
Przyjęcie górnej granicy przedziału ufności wartości użyteczności przypisanej upośledzeniu umysłowemu	Koszt (PLN)	substancja czynna	■	■	■	■	■
		hospitalizacja	■	■	■		
		<b>całkowity</b>	■	■	■		
	Efekt zdrowotny (QALYs)	25,5	3,1	22,4			

† analiza efektywności kosztowej przeprowadzana dla subpopulacji stosującej wyłącznie daną prezentację preparatu Carbaglu®.

## 4 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia

Celem niniejszej analizy była ocena efektywności kosztowej kwasu kargluminowego (Carbaglu®) w leczeniu hiperamonemii spowodowanej pierwotnym niedoborem syntazy N-acetyloglutaminianowej. Efektywność kosztową kwasu kargluminowego porównywano z efektywnością kosztową opieki standardowej obejmującej farmakoterapię wymiataczami azotu/ wolnych rodników i hospitalizację z powodu zaostrzeń choroby.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o adaptowany model przygotowany przez firmę *Orphan Europe*. Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz danych demograficznych dotyczących ludności Polski. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Ze względu na przewlekły przebieg choroby, w analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji. W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, a także koszty powikłań NAGSD. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano wartości kontraktów NFZ z 2014 roku. Schematy postępowania klinicznego (zużycie zasobów) oparto na opinii eksperta i opisach przypadków choroby uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej. Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Model przygotowano w postaci arkusza Excel.

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić:

- Ze względu na ultraradki charakter analizowanego wskazania, liczba danych dotyczących skuteczności leczenia kwasem kargluminowym, jak również wymiataczami azotu/wolnych rodników, jest bardzo ograniczona. Brak jest randomizowanych badań klinicznych – jedyne dostępne publikacje stanowią opisy przypadków.
- Ze względu na przedstawiony w opublikowanych opisach przypadków różnorodny przebieg leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, utrudnione było odzwierciedlenie typowej prezentacji choroby w trakcie leczenia wymienionymi wyżej preparatami (zwłaszcza częstości występowania powikłań). O opinię w tej kwestii poproszono eksperta, jak również testowano wpływ tego parametru w analizie wrażliwości przyjmując dwa skrajne założenia przedstawione w publikacji Gessler 2010 i Hinnie 1997 (patrz rozdział 2.5.2 i aneks 7).

Analiza oceniająca efektywność kosztową leczenia NAGSD kwasem kargluminowym w porównaniu do opieki standardowej wykazała, że zarówno z perspektywy NFZ, jak

i wspólnej, leczenie kwasem kargluminowym jest droższe, ale wiąże się równocześnie ze znacznym przyrostem QALY (tj. 23,1). Inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) w horyzoncie dożywotnym został oszacowany na poziomie ██████████ dla perspektywy NFZ oraz ██████████ dla perspektywy wspólnej w zależności od stosowanych prezentacji kwasu kargluminowego. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości nie zmieniła wniosków analizy podstawowej niezależnie od przyjętych założeń.

Podczas interpretacji tych wyników należy jednak mieć na uwadze, że obowiązujący dla wszystkich rodzajów terapii (w tym dla terapii stosowanych w chorobach powszechnych) usztywniony próg efektywności kosztowej (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 119 577 PLN) nie powinien stanowić podstawowego kryterium oceny efektywności kosztowej wnioskowanego leku sierocego. Wszystkie zidentyfikowane na potrzeby niniejszej analizy opisy przypadków wskazują bowiem na niekwestionowaną skuteczność kwasu kargluminowego. Lek ten przyczynia się do przedłużenia życia pacjentów oraz poprawy jakości życia, co stanowi równie istotną składową oceny efektywności kosztowej, jak szacowany inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności.

## Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ.

Tabela 19. Wycena punktu dla świadczenia: porada specjalistyczna – hospitalizacja.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Kod umowy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Jana Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu	03/1/3101109/01/2014/01	52,00
Kujawsko-Pomorski	Szpital Tucholski spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	02-00-02028-14-14	52,00
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	03-00-00091-14-10	52,00
Lubuski	Szpital Wojewódzki Spzoz w Zielonej Górze	0403/0025/14	52,00
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	051/110043/03/010/14	52,00
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	061/100014/SZP/01/2014	52,00
Mazowiecki	Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny	07-00-01194-14-14/06	52,00
Opolski	Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu	08R/10066/03/01/SZP/2014	52,00
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	0901004603201401	52,00
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	10-00-00068-14-48	52,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	11/000005/SZP/11/14	52,00
Śląski	Sp Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach Górnośląskie Centrum Medyczne im. Prof. Leszka Gieca	121/100089/03/1/2014	52,00
Świętokrzyski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach	13-00-00233-14-18	52,00
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Szpital Zespolony w Elblągu	14-00-00551-14-22	52,00
Wielkopolski	Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu	15-00-00067-14-22	52,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. Prof. Tadeusza Sokołowskiego	16-00-00908-14-18	52,00
<b>Mediana</b>			<b>52,00</b>
<b>Wartość minimalna</b>			<b>52,00</b>
<b>Wartość maksymalna</b>			<b>52,00</b>

Tabela 20. Wycena punktu dla świadczenia: ambulatoryjna opieka specjalistyczna – świadczenie w zakresie chorób metabolicznych.

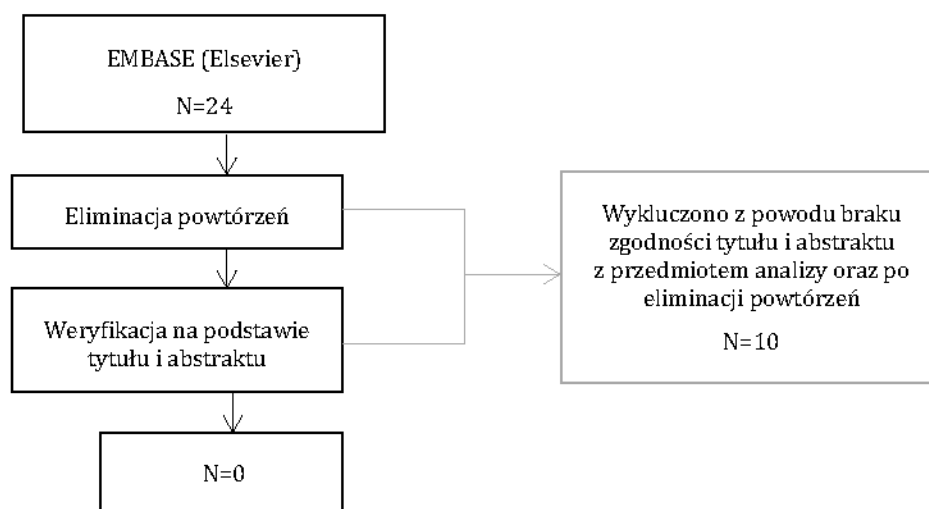
Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Kod umowy	Średnia cena produktu
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska"	02/1/3101067/01/2015/01	9,20
Kujawsko-Pomorski	SPZOZ 10 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką	02-00-00810-15-10	9,25
Lubelski	"Poradnia Rodzinna" Biachow-Fus, Dolanowski, Krawczyk, Podoba Spółka Jawna	03-00-05407-15-04	8,90
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital w Nowej Soli	0403/0025/14	9,30
Łódzki	SP ZOZ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej Um W Łodzi - Centralny Szpital Weteranów	051/110014/02/010/15	8,10
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	061/100014/AOS/01/2015	10,00
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	07-00-01062-15-25/08	11,50
Opolski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "specjalistyka" s.c.	08R/20336/02/01/AOS/2015	8,60
Podkarpacki	Szpital Wojewódzki nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie	0901004602201501	8,60
Podlaski	Uniwersytecki dziecięcy szpital kliniczny im. L. Zamenhofs w Białymstoku	10-00-00067-15-33	10,00
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	11/000005/AOS/13/15	9,50
Śląski	Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych	121/100210/02/1/2015	8,89
Świętokrzyski	"ARTIMED" Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Kielcach	13-00-02213-15-11	8,86
Warmińsko-Mazurski	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Prof. Dr Stanisława Popowskiego w Olsztynie	14-00-00823-15-20	9,60
Wielkopolski	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Leszczyńskie Centrum Medyczne "VENTRICULUS" spółka z o.o.	15-00-07370-15-10	9,20
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	16-00-00742-15-23	8,98
<b>Mediana</b>			<b>9,20</b>
<b>Wartość minimalna</b>			<b>8,10</b>
<b>Wartość maksymalna</b>			<b>11,50</b>

## Aneks 2. Strategia przeglądu badań ekonomicznych

Tabela 21. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukiwania: 12.01.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'nags deficiency'/exp OR 'nags deficiency'	73
#2	'hyperammonemia'/exp OR 'hyperammonemia'	5354
#3	'carglumic acid'/exp OR 'carglumic acid'	195
#4	#1 OR #2	5375
#5	#3 AND #4	122
#6	'economics aspect'/exp OR 'economic aspect'	1161909
#7	#5 AND #8	24

### Aneks 3. Diagram selekcji badań ekonomicznych



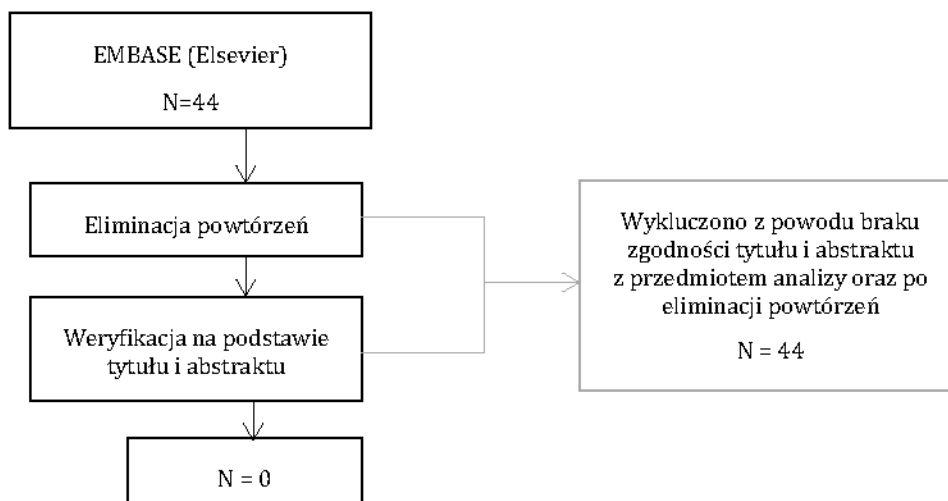
## Aneks 4. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Tabela 22. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) – 12.01.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'nags deficiency'/exp OR 'nags deficiency'	73
#2	'hyperammonemia'/exp OR 'hyperammonemia'	5354
#3	#1 OR #2	5375
#4	utilit*	169227
#5	#3 AND #4	44



## Aneks 5. Selekcja badań dotyczących użyteczności



## Aneks 6. Oszacowanie średniej masy ciała oraz powierzchni ciała w zależności od wieku

wiek	dziewczynki			chłopcy			średnia uwzględniająca strukturę płci <sup>‡</sup>		
	waga*	wzrost*	powierzchnia ciała <sup>†</sup>	waga*	wzrost*	powierzchnia ciała <sup>†</sup>	waga*	wzrost*	powierzchnia ciała <sup>†</sup>
1	4,5	nd**	nd**	4,5	nd**	nd**	4,5	nd**	nd**
2	10,0			10,2					
3	12,0			12,5					
4	14,5			14,7					
5	16,5			16,7					
6	19,0			19,0					
7	21,0	116,0	0,822	21,0	117,5	0,830	21,0	116,7	0,826
8	23,5	123,0	0,900	24,0	123,5	0,911	23,7	123,2	0,905
9	26,0	129,0	0,973	27,0	129,0	0,988	26,5	129,0	0,980
10	29,0	135,0	1,053	30,0	135,0	1,068	29,5	135,0	1,060
11	33,0	141,0	1,148	34,0	141,0	1,163	33,5	141,0	1,155
12	37,5	147,0	1,249	38,0	146,0	1,250	37,7	146,5	1,249
13	42,0	153,0	1,349	42,5	152,0	1,350	42,2	152,5	1,349
14	46,5	159,0	1,449	48,0	159,0	1,469	47,2	159,0	1,459
15	50,5	162,0	1,521	53,0	166,0	1,580	51,7	163,9	1,550
16	54,0	163,5	1,576	58,0	171,5	1,681	55,9	167,4	1,627
17	56,0	165,0	1,611	64,0	176,0	1,786	59,9	170,3	1,696
18	56,5	165,0	1,617	67,0	178,5	1,840	61,6	171,5	1,725
19	57,0	165,5	1,626	68,0	179,0	1,856	62,3	172,0	1,737
20 <sup>††</sup>	57,0	165,5	1,626	68,0	179,0	1,856	62,3	172,0	1,737

\* waga i wzrost przyjęte na podstawie wartości podanych na siatkach centylogowych;<sup>21</sup> † oszacowanie powierzchni ciała wg wzoru Dubois;<sup>22</sup> ‡ średnia ważona udziałem płci (51,6% kobiety, 48,4% mężczyźni);<sup>19</sup> \*\* brak konieczności wyznaczania powierzchni ciała dla dzieci o masie ciała poniżej 21 kg (dawkowanie fenylomałanu sodu dla chorych o masie ciała poniżej 21 kg zależy wyłącznie od masy ciała); †† dla chorych powyżej 20 roku życia przyjęto parametry oszacowane dla 20-latków.

## Aneks 7. Oszacowanie kosztu hospitalizacji na potrzeby analizy wrażliwości

Gessler 2010<sup>14</sup>

Założenia:

- z treści publikacji Gessler 2010 wynika, że w trakcie 2,5 miesiąca dziecko poddane było 4 hospitalizacjom z powodu wymiotów -> w celu oszacowania rocznej liczby hospitalizacji, liczbę hospitalizacji wskazaną w badaniu Gessler 2010 przekształcono liniowo w stosunku do czasu (1 rok) -> w efekcie końcowym oszacowana roczna liczba hospitalizacji wynosi 19;
- hospitalizacja z powodu zaostrzeń realizowana jest w ramach grupy P11 (pacjenci do 18 roku życia) oraz K28 (pacjenci powyżej 18 roku życia) – podtrzymanie założeń scenariusza podstawowego.

W oparciu o powyższe założenia oszacowano koszt rocznej hospitalizacji przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 23. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wmiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o publikację Gessler 2010.

Procedura	Wycena punktowa procedury*	Mediana pobytu (liczba dni)**	Wycena punktowa żywienia dojelitowego (wycena za osobodzień) <sup>†</sup>	Roczny koszt hospitalizacji (zł) <sup>‡</sup>
hospitalizacja z powodu zaostrzeń w grupie wiekowej pacjentów do 18 roku życia				
P11	51	2	2	54 340,00
hospitalizacja z powodu zaostrzeń w grupie wiekowej pacjentów powyżej 18 roku życia				
K28	86	3	2	90 896,00

\* Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 1); \*\* liczba dni oszacowana na podstawie statystyk JGP z 2013 roku;<sup>23</sup> medianę pobytu wykorzystano do oszacowania kosztów żywienia dojelitowego; <sup>†</sup> w opinii eksperta w trakcie każdej hospitalizacji wymagane jest żywienie dojelitowe; wycena punktowa na podstawie Zarządzenia Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 3); <sup>‡</sup> 1 punkt = 52 PLN – patrz aneks 1.

Hinnie 1997<sup>10</sup>

## Założenia:

- z treści publikacji Hinnie 1997 wynika, że pojedyncza hospitalizacja spowodowana zaostrzeniami trwa 5 tygodni – w trakcie tego okresu rozwijają się dwa epizody sepsy;
- na oszacowanie kosztów 5-tygodniowej hospitalizacji składają się: koszty 2 hospitalizacji z powodu sepsy (2 epizody sepsy) + koszty związane z hospitalizacją z powodu zaburzeń wodno-elektrolitowych (dni wolne od sepsy w trakcie 5-tygodniowej hospitalizacji);
- przyjęto, iż w trakcie roku występują 4 hospitalizacje (analogicznie do scenariusza podstawowego).

Na potrzeby analizy, udział poszczególnych typów hospitalizacji z powodu sepsy (posocznicy) szacowano na podstawie statystyk JGP z 2013 roku, dostępnych na stronie NFZ.<sup>23</sup> Do oszacowań wykorzystano hospitalizacje z powodu następujących zdarzeń (wg ICD-10):

- A 40.3 posocznica wywołana przez *Streptococcus pneumoniae*;
- A 40.8 inne posocznice paciorkowcowe;
- A 40.9 posocznica paciorkowcowa, nie określona;
- A 41.0 posocznica wywołana przez *Staphylococcus aureus*;
- A 41.1 posocznica wywołana przez inne określone gronkowce;
- A 41.2 posocznica wywołana przez nieokreślone gronkowce;
- A 41.4 posocznica wywołana przez beztlenowce;
- A 41.5 posocznica wywołana przez inne bakterie gram-ujemne;
- A 41.8 inna posocznica, nie określona;
- A 41.9 posocznica, nie określona.

Koszt hospitalizacji z powodu sepsy przyjęto jako średnią ważoną udziałem hospitalizacji z powodu sepsy w poszczególnych procedurach.

Tabela 24. Koszt hospitalizacji z powodu sepsy (posocznicy).

Procedura	Mediana pobytu	Liczba hospitalizacji z powodu	Wycena punktowa
		A 40.3, A 40.8, A 40.9, A 41.0, A 41.1, A 41.2, A 41.4, A 41.5, A 41.8, A 41.9	
P05 - Główne infekcje (w tym choroby immunologiczne) <18 lat	7	6950	95
S56 - Posocznica o ciężkim przebiegu	13	4219	140
S60 - Choroby zakaźne niewirusowe	7	1781	40
Hospitalizacja z powodu posocznicy w grupie wiekowej pacjentów do 18 roku życia ważona udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach			
P05, S56, S60	9	12 950	102 (5304,00 PLN)*

Hospitalizacja z powodu posocznicy w grupie wiekowej pacjentów powyżej 18 roku życia ważona udziałem w ogólnej liczbie hospitalizacji w poszczególnych procedurach			
S56, S60	9	6000	110 (5720,00 PLN)*

\*1 punkt = 52 PLN – patrz aneks 1.

W oparciu o powyższe założenia oszacowano koszt rocznej hospitalizacji na podstawie opisu leczenia przedstawionego w publikacji Hinnie 1997 – patrz tabela poniżej.

Tabela 25. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o publikację Hinnie 1997.

Parametr	Oszacowana wartość parametru	Komentarz
<b>Hospitalizacja z powodu zaostrzeń w grupie wiekowej pacjentów do 18 roku życia</b>		
Koszt 2 hospitalizacji z powodu sepsy	<b>10 608 zł</b>	Patrz tabela powyżej; dwukrotny koszt 9-dniowej hospitalizacji z powodu sepsy
Liczba dni hospitalizacji z powodu zaburzeń metabolicznych	<b>17 dni</b>	<b>35 dni</b> (5 tygodni) – <b>2*9 dni</b> (dwukrotna hospitalizacja z powodu sepsy) = <b>17 dni</b>
Koszt hospitalizacji z powodu zaburzeń metabolicznych	<b>3068 zł</b>	<b>51</b> (wartość punktowa grupy P11) * <b>52</b> (patrz aneks 1) = <b>2652 zł</b> <b>4</b> (wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą) * <b>2</b> (liczba dni hospitalizacji ponad ryczałt) * <b>52</b> (patrz aneks 1) = <b>416 zł</b> <b>2652 zł + 416 zł = 3068 zł</b>
Żywnienie dojelitowe	<b>3640 zł</b>	<b>3</b> (wartość punktowa osobodnia za żywienie dojelitowe) * <b>35</b> (całkowita liczba dni hospitalizacji) * <b>52</b> (patrz aneks 1) = <b>3640 zł</b>
Całkowity koszt 5-tygodniowej hospitalizacji		<b>17 316 zł</b>
Roczny koszt czterech 5-tygodniowych hospitalizacji		<b>69 264 zł</b>
w trakcie każdej hospitalizacji wymagane jest żywienie dojelitowe		
<b>Hospitalizacja z powodu zaostrzeń w grupie wiekowej pacjentów powyżej 18 roku życia</b>		
Koszt 2 hospitalizacji z powodu sepsy	<b>11 440 zł</b>	Patrz tabela powyżej; dwukrotny koszt 9-dniowej hospitalizacji z powodu sepsy
Liczba dni hospitalizacji z powodu zaburzeń metabolicznych	<b>17 dni</b>	<b>35 dni</b> (5 tygodni) – <b>2*9 dni</b> (dwukrotna hospitalizacja z powodu sepsy) = <b>17 dni</b>
Koszt hospitalizacji z powodu zaburzeń metabolicznych	<b>5512 zł</b>	<b>86</b> (wartość punktowa grupy K28) * <b>52</b> (patrz aneks 1) = <b>4472 zł</b> <b>4</b> (wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą) * <b>5</b> (liczba dni hospitalizacji ponad ryczałt) * <b>52</b> (patrz aneks 1) = <b>1040 zł</b> <b>4472 zł + 1040 zł = 5512 zł</b>
Żywnienie dojelitowe	<b>3640 zł</b>	<b>3</b> (wartość punktowa osobodnia za żywienie dojelitowe) * <b>35</b> (całkowita liczba dni hospitalizacji) * <b>52</b> (patrz aneks 1) = <b>3640 zł</b>

Parametr	Oszacowana wartość parametru	Komentarz
Całkowity koszt 5-tygodniowej hospitalizacji		<b>20 592 zł</b>
Roczny koszt czterech 5-tygodniowych hospitalizacji		<b>82 368 zł</b>

## Aneks 8. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	Aneks 2-3	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1	
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1	
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	3.1	
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	3.1	
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.9	
f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.9		
g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	Nie dotyczy	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	Nie dotyczy	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	Nie dotyczy	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o		

	najkorzystniejszym współczynnikiem uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) 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,	Nie dotyczy	
	b) 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;	Nie dotyczy	
	c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	Nie dotyczy	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.7	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneks 4-5	
	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
9	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.8	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.8	
	c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.2	
	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
18	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.1, 3.2	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.1, 3.2	
19	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	dożywotni	
20	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	Aneks 2, 3, 4, 5	
	<b>Ogólne adnotacje</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
43	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	



## Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	7
Tabela 2. Podsumowanie wyników analizy.....	8
Tabela 3. Założenia przyjęte w modelu.....	12
Tabela 4. Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia w skali EQ-5D.....	13
Tabela 5. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Carbaglu®.....	15
Tabela 6. Schemat dawkowania kwasu kargluminowego.....	16
Tabela 7. Preferencje wyboru leków spośród wymiataczy azotu/wolnych rodników.....	16
Tabela 8. Koszt benzoesu sodu.....	17
Tabela 9. Koszt fenylomaślanu sodu.....	17
Tabela 10. Koszt l-argininy.....	18
Tabela 11. Koszt hospitalizacji noworodka wymagającego intensywnej terapii.....	19
Tabela 12. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o opinię eksperta.....	20
Tabela 13. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o opis przypadków leczenia NAGSD - oszacowania na potrzeby analizy scenariuszowej.....	20
Tabela 14. Koszty świadczeń specjalistycznych i kosztochłonnych wykonywanych w ramach opieki ambulatoryjnej.....	21
Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości.....	23
Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej - horyzont dożywności.....	27
Tabela 17. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - perspektywa NFZ, horyzont dożywności.....	30
Tabela 18. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - perspektywa wspólna, horyzont dożywności.....	35
Tabela 19. Wycena punktu dla świadczenia: porada specjalistyczna - hospitalizacja.....	44
Tabela 20. Wycena punktu dla świadczenia: ambulatoryjna opieka specjalistyczna - świadczenie w zakresie chorób metabolicznych.....	45
Tabela 21. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data ostatniego przeszukiwania: 12.01.2015.....	46
Tabela 22. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE (Elsevier) - 12.01.2015.....	48
Tabela 23. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o publikację Gessler 2010.....	51
Tabela 24. Koszt hospitalizacji z powodu sepsy (posocznicy).....	52
Tabela 25. Roczny koszt hospitalizacji z powodu zaostrzeń występujących w przebiegu leczenia NAGSD wymiataczami azotu/wolnych rodników, oszacowany w oparciu o publikację Hinnie 1997.....	53

## Piśmiennictwo

---

1 [REDACTED] Carbaglu® (kwas kargluminowy) w leczeniu niedoboru syntazy N-acetyloglutaminy. Analiza efektywności klinicznej. Październik 2014.

2 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 193/2013 z dnia 16 września 2013 r. w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego EAA (dieta eliminacyjna) we wskazaniu: hiperamonemia pierwotna. Dostęp on-line:

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/170/SRP/U\\_26\\_452\\_1309\\_16\\_stanowisko\\_193\\_EAA.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/170/SRP/U_26_452_1309_16_stanowisko_193_EAA.pdf)

3 Sullivan PW et al. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 2011;31:800–804.

4 Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.

5 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp on-line:

<http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696>

6 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia. Analiza Weryfikacyjna wniosku o objęcie refundacją leku Ranexa (ranolazyna) we wskazaniu: stabilna dławica piersiowa. Nr: AOTM-OT-4350-20/2014. Dostęp on-line:

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/129/AWA/129\\_AWA\\_OT\\_4350\\_20\\_Ranexa\\_dlawica\\_piersiowa\\_2014.11.14.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/129/AWA/129_AWA_OT_4350_20_Ranexa_dlawica_piersiowa_2014.11.14.pdf)

7 <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220>

8 Carbaglu® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp on-line:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000461/WC500021584.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000461/WC500021584.pdf)

9 Guffon N, Gessler P, Galloway P, Martinez-Pardo M, Meli C, Mulder M.F, Nordenstrom A, Plecko B, Scheible D, Valayannopoulos V, Haberle J. Treatment of NAGS deficiency: Retrospective data on 23 patients treated with carglumic acid over 16 years. *Molecular Genetics and Metabolism* (2011) 102:3 (286-287).

<sup>10</sup> Hinnie J, Colombo JP, Wermuth B, Dryburgh FJ. N-Acetylglutamate synthetase deficiency responding to carbamylglutamate. *J Inherit Metab Dis.* 1997 Nov;20(6):839-40.

<sup>11</sup> Kiykim E, Zubarioglu T. Low Dose of Carglumic Acid for Treatment of Hyperammonemia due to N-Acetylglutamate Synthase Deficiency. *Indian Pediatr.* 2014 Sep 8;51(9):755-6.

<sup>12</sup> Ammonaps® Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp on-line:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000219/WC500024753.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000219/WC500024753.pdf)

<sup>13</sup> Baza Leków Medycyny Praktycznej. Dostęp on-line (stan na 10.02.2014):

<http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=23207>

<sup>14</sup> Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, Wermuth B. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency. *Eur J Pediatr.* 2010 Feb;169(2):197-9.

<sup>15</sup> Guffon N, Gessler P, Galloway P, Martinez-Pardo M, Meli C, Mulder M.F, Nordenstrom A, Plecko B, Scheible D, Valayannopoulos V, Haberle J. Treatment of NAGS deficiency: Retrospective data on 23 patients treated with carglumic acid over 16 years. *Molecular Genetics and Metabolism* (2011) 102:3 (286-287).

<sup>16</sup> Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ. Dostęp on-line:

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6417>

<sup>17</sup> Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ (zał. 5a)

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=6414>

<sup>18</sup> Tablice trwania życia w 2013 roku. Dostęp on-line:

<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2,8.html>

<sup>19</sup> Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym w 2014 r. wg stanu w dniu 30 VI 2014 rok. Dostęp on-line:

<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-strukturaludnoscioraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-w-2014-r-standu-w-dniu-30-vi-2014-r,6,12.html>

<sup>20</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Dostęp on-line:

<http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>

<sup>21</sup> Siatki centylowe. Waga i wzrost małego dziecka. Medycyna Praktyczna. Dostęp on-line:

<http://pediatria.mp.pl/prawidlowyrozwaj/rozwojfizyczny/show.html?id=52272>

<sup>22</sup> Oszacowanie powierzchni ciała wg wzoru Duboisa. Dostęp on-line:

<http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.htm>

<sup>23</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyki JGP. Dostęp on-line:

<https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>