



IGNORANTIA NOCET

# Translarna<sup>®</sup> (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1.

**Wykonawca:**

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

**Przygotowano dla:**

PTC Therapeutics International Limited

Warszawa, 28 października 2016 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

28 października 2016 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.1188.3.2016.DD. Pierwotnie analiza została zakończona 14 czerwca 2016 roku.

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

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy PTC Therapeutics International Limited, która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>7</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Analiza uzasadnienia ceny leku Translarna<sup>®</sup> w Polsce.....</b>	<b>15</b>
1.1. Status leku sierociego .....	16
1.2. Waga problemu zdrowotnego.....	17
1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa.....	18
1.4. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego.....	19
1.5. Porównanie kosztu atalurenu do innych leków sierocych w Anglii .....	21
1.6. Brak systemowych rozwiązań w leczeniu chorób rzadkich w Polsce .....	21
1.7. Wybrane problemy aktualnej praktyki klinicznej w Polsce .....	24
1.8. Wnioski .....	25
<b>2. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Strategia analityczna.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Perspektywa .....</b>	<b>27</b>
<b>5. Horyzont czasowy .....</b>	<b>28</b>
<b>6. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>28</b>
6.1. Skuteczność kliniczna .....	28
6.2. Profil bezpieczeństwa .....	29
<b>7. Technika analityczna.....</b>	<b>29</b>
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>30</b>

---

---

8.1. Struktura modelu.....	30
8.2. Prawdopodobieństwa przejść.....	32
8.2.1. Czas do utraty zdolności chodzenia .....	32
8.2.2. Czas do rozwinięcia się skoliozy i utraty możliwości samodzielnego oddychania .....	38
8.2.3. Czas przeżycia.....	43
8.3. Jakość życia.....	46
8.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	46
8.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i> .....	46
8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa .....	46
8.4. Założenia i dane wejściowe.....	49
8.5. Dyskontowanie.....	53
8.6. Walidacja modelu.....	54
<b>9. Analiza kosztów.....</b>	<b>58</b>
9.1. Koszt atalurenu .....	60
9.2. Koszt kortykosteroidów .....	63
9.3. Koszty wydania i przepisania leków .....	64
9.4. Koszt monitorowania.....	65
<b>Nazwa świadczenia</b> .....	66
<b>Wartość punktowa</b> .....	66
<b>Koszt świadczenia roczny (PLN)</b> .....	66

---

---

6,25	66
325,0066	
9.5. Koszt fizjoterapii .....	66
9.6. Koszt utraty zdolności chodzenia .....	67
9.6.1. Wózki inwalidzkie .....	67
9.6.2. Wspomaganie oddychania .....	69
9.6.3. Operacja skoliozy .....	69
9.7. Podsumowanie kosztów .....	70
<b>10. Wyniki analizy .....</b>	<b>71</b>
10.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	71
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	73
<b>11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>76</b>
<b>12. Analiza progowa .....</b>	<b>95</b>
<b>13. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>107</b>
<b>14. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>108</b>
<b>15. Dyskusja .....</b>	<b>109</b>
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>112</b>
16.1. Parametry funkcji przeżycia w modelu ekonomicznym .....	112
16.1.1. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia .....	112
16.1.2. Prawdopodobieństwo rozwinięcia skoliozy i wentylacji mechanicznej .....	115
16.1.3. Prawdopodobieństwo zgonu .....	116

---

---

16.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	117
16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych .....	117
16.2.2. Strategia wyszukiwania .....	118
16.2.3. Selekcja badań.....	119
16.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy .....	121
16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	121
16.3. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	123
16.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	123
16.3.2. Strategia wyszukiwania .....	124
16.3.3. Selekcja badań.....	125
16.3.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	126
16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	127
16.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	127
16.6. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).....	130
<b>17. Spis tabel .....</b>	<b>132</b>
<b>18. Spis rysunków .....</b>	<b>137</b>
<b>19. Bibliografia.....</b>	<b>138</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
6MWD	ang. <i>6 Minute Walk Distance</i> – dystans pokonany w czasie 6-minutowego marszu
6MWT	ang. <i>6 Minute Walk Test</i> – 6-minutowy test marszowy
aHUS	ang. <i>atypical hemolytic-uremic syndrome</i> - atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATA	ataluren
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
cITT	ang. <i>conservative intention-to-treat</i> - populacja konserwatywna zgodna z zaplanowanym leczeniem
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DŁG	opieka długoterminowa i pielęgnacyjna
DMD	dystrofia mięśniowa Duchenne'a
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EU	ang. <i>European Union</i> – Unia Europejska
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HUI	ang. <i>Health Utility Index</i> - kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Skrót	Rozwinięcie
JGP	jednorodne grupy pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
nmDMD	dystrofia mięśniowa Duchenne'a powodowana mutacją nonsensowną
NPCR	Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich
PCPR	Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> – kwestionariusz jakości życia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
R&D	ang. <i>research and development</i> – prace badawczo-rozwojowe
RHB	rehabilitacja lecznicza
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SZP	leczenie szpitalne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia



---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) jest progresywną, nieuleczalną chorobą, która występuje u jednego na 3 600 – 6 000 urodzonych chłopców. Diagnoza choroby najczęściej następuje w piątym roku życia chorego, kiedy jego możliwości fizyczne zaczynają znacząco obiegać od jego rówieśników. Mięśnie chłopca słabną i w przypadku braku leczenia będzie on zmuszony poruszać się na wózku inwalidzkim zanim osiągnie wiek nastoletni. Następnie w przebiegu choroby pojawiają się powikłania kardiologiczne, oddechowe i ortopedyczne, które prowadzą do zgonu w okolicach 19-tego roku życia [5].

W niniejszym dokumencie przedstawiono analizę uzasadnienia ceny leku Translarna® biorąc pod uwagę egalitarystyczne podejście, zakładające powszechne prawo do dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej oraz analizę ekonomiczną spełniającą wymogi formalne.

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce atalurenu (Translarna®) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego *Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)*.

### METODYKA ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMÓG FORMALNY

*Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwana *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra-rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z formalnymi wymaganiami przedstawiono ocenę opłacalności stosowania atalurenu. Jej wyniki nie powinny być jednak jedyną podstawą do podejmowania decyzji refundacyjnej. Wskazują na to między innymi przykłady leków sierocych, które pomimo inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) przekraczających wartość progu opłacalności otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną (np. w mukopolisacharydozie typu II [2]).

---

---

Udowodnienie opłacalności stosowania atalurenu przy uwzględnieniu progów opłacalności zdefiniowanych dla chorób „powszechnych” (na poziomie trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca) jest rzeczą mało prawdopodobną w przypadku leków sierocych.

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

W analizie porównano ataluren (dalej ATA) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań*, tj. leczeniem objawowym (dalej PLC).

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji* (zwanych dalej *Wytycznymi AOTMiT*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, w którym odnaleziono badania porównujące bezpośrednio ATA vs PLC.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Zamawiającego. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparator do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie modelu dostarczonego przez Zamawiającego.

---

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016* (zwanego dalej *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*).

Cenę jednostkową atalurenu uzyskano od Zamawiającego i wynosi ona:

- ⊗ 
- ⊗ 
- ⊗ 

W obliczeniach analizy uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme* – schemat podziału ryzyka), w ramach której Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do zwrotu kosztów określonych w załączniku 16.6.

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

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

- ⊗ koszty leków (atalurenu i kortykosteroidów)
- ⊗ koszty przepisania i wydania leków
- ⊗ koszty kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia
- ⊗ koszt fizjoterapii
- ⊗ koszt utraty zdolności chodzenia i jej konsekwencji (wózki inwalidzkie, wspomaganie oddychania, operacja skoliozy)

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

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## WYNIKI

### Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu ataluren vs PLC

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu jest wyższa w przypadku zastosowania terapii ATA i wynosi 4,91 w porównaniu do -1,743 dla leczenia objawowego, przekładając się na inkrementalny wynik w wysokości 6,66 QALY.

#### Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika publicznego na leczenie jednego chorego atalurem przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) [REDACTED] PLN (odpowiednio 28,0 mln PLN bez uwzględnienia RSS), a PLC 240,5 tys. PLN. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] (odpowiednio 27,7 mln PLN bez uwzględnienia RSS).

W przypadku stosowania atalurenu inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania atalurenu zamiast PLC przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] (4,2 mln PLN bez uwzględnienia RSS).

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla atalurenu, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast PLC jest równy założonemu progowi opłacalności, przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi:

⊕ w wariancie z RSS:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ⊕ w wariancie bez RSS:
  - ⊕ Translarna® 125 mg: 418,86 PLN;
  - ⊕ Translarna® 250 mg: 837,71 PLN;
  - ⊕ Translarna® 1000 mg: 3350,85 PLN.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony w perspektywie wspólnej na leczenie jednego chorego atalurem przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] PLN (odpowiednio 28,0 mln PLN bez uwzględnienia RSS), a PLC 249,3 tys. PLN. Różnica w kosztach wynosi [REDACTED] (odpowiednio 27,7 mln PLN bez uwzględnienia RSS).

W przypadku stosowania atalurenu inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania atalurenu zamiast BSC przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED] (4,2 mln PLN bez uwzględnienia RSS).

W uwzględnionym horyzoncie czasowym progowa wartość ceny zbytu netto dla atalurenu, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania technologii wnioskowanej zamiast PLC jest równy założonemu progowi opłacalności, przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi:

- ⊕ w wariancie z RSS:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- ⊕ w wariancie bez RSS:

- ⊗ Translarna<sup>®</sup> 125 mg: 409,96 PLN;
- ⊗ Translarna<sup>®</sup> 250 mg: 819,91 PLN;
- ⊗ Translarna<sup>®</sup> 1000 mg: 3279,65 PLN.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania atalurenu z BSC mają:

- ⊗ Stopa dyskonta wyników zdrowotnych 5% zamiast 3,5%;
- ⊗ Umożliwienie wystąpienia skoliozy po zakończeniu okresu dojrzewania;
- ⊗ Ryzyko względne atalurenu 0,255 zamiast 0,67;
- ⊗ Obniżka użyteczności opiekunów 0,22 zamiast 0,33.

Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

## **PODSUMOWANIE I WNIOSKI**

Wyniki analizy ekonomicznej pokazują, że zastosowanie atalurenu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi dla chorego, które obejmują poprawę jakości życia i oczekiwanej długości życia chorych. Ataluren jest pierwszą terapią dedykowaną DMD.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Translarna<sup>®</sup>, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, które umożliwiłoby przedłużenie czasu zdolności chodzenia do zakończenia dojrzewania, finansowanie leku Translarna<sup>®</sup> z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć ceny leku na warunkach określonych w załączniku 16.6 w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

██  
██  
██  
██

Należy jednak zwrócić uwagę, na fakt, że Translarna<sup>®</sup> jest lekiem sierocym. Wysokie koszty związane z badaniami nad lekiem i jego rozwojem (przypadające na niewielką grupę chorych) przekładają się na wyższą cenę

---

w porównaniu z lekami stosowanymi w chorobach „powszechnych”. Aby skuteczne leczenie chorób ultra rzadkich, przy zastosowaniu nowoczesnych technologii lekowych mogło być możliwe konieczna jest akceptacja wyższych wartości ICUR dla leków sierocych, co jest wymuszone realiami ekonomicznymi. W związku z tym uzyskane w niniejszej analizie wartości ICUR nie mieszczą się w progach opłacalności wyznaczonych dla leczenia w chorobach „powszechnych” (zdefiniowanych na poziomie trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca).

---

# 1. Analiza uzasadnienia ceny leku Translarna<sup>®</sup> w Polsce

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) jest progresywną, nieuleczalną chorobą, która występuje u jednego na 3 600 – 6 000 urodzonych chłopców, która w znaczący sposób wpływa na życie codzienne chorego i jego rodziny, co znajduje szerokie konsekwencje społeczne. Diagnoza choroby najczęściej następuje w piątym roku życia chorego, kiedy jego możliwości fizyczne zaczynają znacząco obiegać od jego rówieśników. Mięśnie chłopca słabną i w przypadku braku leczenia będzie on zmuszony poruszać się na wózku inwalidzkim zanim osiągnie wiek nastoletni. Następnie w przebiegu choroby pojawiają się powikłania kardiologiczne, oddechowe i ortopedyczne, które prowadzą do zgonu w okolicach 19-tego roku życia [5].

Dotychczas jedynymi lekami, o których wiadomo, że spowalniają proces pogarszania się siły mięśniowej i funkcji ruchowych w DMD były sterydy, jednak ich skuteczność należy uznać za daleką od oczekiwań chorych i lekarzy specjalistów. Należy podkreślić, że ataluren jest pierwszym lekiem, który celuje w podstawową przyczynę choroby tj. utratę dystrofin<sup>1</sup>. Bez dystrofin mięśnie słabną prowadząc do utraty zdolności chodzenia, niewydolności sercowej i oddechowej oraz śmierci. Ponadto Translarna<sup>®</sup> posiada status leku sierociego przyznany przez EMA (rozdział 1.1.).

W niniejszym rozdziale wskazano argumenty przemawiające za refundacją leku Translarna<sup>®</sup>, przy założeniu podejścia egalitarystycznego (zakładające solidarność społeczeństwa) w podejmowaniu decyzji refundacyjnej [21, 37]. Podejście egalitarystyczne zakłada, że wszyscy chorzy powinni mieć dostęp i prawo do odpowiedniego leczenia odzwierciedlając w ten sposób preferencje społeczne i potrzebę ratowania życia.

*Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [74] (dalej: Ustawa o refundacji) oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą*

---

<sup>1</sup> Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA. To zbyt wczesne występowanie kodonu stop w sekwencji mRNA powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości.[10]



spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. [57] (dalej: *Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań*) nie czynią obecnie wyjątków dla technologii lekowych stosowanych w chorobach rzadkich oraz ultra-rzadkich i nie zwalniają w tym przypadku z konieczności przedstawienia pełnej analizy ekonomicznej. W związku z tym, aby pozostać w zgodzie z tymi wytycznymi, w niniejszej analizie przedstawiono również formalną ocenę opłacalności względem komparatora (rozdział 10).

## 1.1. Status leku sierocego

W maju 2005 roku EMA nadała lekowi Translarna<sup>®</sup> status leku sierocego (EU/3/05/278) podkreślając jego ważną rolę w leczeniu zagrażającej życiu i chronicznie upośledzającej chorobie, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej [18]. Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) występuje u jednego na 3 600-6 000 urodzonych chłopców. Zgodnie z publikacją *Ferens-Sieczkowska 2011* [23] dystrofia mięśniowa Duchenne'a z obecnością mutacji nonsensownej w genie dystrofiny dotyczy około 10-15% mutacji w DMD. Według danych z raportu rocznego PTC Therapeutics Inc. DMD warunkowane mutacją nonsensowną w genie dystrofiny cierpi ok. 2 500 chorych na terenie Unii Europejskiej oraz 2 000 chorych na terenie Stanów Zjednoczonych. Oznacza to, że choroba ta występuje w przybliżeniu u 5 na 1 000 000 mieszkańców na terenie Unii Europejskiej<sup>2</sup>.

Należy podkreślić, że Translarna<sup>®</sup> jest pierwszym lekiem, który celuje w podstawową przyczynę choroby tj., utratę dystrofin. Bez dystrofin mięśnie słabną prowadząc do utraty zdolności chodzenia, niewydolności sercowej i oddechowej oraz śmierci.

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

---

<sup>2</sup> 2 500 chorych / 506,8 milionów (populacja EU wg Eurostatu [22])

## 1.2. Waga problemu zdrowotnego

DMD jest progresywną, nieuleczalną chorobą, która w znaczący sposób wpływa na życie codzienne chorego i jego rodziny, co znajduje szerokie konsekwencje społeczne. Przebieg choroby dzieli się na pięć okresów, w których aktywność fizyczna zaczyna sprawiać dziecku coraz więcej problemów i pojawiają się nowe objawy:

- Pierwszy okres, przedobjawowy, obejmuje wiek do ok. 5 roku życia. Większość chłopców z DMD nie jest zwykle diagnozowana podczas tego etapu, jeśli nikt w rodzinie nie chorował wcześniej na DMD lub jeśli nie wykonano dziecku badań krwi z innych powodów. Możliwe jest opóźnienie rozwoju ruchowego lub opóźnienie rozwoju mowy.
- Wczesny okres, tj. dziecko posiada zdolność chodzenia, rozpoznaje się po tzw. objawie Gowersa (pomaganie rękami podczas wstawania z podłogi), kołyszącym chodzie, chodzie na palcach.
- W późnym okresie, chodzenie sprawia dziecku coraz więcej problemów. Zakres ruchów w stawach się zmniejsza i powstają przykurcze. Istotne staje się monitorowanie funkcji serca i układu oddechowego a także pomoc ze strony profesjonalistów w nauce i wskazywaniu dziecku jak radzić sobie z utratą możliwości samodzielnego chodzenia.
- W następnym etapie dziecko nie chodzi, używa wózka inwalidzkiego, którym przemieszcza się samodzielnie i zazwyczaj postawa jego ciała jest wciąż dobra.
- W okresie późnym, w którym dziecko również nie chodzi, a ponadto funkcjonowanie kończyn górnych ulega degeneracji, utrzymanie dobrej postawy ciała staje się coraz trudniejsze. Dziecko może wymagać udogodnień, które ułatwiają czynności takie jak: jedzenie, picie, toaleta, kładzenie się i zmiana pozycji w łóżku.

Leczenie DMD w każdym z wyżej wymienionych etapów jest bardzo złożone i obejmuje szereg dziedzin medycyny: opiekę nerwowo-mięśniową, rehabilitację, opiekę ortopedyczną, pulmonologiczną, kardiologiczną, gastrologiczną i psychologiczną [5].

Do utraty zdolności chodzenia dochodzi przeważnie w wieku od 9 do 14 lat [27, 33], co jak można przypuszczać, uwarunkowane jest zróżnicowaniem standardów opieki medycznej otrzymywanej przez poszczególnych chorych. Postęp w dziedzinie leczenia DMD na przestrzeni ostatnich 50 lat umożliwił wydłużenie oczekiwanego przeżycia chorych z ok. 14 lat (w latach 60-tych) do ok. 25 lat (w latach 90-tych). Obecnie coraz powszechniejsze stają

się przypadki chorych dożywających ok. 30 lat. Należy jednak podkreślić, że wydłużenie przeżycia wiąże się ze wzrostem dostępności wspomaganie kardiologicznego i oddechowego, które umożliwia funkcjonowanie pacjenta w późniejszych okresach choroby, gdy mięśnie chorego w znacznym stopniu już nie funkcjonują [46, 63].

Uwzględniając powyższe fakty należy stwierdzić, że DMD jest chorobą, która w sposób bardzo znaczący wpływa na skrócenie przeżycia chorych oraz na jakość ich życia. Brak celowanego leczenia, które umożliwiłoby opóźnienie czasu utraty zdolności chodzenia do momentu zakończenia dojrzewania jest nadal jednym z głównych problemów w leczeniu DMD. Tym samym refundacja skutecznej, innowacyjnej terapii dałaby chorym szansę na przedłużenie życia oraz poprawę jego jakości.

### 1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Zarówno w *Analizie klinicznej* [33] jak i w niniejszym opracowaniu (rozdział 10.1.) udowodniono, że terapia ATA umożliwia osiągnięcie znaczących korzyści zdrowotnych u chorych na DMD, wpływając przede wszystkim na jakość i długość życia chorych.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* lek Translarna® opóźnia progresję choroby i utratę zdolności chodzenia. Zastosowana terapia atalurem w łącznej dawce 40 mg/kg m.c./dobę spowolniła proces utraty mobilności pacjentów pediatrycznych, a różnica zmian dystansu pokonywanego przez chorych w czasie 6-minutowego marszu względem wyników w grupie placebo osiągnęła predefiniowany próg istotności klinicznej wynoszący 30 metrów (=31,3 metry). Analiza czasu w jakim nastąpiło 10% trwale zmniejszenie dystansu pokonywanego w teście 6MWT wskazała, że u pacjentów otrzymujących ataluren choroba postępowała w statystycznie istotnie mniejszym stopniu niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo. Obserwowana różnica między grupą chorych poddanych terapii atalurem w dawce 40 mg/kg m.c./dobę, a grupą otrzymującą placebo była widoczna już we wczesnej fazie badania i utrzymywała się do jego zakończenia [33].

Opóźnienie procesu utraty mobilności stanowiło bezpośrednią korzyść kliniczną z terapii atalurem, co w przyszłej praktyce klinicznej może pozwolić pacjentom z dystrofią mięśniową Duchenne'a na dłuższe samodzielne funkcjonowanie. Co ważne, spowolnienie procesu utraty mobilności wiąże się z innymi korzystnymi efektami leczenia, które, jak podkreślają badacze, trudno oszacować w relatywnie krótkim czasie 48 tygodni (m.in. wydłużenie czasu do konieczności poruszania się na wózku inwalidzkim, wydłużenie czasu

do wystąpienia powikłań oddechowych i co za tym idzie - wydłużenie czasu przeżycia), niemniej istotne klinicznie różnice na korzyść terapii atalurem w dawce 40 mg/kg m.c./dobę raportowano w przypadku analizy wyników testów sprawnościowych na czas, takich jak wchodzenie i schodzenie z 4 stopni oraz bieg/marsz na dystansie 10 metrów, a także w zakresie czasu spędzanego na wózku inwalidzkim oraz aktywności fizycznej w życiu codziennym. Co istotne, stosowanie atalurenu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem przypadkowych upadków w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo, pozytywny trend (przy braku istotnej statystycznie różnicy) na korzyść stosowania atalurenu w dawce 40 mg/kg m.c./dobę w porównaniu z placebo obserwowano w przypadku oceny siły mięśniowej w badaniach miometrycznych oraz funkcjonowania fizycznego jako jednego z aspektów jakości życia chorych. Nieznaczny trend na korzyść analizowanej interwencji stwierdzono także w immunohistochemicznej analizie stopnia ekspresji dystrofiny w biopsjach tkanki mięśniowej pobranych od pacjentów [33].

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w części ekonomicznej ustalono, że średnia zdyskontowana liczba lat życia uzyskana przez chorych w wyniku leczenia ATA wynosiła 18,76 lat, natomiast w przypadku standardowego leczenia objawowego wyniosła 15,99 lat.

Również liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest wyższa w przypadku zastosowania terapii ATA i wynosi 4,91 w porównaniu do -1,743 dla leczenia objawowego, przekładając się na inkrementalny wynik w wysokości 6,66 QALY.

## **1.4. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego**

PTC Therapeutics International Limited (Podmiot odpowiedzialny dla leku Translarna®) jest globalną firmą biotechnologiczną, zajmującą się opracowywaniem i komercjalizacją innowacyjnych technologii, stosowanych w leczeniu poważnych, zagrażających życiu oraz rzadkich chorób. Firma koncentruje wysiłki w zakresie badania i rozwoju leków umożliwiających modulowanie RNA i wpływanie na produkcję białek. Głównym produktem firmy jest ataluren (nazwa handlowa Translarna®) – lek stosowany w leczeniu chorych z zaburzeniami genetycznymi warunkowanymi przez mutację nonsensowną: dystrofii mięśniowej Duchenne'a oraz mukowiscydozie.

Wnioskując z publikowanych raportów finansowych, firma przeznacza duże nakłady na finansowanie obszaru badań i rozwoju technologii (R&D – ang. *research and development*),

k którego celem jest tworzenie skutecznych, bezpiecznych oraz wygodnych w użyciu technologii medycznych [53, 54]. Nakłady na finansowanie R&D w latach 2011-2014 r. przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Nakłady finansowe na R&D**

Kategoria finansowa	Nakłady na R&D w 2014 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2013 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2012 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2011 roku (mln \$)
Nakłady na R&D	79,8	54,9	46,1	58,7
Nakłady na R&D związane z lekiem Translarna <sup>®</sup>	47,1	30,3	21,5	30,2
Przychody	25,2	34,7	33,9	105,4

Na podstawie powyższej tabeli wnioskować można, że PTC Pharmaceutical Inc. (spółka macierzysta PTC Pharmaceutical International Limited) w ciągu ostatnich lat znacznie zwiększał nakłady finansowe na działania w obszarze badań i rozwoju. Nakłady inwestycyjne na R&D w 2014 roku wzrosły w stosunku do roku 2013 o ok. 45%. W latach 2012-2014 same tylko nakłady na R&D przekraczały przychody spółki.

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Zamawiającego łączny koszt inwestycji związanej z odkryciem, rozwojem i komercjalizacją leku Translarna<sup>®</sup> przekroczył 500 milionów USD. Pionierskie badania trwały ponad 17 lat i obarczone były wysokim ryzykiem niepowodzenia.

Ponadto, firma PTC Therapeutics szacuje, że koszt dalszych badań klinicznych oraz prowadzenia rejestrów chorych na nmDMD wyniesie dodatkowe 75-100 milionów dolarów. Dzięki tym nakładom możliwe będzie pozyskanie długookresowych danych na temat skuteczności, bezpieczeństwa i tolerowalności leku Translarna<sup>®</sup>. Prace te prowadzone są we współpracy z TREAT-NMD, międzynarodową grupą ekspertów klinicznych.

Firma PTC przeprowadziła badania w Polsce. Z danych udostępnionych przez Zamawiającego wynika, że do badania 020e zakwalifikowano 8 pacjentów z Polski w okresie 24 kwietnia – 8 maja 2014. Ponadto firma przeprowadza także badania nad zastosowaniem leku ataluren w innych wskazaniach: w okresie 8 września – 7 października 2015 roku zakwalifikowano do badania 021 (mukowiscydoza warunkowana mutacją nonsensowną) 14 chorych.

Oszacowania przedstawiono w tabeli poniżej:

Oszacowanie	Wariant 1	Wariant 2
Liczba mężczyzn	18 619 809	18 619 809
Liczba chorych na DMD	1 542	890
Liczba chorych z mutacją nonsensowną	154	116
Liczba chorych chodzących w wieku co najmniej 5 lat	46	46

## 1.5. Porównanie kosztu atalurenu do innych leków sierocych w Anglii

Na podstawie dokumentów złożonych przez Zamawiającego do NICE [13] określono, że koszt stosowania atalurenu mieści się w przedziale kosztowym porównywalnych leków sierocych stosowanych w populacjach o zbliżonej liczebności.

**Tabela 2.**  
**Leki stosowane w chorobach rzadki/ultra-rzadkie finansowane w Wielkiej Brytanii**

Nazwa leku	Wskazanie	Przybliżona wielkość populacji (Anglia)	Koszt roczny dla średniej masy ciała (GBP)	Publikacje
Ataluren (Translarna®)	DMD warunkowane przez mutację nonsensowną	65	24-26kg: £246 tys.	<i>NICE ID428</i> [43]
Elosulfaza (Vimizim®)	Mukopolisacharydoza typu IV	74-77	25.3kg: £394 tys.	<i>NICE ID744</i> [44]
Idursulfaza (Elaprase)	Mukopolisacharydoza typu II	60	36kg: £309 tys.	<i>SMC advice – lipiec 2007</i> [59]
Eculizumab (Soliris®)	aHUS	170	Adult: £327 - £340 tys.	<i>NICE HST1 – styczeń 2015</i> [45]

Biorąc pod uwagę nakłady związane z prowadzeniem prac badawczych i rozwojem nowych technologii medycznych można na tej podstawie uznać wysoki koszt leku za uzasadniony i nie odbiegający od innych leków.

## 1.6. Brak systemowych rozwiązań w leczeniu chorób rzadkich w Polsce

DMD należy do chorób rzadkich, to znaczy takich które dotyczą niewielki odsetek całej populacji. W Europie chorobę uznaje się za rzadką, gdy dotyka co najwyżej 1 osobę na 2 000 osób. [68] Komisja Europejska przyjęła 29 kwietnia 1999 r. wspólnotowy program

działania w dziedzinie rzadkich chorób w ramach działań w zakresie zdrowia publicznego (1999-2003). Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z 16 grudnia 1999 r. zaznacza, że pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci [41].

Na mocy Decyzji Parlamentu Europejskiego i Rady UE (nr 1350/2007/WE) ustanawiającej drugi program działań w dziedzinie zdrowia na lata 2008 – 2013 wydano ZALECENIE RADY UE z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02), które zaleca Państwom Członkowskim ustanowienie i realizację planów dotyczących rzadkich chorób, najlepiej nie później niż przed końcem 2013 roku.

W związku z powyższym, w Polsce również podjęto decyzję o powstaniu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich, który zakłada trwałą realizację polityki zdrowotnej ukierunkowanej na potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi i będzie miał za zadanie wprowadzenie systemowego rozwiązania problemów zdrowotnych i socjalnych tej grupy chorych.

W Polsce założenia Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich opracowane zostały w procesie szerokich konsultacji w 2011 roku, zaś od tego czasu trwają prace nad ostateczną wersją Planu, które planowo powinny być zakończyć się do 18 grudnia 2012 roku [38, 60].

### **Struktura Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich (NPCR):**

#### A. Klasyfikacja i rejestr chorób rzadkich

- Kodyfikacja chorób rzadkich
- Rejestr chorób rzadkich

#### B. Diagnostyka chorób rzadkich

- Upowszechnienie badań przesiewowych
- Upowszechnienie testów genetycznych
- Budowa Systemu Ośrodków referencyjnych

#### C. Opieka zdrowotna dla pacjentów z chorobami rzadkimi

- Zwiększenie dostępności wysoko-specjalistycznej opieki medycznej



- Zwiększenie dostępności terapii lekowych
- Zwiększenie dostępności do drogich technologii
- Poprawa systemu rehabilitacji

#### D. Zintegrowana pomoc społeczna dla pacjentów z chorobami rzadkimi i ich rodzin

#### E. Informacja, nauka i edukacja w zakresie chorób rzadkich

- Rozwój i wspieranie badań
- Edukacja medyczna
- Edukacja społeczna

#### F. Monitorowanie realizacji planu

Pomimo zalecenia ze strony Komisji Europejskiej ustanowienia i realizacji planów dotyczących rzadkich chorób, najlepiej nie później niż przed końcem 2013 roku, w Polsce wdrożenie rozwiązań umożliwiających sprawną systemową opiekę chorych na choroby rzadkie jest nadal na niezadowalającym poziomie. Na podstawie zapisu wideo ostatniego posiedzenia parlamentarnego zespołu ds. chorób rzadkich Sejmu VII kadencji stwierdzono, że przebieg prac nad stworzeniem faktycznie funkcjonującej opieki nad chorymi napotyka następujące bariery:

- ⊕ Nie zdefiniowano celów operacyjnych planu dla chorób rzadkich. Powyższe zadania określają szeroki zakres zadań, ale nie precyzują co należy zrobić.
- ⊕ Brak ośrodków referencyjnych dla pacjentów chorych na choroby rzadkie. Powstające ośrodki nie są przygotowane do pełnienia tych świadczeń oraz nie mają doświadczenia. [60]

Z przyjętych początkowo założeń, obecnie udało się rozpocząć prace jedynie nad częścią dotyczącą rejestru chorych na choroby rzadkie [69]. Polska jest jednym z ostatnich krajów UE, w którym tego typu program nie został wdrożony. W styczniu 2016 roku wiceminister zdrowia Krzysztof Ładna zapowiedział powołanie nowego zespołu do spraw chorób rzadkich, który w przeciągu kilku miesięcy opracuje Plan dla chorób rzadkich, zgodnie z rekomendacjami Unii Europejskiej. Istnieje również konieczność wprowadzenia do przepisów



---

prawa w Polsce definicji choroby rzadkiej oraz ultraradkiej, które pomogą w finansowaniu leczenia [70].

## 1.7. Wybrane problemy aktualnej praktyki klinicznej w Polsce

Leczenie DMD jest bardzo złożone i obejmuje szereg dziedzin medycyny: opiekę nerwowo-mięśniową, rehabilitację, opiekę ortopedyczną, pulmonologiczną, kardiologiczną, gastrologiczną i psychologiczną [5]. Ze względu na rzadkość występowania DMD oraz brak programów zdrowotnych dedykowanych chorym w analizowanym wskazaniu, najprawdopodobniej w praktyce mogą występować trudności z zapewnieniem niezbędnej opieki medycznej. Z odnalezionych w Internecie doniesień, wynika, że pacjenci w Polsce mają problemy z dostępem do badań genetycznych, rehabilitacji oraz respiratorów. Jak wynika z wywiadu udzielonego przez Katarzynę Kozłowską – członka Komisji Rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych dla portalu niepełnosprawni.pl w 2005 roku istniały znaczne bariery w leczeniu chorych na DMD: dzieci chore na DMD nie miały systemowo zapewnionych i refundowanych rehabilitacji oraz sprzętu ortopedycznego (np. ortezy, gorsetów). Możliwość refundacji sprzętu ortopedycznego raz na dwa lub trzy lata nie jest wystarczająca ze względu na szybki wzrost dzieci w czasie, gdy choroba zaczyna się objawiać. Duże obciążenie finansowe stanowiły też respiratory [65]. Na podstawie wywiadu udzielonego przez dr Annę Kosterę-Pruszczyk portalowi nazdrowie.pl w 2010 roku dostęp do leków i rehabilitacji był ograniczony. Steroidy, które spowalniają postęp choroby co prawda nie są drogie ale dziecko musi przyjmować te leki wiele lat, a jeden z rodziców nie pracuje, bo musi się nim opiekować co znacznie nadwyręża rodzinny budżet. Rehabilitacja zazwyczaj w ramach ubezpieczenia zdrowotnego dostępna jest na okres miesiąca, a powtórzenie cyklu leczenia dostępne jest po 2-3 miesiącach. Zdaniem dr Kostery-Pruszczyk rehabilitacja powinna być prowadzona w sposób ciągły. Lekarka zwróciła też uwagę na to, że tylko niektóre koszty związane z leczeniem domowym przewlekłej niewydolności oddechowej są refundowane a dostęp do niezbędnych urządzeń możliwy jest wyłącznie dzięki pomocy Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych [66]. Jak wynika z artykułu dr Anny Łusakowskiej z Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2012 roku pacjent i rodzina napotyka problemy z dostępem do rehabilitacji i badań genetycznych [67].

---

Na podstawie informacji otrzymanych od ekspertów-klinicyistów ustalono, że kortykosteroidy nie są refundowane przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. Oznacza to, że rodziny chorych zmuszone są przez wiele lat nabywać te leki z odpłatnością 100%. Najprawdopodobniej dlatego, po utracie zdolności chodzenia ponad połowa chorych przestaje stosować kortykosteroidy, pomimo iż ich stosowanie nadal jest wskazane. Eksperci klinicyści wskazali także szereg udogodnień, których zastosowania wymagają chorzy na DMD po utracie zdolności chodzenia, takich jak: elektryczne wózki inwalidzkie, pionizatory, podnośniki, schodolazy. Zaopatrzenie w te urządzenia stanowi duże obciążenie finansowe dla rodzin chorych a środki na te cele nie pochodzą z Narodowego Funduszu Zdrowia.

Przytoczone powyżej opinie obrazują problemy z jakimi chorzy i ich rodziny muszą zmagać się w celu zapewnienia niezbędnej dla życia opieki medycznej. Pomimo upływu lat problemy pozostają te same: brak refundowanego leczenia, niedostateczna rehabilitacja i niedostateczne zapewnienie dostępu do respiratorów.

Objęcie chorych na DMD leczeniem w ramach programu lekowego z zastosowaniem atalurenu umożliwiłoby rozwiązanie podstawowego problemu, tj. braku systemowej opieki medycznej. Należy też mieć na uwadze, że stosowanie atalurenu opóźnia okres utraty zdolności chodzenia i tym samym odsuwa w czasie konieczność stosowania sprzętu ortopedycznego, wózków inwalidzkich oraz respiratorów.

## 1.8. Wnioski

Wyniki analizy ekonomicznej (rozdział 10) pokazują, że zastosowanie atalurenu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi dla chorego, które obejmują poprawę jakości życia i oczekiwanej długości życia chorych. Ataluren jest pierwszą terapią dedykowaną DMD.

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Translarna<sup>®</sup>, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, które umożliwiłoby przedłużenie czasu zdolności chodzenia do zakończenia dojrzwania, finansowanie leku Translarna<sup>®</sup> z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony. Dodatkowo podmiot

odpowiedzialny gotowy jest obniżyć ceny leku na warunkach określonych w załączniku 16.6 w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

## 2. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce atalurenu (Translarna®) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego *Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)* zwanego dalej *Programem lekowym*. Obecnie substancja nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

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

Populacja:

- ⊕ chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną dystrofiny w wieku od 5 lat.

Interwencja:

- ⊕ ataluren w połączeniu z leczeniem objawowym obejmującym kortykosteroidy (ATA).

Komparator:

- ⊕ wyłącznie leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy (PLC).

Wyniki:

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

Kortykosteroidy są obecnie jedyną terapią, wskazaną w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a, która opóźnia postęp choroby i w kontekście analiz ekonomicznych mogą być określane jako najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care* – BSC). Jednakże ze względu na fakt, że kortykosteroidy stosowane są równocześnie w ramieniu interwencji i komparatora w niniejszej analizie przyjęto konwencję, w której ramię

komparatora oznaczono jako placebo (PLC). Podejście takie zapewnia spójność oznaczeń w niniejszej analizie z oznaczeniami stosowanymi w badaniach klinicznych.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat [33].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [33]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla atalurenu wskazano leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy.

### 3. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu Markowa dostarczonego przez Zamawiającego, w którym dostosowano dane kosztowe oraz komparator do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono w nim wyniki porównania dla atalurenu w połączeniu z leczeniem objawowym obejmującym kortykosteroidy (ATA) względem leczenia objawowego obejmującego kortykosteroidy (PLC) stosowanego obecnie w Polsce w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [33] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia (rozdział 16.2).

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

### 4. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [73])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [57].

## 5. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 57].

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

## 6. Ocena wyników zdrowotnych

### 6.1. Skuteczność kliniczna

Skuteczność atalurenu została oceniona na podstawie *Badania 007* (publikacje *Bushby 2014* [5], *EMA 2014* [19], *Haas 2015* [25] oraz danych od Zamawiającego [13]: *Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document* w czasie 48 tygodni na podstawie następujących kategorii punktów końcowych:

- ⊗ odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;
- ⊗ zmiana 6MWD przedstawiona jako procent wartości należnej;
- ⊗ progresja (pogorszenie wyniku 6MWD);
- ⊗ jakość życia związana ze zdrowiem;
- ⊗ testy sprawnościowe w funkcji czasu;
- ⊗ aktywność fizyczna;

- ⊗ czas spędzony na wózku inwalidzkim;
- ⊗ przypadkowe upadki;
- ⊗ badania miometryczne.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkty końcowe:

- ⊗ odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;

Odległość pokonaną w czasie 6MWT oceniano w populacji ITT oraz w populacji cITT, uznanej przez EMA za słusznie wyodrębnioną. W każdej z populacji zastosowano kilka różnych metod statystycznych, zgodnie z którymi w części przypadków wykazano między grupą ATA a PLC różnicę istotną statystycznie (lub różnica była na granicy istotności statystycznej). Z kolei różnica istotna klinicznie między grupami została spójnie wykazana w każdej z populacji, niezależnie od przyjętej metodyki. Zgodnie z przedstawionymi wynikami ataluren istotnie klinicznie (oraz statystycznie) opóźnia progresję mierzoną za pomocą 6MWT w czasie 48 tygodni w porównaniu z brakiem leczenia [33].

Różnica między grupą ATA a PLC w odniesieniu do odległości pokonanej w czasie 6MWT jest jeszcze bardziej widoczna w przypadku podgrup (np. podgrupa ADP, chorzy z wynikiem początkowym 6MWD poniżej 350 m lub w przedziale od 300 do 400 m). Należy także wnioskować, że ataluren wykazuje korzyści u chorych niezależnie od stopnia nasilenia choroby, przy czym w bardziej zaawansowanych stadiach, efekt ten jest bardziej widoczny, ze względu na pogłębiającą się progresję [33].

## 6.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [33] nie wykazała istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy badaną technologią a komparatorem. Na tej podstawie założono, że ATA i PLC mają w DMD porównywalny profil bezpieczeństwa.

## 7. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w

analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [57, 74],

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1, 57], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

## 8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ATA vs. PLC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano niejednorodny model Markowa dostarczony przez Zamawiającego dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* [33] stwierdzono, że prawdopodobieństwa przejść chorego do poszczególnych stanów nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

### 8.1. Struktura modelu

*Wytyczne AOTMiT* wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. Przyjęta długość jednego cyklu to 3 miesiące. Do wykonania modelu wykorzystano programie MS Excel 2010.

Zgodnie z przebiegiem choroby, w modelu uwzględniono sześć stanów:

1. chodzący (A),
2. niechodzący (NA),

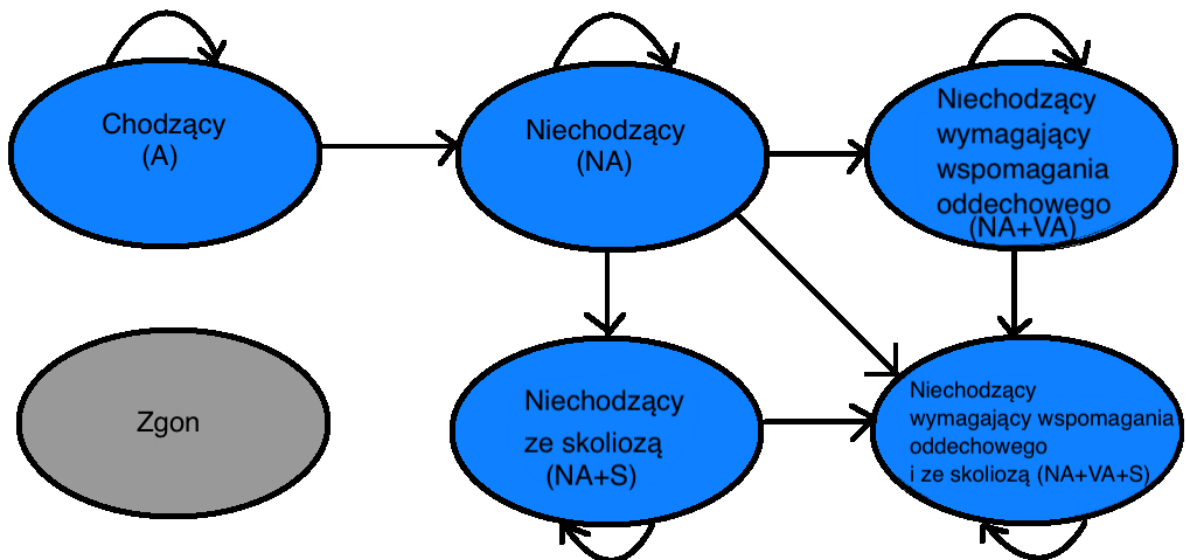


3. niechodzący wymagający wspomagania oddechowego (NA+VA),
4. niechodzący ze skoliozą (NA+S),
5. niechodzący wymagający wspomagania oddechowego i ze skoliozą (NA+VA+S),
6. zgon

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach trzymiesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia), w horyzoncie dożywotnim.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej**



Chorzy mogą przejść do stanu „zgon” z każdego innego stanu modelu, na rysunku powyżej, dla uproszczenia nie uwzględniono strzałek prowadzących do tego stanu.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu jest stan chodzący. W stanie chodzącym chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu niechodzącego).



---

Ze stanu niechodzącego chory może przejść do stanu niechodzącego wymagającego wspomaganie oddechowego, niechodzącego ze skoliozą lub niechodzącego wymagającego wspomaganie oddechowego i ze skoliozą.

Stanem końcowym w modelu jest stan zgon. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. ze stanów A, NA, NA+VA, NA+S oraz NA+VA+S.

Powyższa struktura modelu została przedstawiona polskim ekspertom-klinicytom, którzy potwierdzili, że dobrze odzwierciedla ona rzeczywisty przebieg choroby i związanych z nią powikłań.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.3.

Główna korzyść wynikająca ze stosowania atalurenu to opóźnienie przejścia do stanu oznaczającego utratę możliwości chodzenia (stan zdrowia niechodzący), który następnie wpływa na progresję do kolejnych stanów zdrowotnych, wymagających wspomaganie oddechowego, zabiegu operacyjnego skoliozy lub zarówno wspomaganie oddechowego jak i operacji skoliozy. Powodem, dla którego rozważono wymienione stany jest fakt, że generują one największe koszty oraz są związane ze znacznym spadkiem jakości życia.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## **8.2. Prawdopodobieństwa przejść**

### **8.2.1. Czas do utraty zdolności chodzenia**

Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia oszacowano wykorzystując krzywą Kapłana-Meiera z publikacji *Ricotti 2013* [56] dla chorych leczonych kortykosteroidami. Następnie oszacowano przeciętną korzyść zdrowotną dla chorych stosujących ataluren, tj. opóźnienie utraty zdolności chodzenia wykorzystując dane z badań 007 i 020 dotyczących wyników testu sześciominutowego marszu. Wyniki te ekstrapolowano i uzyskano różnicę w czasie do utraty zdolności chodzenia pomiędzy atalurenem, a leczeniem objawowym. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA oszacowano poprzez

---

przesunięcie krzywej dla PLC o wartość odpowiadającą różnicy w czasie do utraty zdolności chodzenia.

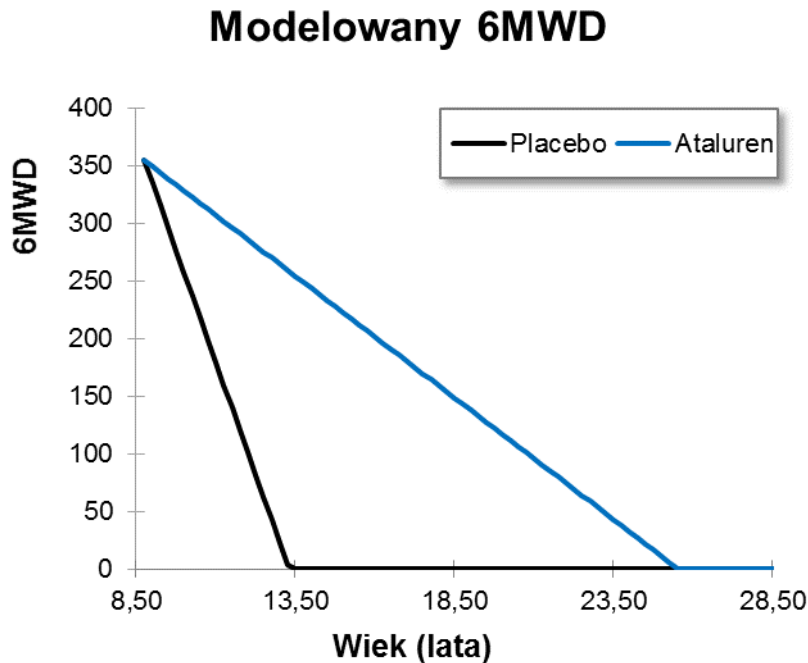
### 8.2.1.1. Ekstrapolacja wyników testu sześciominutowego marszu

W celu oszacowania różnicy czasu do utraty zdolności chodzenia pomiędzy zastosowanymi interwencjami użyto ekstrapolacji liniowej danych z badań 007 i 020 (zdaniem komitetu oceniającego<sup>3</sup> NICE badanie 020 dostarcza cennych informacji i może przyczynić się do redukcji niepewności związanej z wynikami badania 007 [43]) dotyczących dystansu, jaki byli w stanie przejść chorzy w przeciągu 6 minut (6MWD). Wynik ekstrapolacji wskazuje, że chorzy leczeni ATA będą zachowywali zdolność chodzenia aż o 12,2 lat dłużej względem chorych leczonych PLC (25,6 vs 13,3 lat). Zbadano również scenariusz, w którym założono nieliniowy spadek w dystansie, jaki byli w stanie przejść chorzy. Wówczas różnica w czasie do utraty zdolności chodzenia pomiędzy atalurem, a leczeniem objawowym w postaci kortykosteroidów wyniosła 7,1 lat (21,3 vs. 14,2). Dane wykorzystane do ekstrapolacji na podstawie badań 007 i 020 oraz szczegółowe obliczenia (dla trendu liniowego oraz nieliniowego) opublikowano w abstrakcie *Clayton 2016* [11].

Ekstrapolacje dają wiarygodne oszacowania średniego czasu do utraty zdolności chodzenia dla komparatora (13,3 lat dla ekstrapolacji liniowej i 14,2 dla ekstrapolacji nieliniowej), jednak mało prawdopodobnym jest, aby taki kształt krzywej (linia prosta) odzwierciedlał praktykę kliniczną. Dlatego też zdecydowano się na przeszukanie literatury w celu odnalezienia krzywych Kaplana-Meiera dla czasu do utraty zdolności chodzenia. Odnaleziono jedno badanie: *Ricotti 2013* [56], które dotyczy długoterminowego badania chłopców z DMD w Wielkiej Brytanii. Dokonano w nim porównania kortykosteroidów stosowanych codziennie (bez przerw) oraz okresowo (w sposób przerywany). U chorych, którzy stosowali kortykosteroidy codziennie, średni wiek, w którym nastąpiła utrata zdolności chodzenia wyniósł 13,5 lat. Z faktu, że średnie czasy do utraty zdolności chodzenia dla ramienia PLC ekstrapolowane z badań 007 i 020 i odnalezione w literaturze (*Ricotti 2013*) są porównywalne, dlatego też dla tego ramienia, w celu oszacowania czasu do utraty zdolności chodzenia, zdecydowano się na użycie krzywych Kaplana-Meiera dotyczących codziennego stosowania kortykosteroidów z publikacji *Ricotti 2013*.

<sup>3</sup> ang. *Evaluation Committee*

**Rysunek 2.**  
**Ekstrapolacja liniowa wyniku 6MWD**



#### 8.2.1.1. Dostosowanie danych do polskiej praktyki klinicznej

W modelu centralnym w analizie podstawowej przyjęto, że utrata zdolności chodzenia będzie następować zgodnie z trendem liniowym oraz rozpatrzono alternatywny trend nieliniowy. Oba podejścia zostały przedstawione polskim ekspertom-klinicytom<sup>4</sup>, którzy następnie zostali poproszeni o ocenę wiarygodności tych oszacowań zgodnie ze swoją wiedzą na temat przebiegu choroby u chorych leczonych w Polsce. Klinicyści potwierdzili, że wnioskowanie na podstawie wyników testu 6MWD jest uzasadnione. Dwóch ankietowanych ekspertów jest zdania, że szacunki otrzymane z modelu nieliniowego są prawdopodobne<sup>5</sup>. W związku z powyższym uznano za zasadne uwzględnienie w analizie podstawowej modelu nieliniowego.

Ekstrapolacje nieliniową wykonano przy założeniu, że zmiana wyniku 6MWD będzie różnić się w trzech przedziałach:

<sup>4</sup>

[Redacted text]

<sup>5</sup> wyniki badania ankietowego są zamieszczone w *Analizie Klinicznej* [33]

- ⊗ 6MWD > 400 m - spadek 6MWD postępuje najwolniej
- ⊗ 6MWD ∈ <300m, 400m> - spadek 6MWD postępuje w średnim tempie
- ⊗ 6MWD < 300 m – spadek 6MWD postępuje najszybciej

Wykonawca modelu dostarczył dane z badania 007 i 020 dla ramienia PLC i ATA na podstawie, których oszacowano spadki 6MWD w każdym z powyższych przedziałów. Dane wykorzystane do ekstrapolacji na podstawie badań 007 i 020 oraz szczegółowe obliczenia (dla trendu liniowego oraz nieliniowego) opublikowano w abstrakcie Clayton 2016 [11]:

- ⊗ Jest prawdopodobne, że wielu pacjentów będzie rozpoczynało leczenie we wcześniejszych stadiach choroby. Średnia ważona wyniku 6MWD w baseline z badań 007 oraz 020 wyniosła 436 m.
- ⊗ Dane z badania dla atalurenu oraz opublikowanych badań dotyczących naturalnego przebiegu choroby sugerują, że trajektoria zmian 6MWD może przebiegać odmiennie u pacjentów z wysokim wynikiem i niskim wynikiem testu.

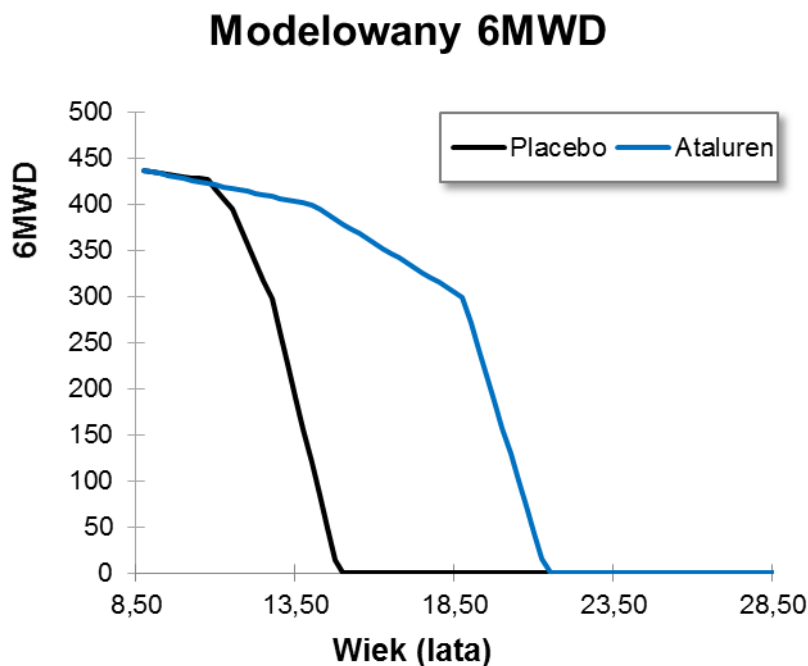
Aby oszacować spadek 6MWD w czasie 48 tygodni wykorzystano dane z badania 020 oraz dane z badania 007 dotyczące pacjentów w fazie pogorszenia zdolności chodzenia (tych, którzy spełnili kryteria włączenia do badania 020). Następnie obliczono średnią ważoną z tych danych dla przedziałów 6MWD: >400m, 300-400m oraz <300m. Biorąc pod uwagę, że w grupie pacjentów o wyniku <300m 6MWD może nie być wystarczająco wrażliwym narzędziem do pomiaru efektów leczenia, przyjęto, że efekt atalurenu będzie wynosić 20% (co jest założeniem konserwatywnym, ponieważ

Do obliczeń przyjęto, że chory zaczyna leczenie z poziomem 6MWD wynoszącym 436 m i jego wynik pogarsza się w stałym tempie aż do osiągnięcia 6MWD<400m. Wówczas stopa spadku 6MWD ulega zmianie do właściwej dla grupy 300-400 m. W momencie gdy pacjenci osiągają 6MWD<300m uwzględniono przeciętny ważony spadek z grupy <300 m dla chorych z badań 007 i 020.

Ponadto przyjęto, że w ramieniu PLC po 2 latach leczenia spadek 6MWD jest średnią z przedziałów 300-400 m i +400 m. W ciągu badania 48-tygodniowego zauważono poprawę u pacjentów stosujących placebo w grupie >400m, która nie odpowiadała długookresowemu przebiegowi choroby i najprawdopodobniej wynikała z przejściowej poprawy 6MWD u chłopców w młodym wieku (gdy naturalny rozwój dziecka jest jeszcze szybszy od progresji choroby). W związku z tym obserwowaną wartość spadku 6MWD w ramieniu PLC uwzględniono tylko dla pierwszych dwóch lat leczenia, po czym przyjęto wartość spadku

6MWD wynoszącą 38m. Ta wartość jest średnią z grupy >400 (spadek 6MWD o 4,8 m) i 300-400m (spadek 6MWD o 71,9 m) w ciągu 48-tygodni. Założenie to wpływa na poprawę dopasowania wyników ekstrapolacji dla ramienia PLC do realistycznego czasu utraty zdolności chodzenia (tj. czasu z publikacji *Ricotti 2013* [56]). Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki ekstrapolacji nieliniowej:

**Rysunek 3.**  
**Ekstrapolacja nieliniowa wyniku 6MWD**



#### 8.2.1.1. Dopasowanie rozkładów parametrycznych

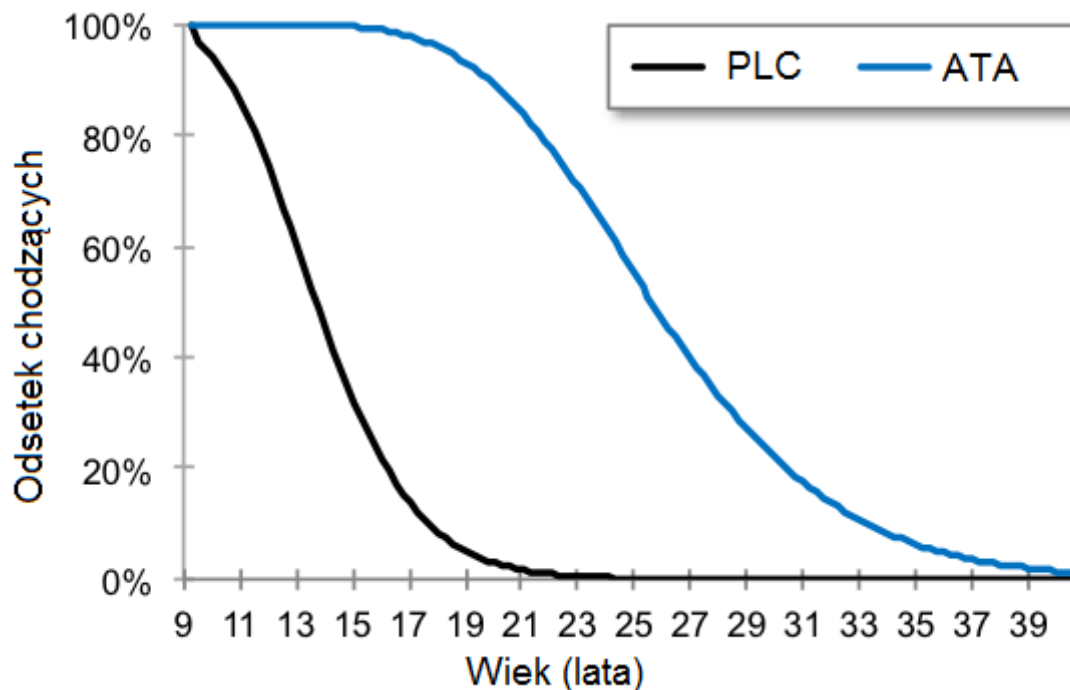
W celu otrzymania prawdopodobieństw przejść ze stanu chodzącego do niechodzącego (w zależności od wieku pacjenta), do krzywych Kaplana-Meiera opublikowanych w publikacji *Ricotti 2013* obrazujących czas do utraty zdolności chodzenia, dopasowano funkcję parametryczną. W analizie podstawowej wykorzystano funkcję rozkładu log-normalnego<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Wnioskodawca we wniosku złożonym do NICE przedstawił modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w oparciu o rozkład Weibulla. Zespół oceny dowodów (ang. *Evidence Review Group*) NICE biorąc pod uwagę, nie tylko jakość dopasowania ale także prawdopodobieństwo wystąpienia danych krzywych w warunkach klinicznych uznał, że preferowanym rozkładem dla czasu utraty zdolności chodzenia jest rozkład log-normalny. [43]. W związku z powyższym w modelu dla czasu do utraty zdolności chodzenia uwzględniono tylko dwa rozkłady: log-normalny (w analizie podstawowej) oraz log-logistyczny (w analizie wrażliwości).

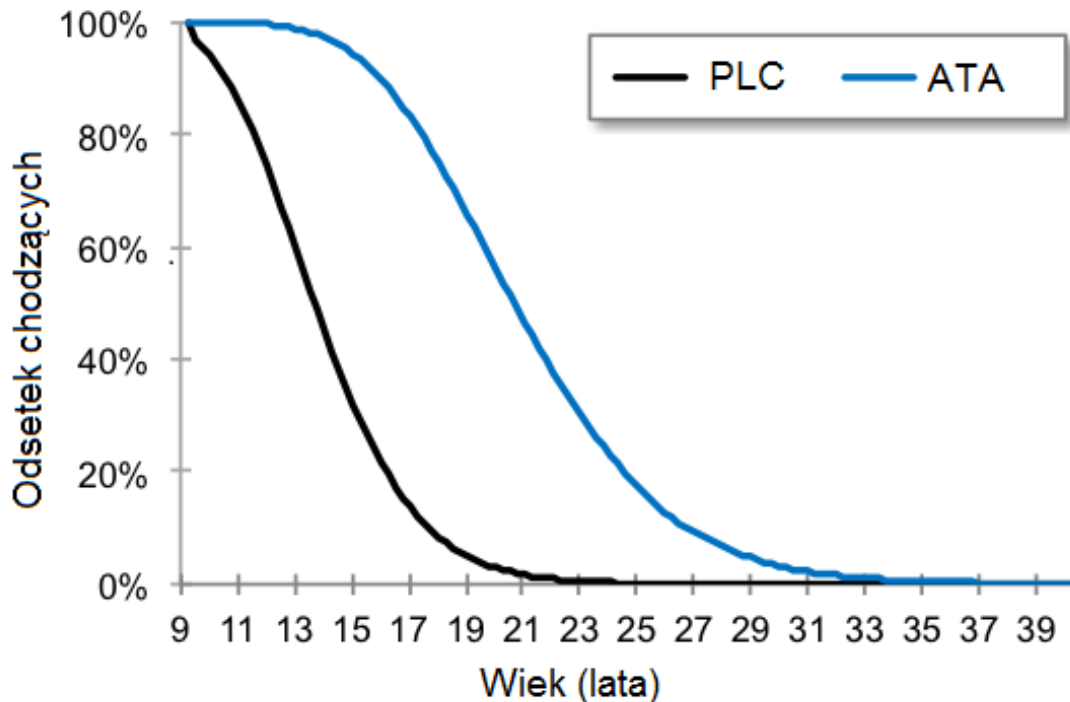
Charakteryzowała się ona średnią i medianą powyżej 13 lat, dlatego uznaje się, że jest odpowiednia dla reprezentowania ramienia PLC.

Aby oszacować czas do utraty zdolności chodzenia dla atalurenu, krzywa uzyskana dla PLC została przesunięta w prawo, tak, aby różnica w średnim czasie do utraty zdolności chodzenia pomiędzy atalurenem i PLC była taka sama, jak przewidywano na podstawie ekstrapolacji danych z badań 007 i 020. Czas do utraty zdolności chodzenia dla ATA i PLC został przedstawiony na poniższych rysunkach (dla ekstrapolacji liniowej Rysunek 4 oraz dla ekstrapolacji nieliniowej Rysunek 5).

**Rysunek 4.**  
**Czas do utraty zdolności chodzenia (ekstrapolacja liniowa)**



**Rysunek 5.**  
**Czas do utraty zdolności chodzenia (ekstrapolacja nieliniowa)**



Dopasowanie krzywej dla ramienia ATA można uznać za konserwatywne, ponieważ dane z badania 007 wykazały, że efekty leczenia mogą być większe, gdy rozpocznie się leczenie u młodszych pacjentów. W przyszłości, większość pacjentów, którzy będą leczeni przy wykorzystaniu atalurenu będą rozpoczynać leczenie w młodszym wieku niż pacjenci z przeprowadzonego badania klinicznego, będą rozpoczynali leczenie tak wcześnie jak to jest możliwe, to znaczy od 5-go roku życia. W związku z tym, u młodszych pacjentów przypuszczalnie czas do utraty zdolności chodzenia będzie większy niż przedstawiono na rysunkach powyżej.

Parametry dopasowanych funkcji prawdopodobieństwa, kryteriów informacyjnych, które posłużyły do oceny dopasowania funkcji przeżycia dotyczącymi wyboru krzywych użytych w analizie przedstawiono w załączniku 16.1.1 (patrz Tabela 43, Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46).

### 8.2.2. Czas do rozwinięcia się skoliozy i utraty możliwości samodzielnego oddychania

Po utracie możliwości chodzenia, chorzy na DMD mogą przejść do stanu, w którym wymagają pomocy w oddychaniu (NA+VA), do stanu, w którym rozwinięła się u nich skolioza (NA+S), bądź do stanu, w którym wymagają pomocy w oddychaniu oraz mają rozwinięta



skoliozę (NA+VA+S). Przeprowadzone badanie kliniczne nie trwało wystarczająco długo, aby uzyskać dane pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństw przejść chorego do poszczególnych stanów. W związku z tym, w modelu prawdopodobieństwa przejść ze stanu, w którym chory nie chodzi do pozostałych stanów (NA+VA, NA+S lub NA+VA+S) określono w oparciu o dane z publikacji *Humbertclaude 2012* [27]. Opublikowane dane pochodziły z francuskiej bazy dystrofinopatii i obejmują 278 pacjentów z DMD ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 14,2 lat. W publikacji tej, autorzy stwierdzili statystycznie istotną zależność pomiędzy wiekiem utraty zdolności chodzenia i diagnozowaniem skoliozy, a także wiekiem utraty możliwości chodzenia, a zdiagnozowaniem natężonej pojemności życiowej (FVC)  $\leq 30\%$ . Chory z FVC  $\leq 30\%$  ma ciężką niewydolność oddechową i wymaga pomocy w oddychaniu. W publikacji, pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od wieku utraty zdolności chodzenia: pierwsza grupa to chorzy w wieku do 8 lat, druga grupa to chorzy z przedziału 8-11 lat, zaś trzecia grupa zawierała chorych powyżej 11 roku życia. Biorąc pod uwagę, że modelowana grupa składa się z chorych chodzących, dla których średnia wieku na początku badania wyniosła 8,8 lat, do analizy wykorzystano jedynie dwie grupy wiekowe: 8-11 lat oraz powyżej 11 lat.

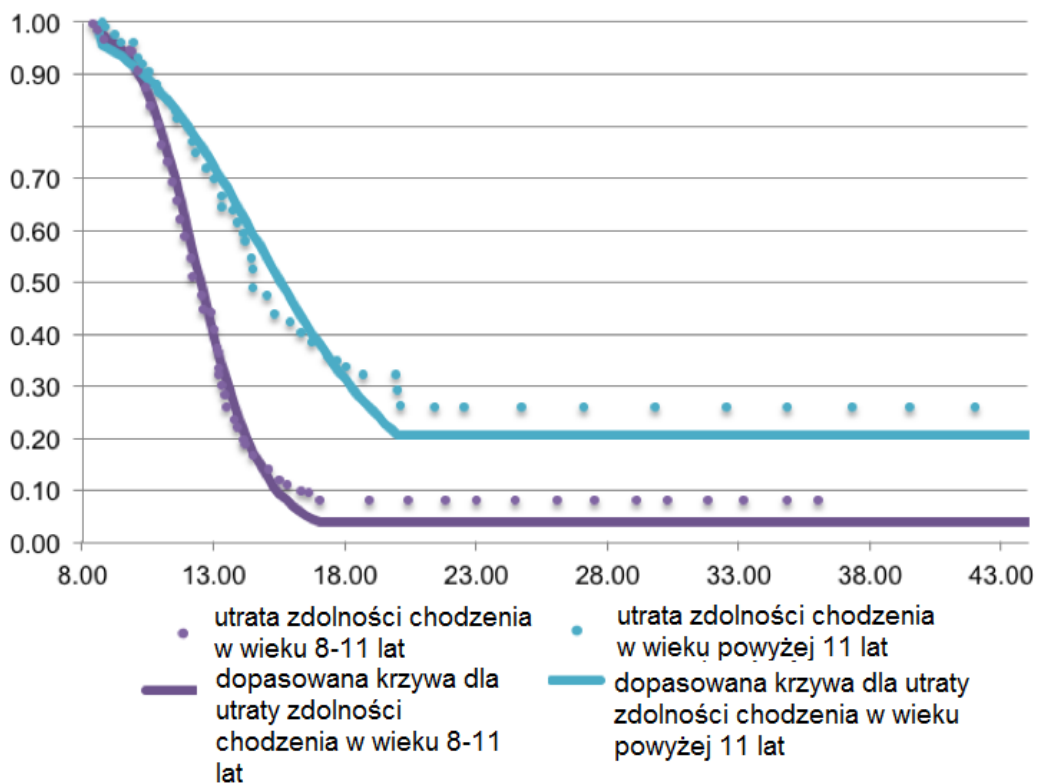
Funkcja przeżycia dla czasu do pojawienia się skoliozy stabilizuje się po około 17 latach, dla chłopców, którzy utracili umiejętność chodzenia w wieku 8-11 lat oraz po około 20 latach, dla chłopców, którzy utracili umiejętność chodzenia po 11 roku życia.

W literaturze można odnaleźć potwierdzenie faktu, że u chorych, którzy dłużej zachowują zdolność chodzenia, występują mniejsze szanse na rozwinięcie się skoliozy (*Eagle 2007* [17], *Yilmaz 2004* [75], *Kinali 2007* [31]). Stąd też, przedłużenie czasu, w którym chorzy chodzą, jest jednym z najważniejszych czynników zapobiegania lub spowalniania progresji skoliozy.

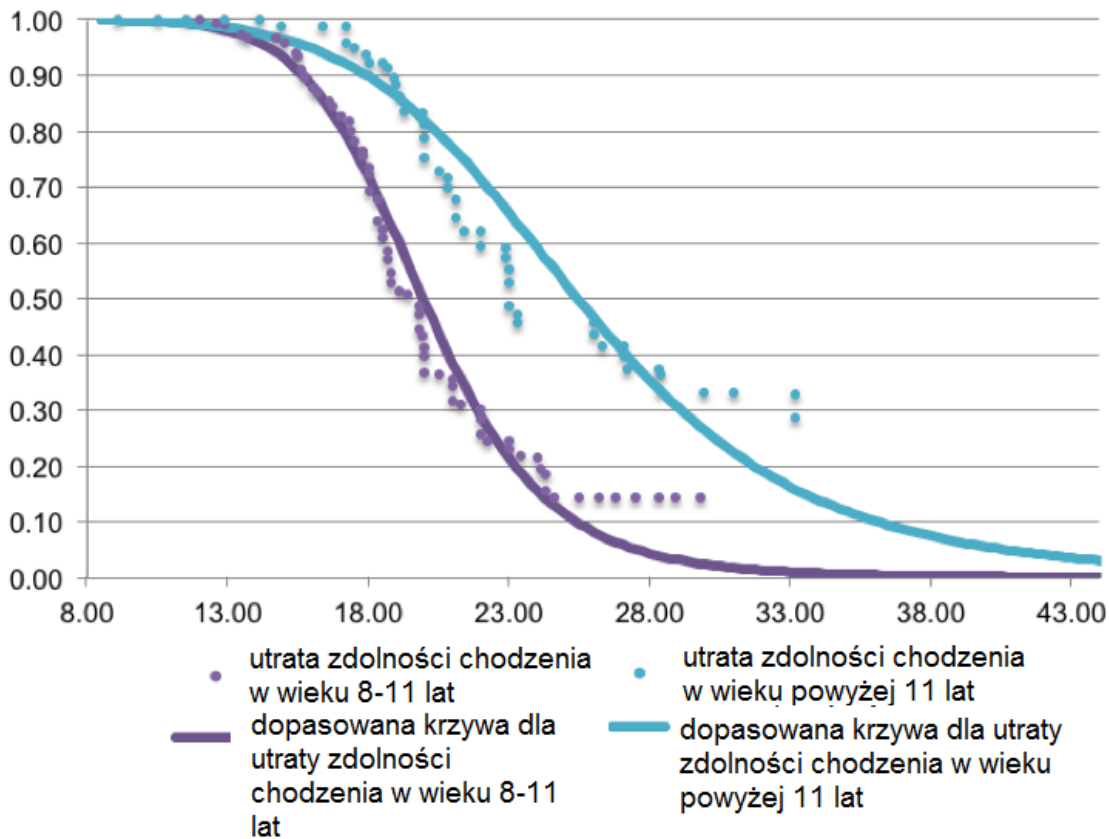
Zgodnie z publikacją *Humbertclaude 2012*, u chorych, którzy utracili umiejętność chodzenia w wieku 8-11 lat po 17 roku życia nie rozwija się skolioza, to znaczy krzywa dla czasu do wystąpienia skoliozy stabilizuje się na poziomie wieku 17 lat. W przypadku chorych, którzy utracili umiejętność chodzenia po 11 roku życia, skolioza nie rozwija się po osiągnięciu wieku 20 lat, oznacz to, że krzywa dla czasu do wystąpienia skoliozy stabilizuje się na poziomie 20 lat. Poniższe rysunki (Rysunek 6, Rysunek 7) przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera z publikacji *Humbertclaude 2012* wraz z dopasowanymi do nich krzywymi.

**Rysunek 6.**  
**Czas do wystąpienia skoliozy**





**Rysunek 7.**  
**Czas do utraty zdolności samodzielnego oddychania**



Nie odnaleziono żadnych badań mówiących o tym, jakie jest prawdopodobieństwo przejścia chorego do stanu, w którym jednocześnie wymaga wspomagania oddechowego oraz ma skoliozę, stąd prawdopodobieństwo to uzyskano przy użyciu kombinacji prawdopodobieństw przejść dla stanu, w którym chory wymaga wspomagania oddechowego oraz stanu ze skoliozą.

Nie odnaleziono również żadnych badań mówiących o bezpośrednim wpływie atalurenu na opóźnienie pojawienia się u chorych skoliozy lub problemów z oddychaniem, jednak ataluren ma znaczny wpływ na wydłużenie czasu, w którym chory może chodzić, a zgodnie z publikacją *Humbertclaude 2012* od tego wieku zależy częstość występowania u chorych skoliozy oraz problemów z oddychaniem. Stąd, ataluren w sposób pośredni wpływa pozytywnie na zmniejszenie częstości skoliozy i wydłużenie czasu do nastąpienia momentu, w którym chorzy wymagają wspomagania oddechowego.

Prawdopodobieństwo wystąpienia skoliozy i wspomaganie oddechowego modelowano za pomocą rozkładów log-logistycznych.<sup>7</sup>

Parametry dopasowanych funkcji prawdopodobieństwa oraz uzasadnienie ich wyboru użytych w analizie przedstawiono w załączniku 16.1.2 (patrz do ale przedstawiono tabelę zawierającą informacje dotyczącą tego, który rozkład był najlepiej dopasowany podano, który w kolejności względem dopasowania do danych był rozkład wykorzystany w analizie. Zestawienie tych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 47.**

**Dopasowanie do danych rozkładów wykorzystanych do modelowania prawdopodobieństwa skoliozy oraz wentylacji mechanicznej**

Parametr	Rozkład najlepiej dopasowany do danych	Rozkład wykorzystany w analizie podstawowej	Dopasowanie do danych rozkładu wykorzystanego w analizie podstawowej
Skolioza 8-11 lat	Log-logistyczny	Log-logistyczny	1 najlepszy
Skolioza powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy
Wentylacja mechaniczna 8-11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	2 najlepszy
Wentylacja mechaniczna powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy

W przypadku rozwinięcia skoliozy u chorych w wieku 8-11 lat modelowanie w analizie podstawowej wykonano w oparciu o najlepiej dopasowany rozkład do danych. W przypadku pozostałych rozkładów najlepiej dopasowanym do danych był rozkład uogólniony gamma, jednak biorąc pod uwagę tendencję tego rozkładu do zaniżania prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia w długim okresie (patrz rozdział 16.1.1 i 16.1.3) uznano, że modelowanie w oparciu o inne, również dobrze dopasowane rozkłady jest akceptowalnym rozwiązaniem.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów testowanych rozkładów.

Tabela 48, Tabela 50).

<sup>7</sup> W analizie złożonej do NICE wnioskodawca w obu przypadkach zastosował rozkłady Weibulla (który spełnia założenie proporcjonalnego hazardu). Zgodnie z podejściem preferowanym przez zespół oceny dowodów NICE w modelu wykorzystano bardziej elastyczne formy rozkładów, tj. rozkład log-logistyczny [43].

### 8.2.3. Czas przeżycia

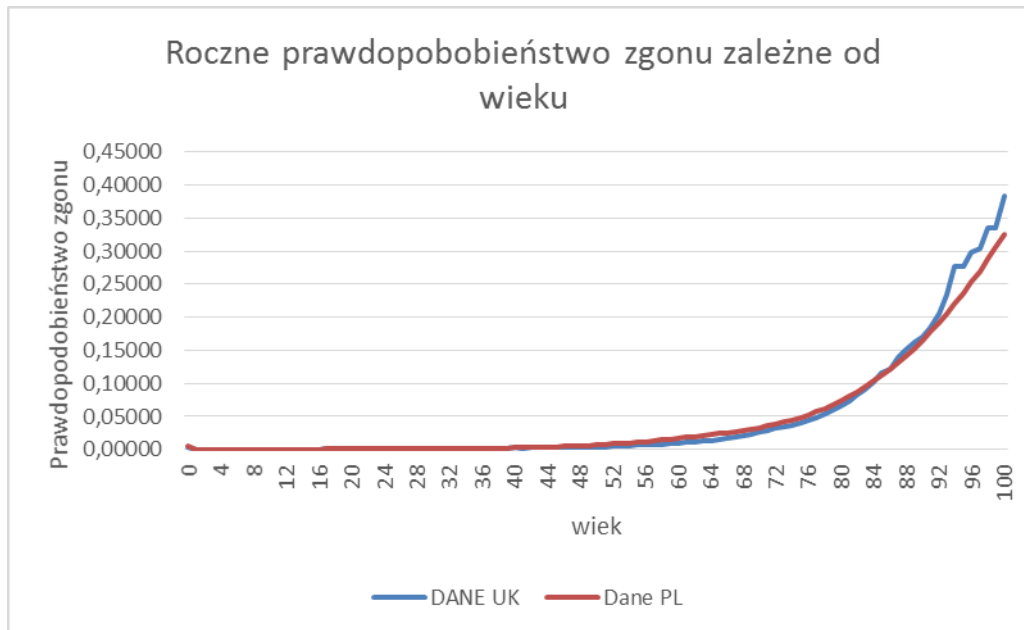
Chorzy mogą przejść do stanu zgon z każdego innego stanu zdrowia. W analizie uwzględniono ryzyko zgonu wynikające z DMD oraz ryzyko zgonu zależne od wieku tj. takie, które dotyczy całej populacji ogólnej.

#### 8.2.3.1. Prawdopodobieństwo zgonu zależne od wieku (w populacji generalnej)

Jeśli chory przechodzi do stanu zgon ze stanu chodzącego, przypuszcza się, że jego zgon mógł nastąpić z innych przyczyn niż z powodu DMD. Ryzyko zgonu zależne od wieku wyznaczono na podstawie danych z brytyjskiego urzędu statystycznego (ONS 2013 [49]). Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono wariant w którym dane brytyjskie zastąpiono danymi polskimi z bazy demografia GUS [24].

Należy przy tym podkreślić, że ryzyko zgonu zależne od wieku ma bardzo niewielki wpływ na analizę ponieważ, główną przyczyną zgonu jest progresja choroby i jej następstwa: zaburzenia oddychania, skolioza i zaburzenia pracy serca. W związku z powyższym nie oczekuje się, że wybór danych brytyjskich zamiast polskich dla przeżycia w populacji generalnej będzie miał znaczący wpływ na wynik analizy. Na podstawie wizualnej oceny prawdopodobieństw zgonu w populacji polskiej i brytyjskiej, określono, że są one niemal jednakowe w przedziale wiekowym od 0 do ok. 85 lat (patrz **Rysunek 8**). W związku z powyższym uznano, że wykorzystanie danych brytyjskich w analizie podstawowej nie stanowi istotnego ograniczenia analizy.

**Rysunek 8.**  
**Porównanie prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej polskiej i brytyjskiej**



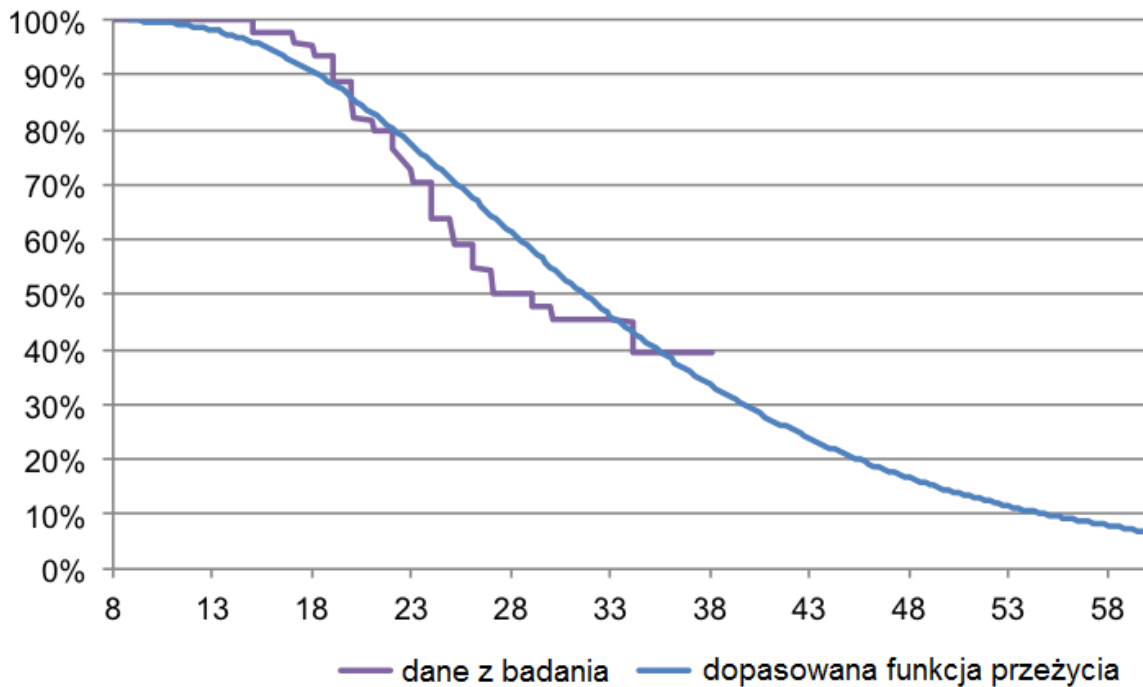
### 8.2.3.1. Prawdopodobieństwo zgonu wynikające z DMD

Przeszukano literaturę w celu odnalezienia badań dotyczących prawdopodobieństwa zgonu spowodowanego jedynie DMD w zależności od wieku chorego. Odnaleziono dwie publikacje: *Rall 2012* [55] oraz *Van den Bergen 2014* [6], w których zostały zaprezentowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla chorych z DMD.

Publikacja *Van den Bergen 2014* dotyczy badania przeprowadzonego w Holandii wśród 336 chorych na DMD urodzonych w latach 1980-2006. W trakcie trwania badania zaobserwowano 41 zgonów.

Publikacja *Rall 2012* dotyczy badania przeprowadzonego w Niemczech obejmującego 94 chorych leczonych PLC urodzonych w latach 1970-1980. W okresie trwania badania zaobserwowano 44 zgony. Mediana przeżycia w obu badaniach była podobna. Biorąc pod uwagę, że szybkość cenzurowania w badaniu *Rall 2012* była mniejsza, przyjęto dane z tego badania do analizy podstawowej, zaś badanie *Van den Bergen 2014* przyjęto do analizy wrażliwości. Do danych z badania dopasowano funkcje przeżycia w celu ekstrapolacji danych.

**Rysunek 9.**  
**Funkcja przeżycia dopasowana do danych z badania dotyczących czasu życia chorych**



Ponadto, zgodnie z publikacjami *Essen 1997* [20] i *Rall 2012* istnieje korelacja pomiędzy wiekiem, w którym chorzy przestali chodzić, a wiekiem śmierci. W publikacji *Essen 1997* określono względne ryzyko zgonu związane z utratą możliwości chodzenia rok wcześniej na poziomie 1,22. W badaniu tym, mediana przeżycia dla chorych, którzy utracili zdolność chodzenia przed osiągnięciem wieku 10 lat wyniosła 17,3 lat (95% CI: 16,7-18,0 lat) w porównaniu do 20,1 lat dla chorych, którzy tracili zdolność chodzenia po ukończeniu 10 lat (95% CI: 19,4-20,9 lat). W badaniu *Rall 2012* wykazano, że istnieje istotna korelacja między wiekiem przejścia chorych na DMD na wózek inwalidzki i wiekiem ich śmierci ( $p=0,016$ ). Na podstawie dokumentów przedstawionych do NICE wiadomo, że eksperci kliniczni potwierdzili istnienie niemal liniowej zależności pomiędzy czasem utraty możliwości chodzenia chorych i czasem ich zgonu [43]. Ponieważ oczekuje się, że ataluren opóźni moment konieczności przejścia chorego na DMD na wózek inwalidzki o 7-12 lat, zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, spodziewanym efektem jest, że przedłuży on również całkowite trwanie ich życia o 7-12 lat.

Nie odnaleziono konkretnych danych dla względnego ryzyka zgonu (chorzy chodzący vs. niechodzący), wiadomo jednak, że powinno być niższe niż 0,87 (ponieważ  $0,87=1/1,22$ ) i to prawdopodobnie znacznie niższe. Wartość 1,22 oznacza oszacowane względne ryzyko zgonu związane z przejściem ze stanu chodzącego do niechodzącego jeden rok wcześniej. W modelu przyjęto konserwatywną wartość dla względnego ryzyka zgonu w wysokości 0,67.

---

Ryzyko względne posłużyło do wyznaczenia liczby dodatkowych lat życia w ramieniu ATA w stosunku do PLC, tj. do przesunięcia krzywej przeżycia dla ATA względem PLC.

Parametry dopasowanych funkcji prawdopodobieństwa użytych w analizie oraz kryteriów informacyjnych, które posłużyły do oceny dopasowania przedstawiono w załączniku 16.1.3 (patrz Tabela 50).

## **8.3. Jakość życia**

### **8.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej**

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie trzy publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 16.2.5.

### **8.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w Analizie klinicznej**

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

### **8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa**

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [42]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów,

---

niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania *Landfeldt 2014* [33] oraz założeń przyjętych w modelu. Uwzględniono to badanie w analizie podstawowej ze względu na jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D oraz raportowanie jakości życia dla stanów zdrowia chorego odpowiadających stanom wyszczególnionym niniejszym modelem ekonomicznym.

Biorąc pod uwagę, że DMD to choroba, która wymaga z reguły dożywotniej opieki ze strony rodziców, rodzeństwa lub innych opiekunów nieformalnych, należy uznać, że spadek użyteczności można zaobserwować zarówno w stosunku do chorych na DMD, jak i opiekunów tych chorych.

Użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia chorego zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (**Tabela 3**).

**Tabela 3.**  
**Użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia chorych w analizowanym wskazaniu**

Stan chorego	Odsetek pacjentów	Użyteczność
Początkowy chodzący (5-7 lat)	46 (24%)	0,66
Późny chodzący (8-11 lat)	62 (32%)	0,58
Początkowy niechodzący (12-15 lat)	34 (18%)	0,25
Późny niechodzący (powyżej 16 lat)	49 (26%)	0,12

Ponieważ leczenie atalurem może przedłużyć możliwość chodzenia, aż do okresu dojrzewania, dlatego też pacjenci leczeni przy użyciu leku Translarna® będą w lepszym stanie samopoczucia w momencie utraty możliwości chodzenia niż pacjenci, którzy utracili ją w młodszym wieku. Chorzy, którzy tracą umiejętność chodzenia po okresie dojrzewania charakteryzują się lepszą pracą płuc i dopiero w późniejszym okresie dochodzi u nich do utraty siły w rękach. Oznacza to, że mogą dłużej wykonywać codzienne czynności, takie jak jedzenie czy sprząatanie, nawet jeśli poruszają się przy użyciu wózka inwalidzkiego. Prowadzi to do przedłużenia okresu niezależności chorego, a zatem również poprawy jego jakości życia. W związku z tym użyteczność 0,25 z publikacji *Landfeldt 2014* została użyta do wyznaczenia jakości życia w ramieniu ATA w stanie niechodzącym (NA, NA+VA), natomiast



chorym leczonym jedynie przy użyciu kortykosteroidów przypisano użyteczność w wysokości 0,12, to znaczy odpowiadającą chorym w stanie późnym niechodzącym.

Nie odnaleziono danych opisujących jaki spadek użyteczności towarzyszy pojawieniu się skoliozy u chorego, jednak biorąc pod uwagę jak poważnym problemem jest skolioza oraz jej leczenie, w modelu założono, że użyteczność ulegnie zmniejszeniu o wartość 0,3. Skolioza powoduje ból, dyskomfort i trudności z oddychaniem. Jest szczególnie problematyczna w DMD, ponieważ czynność płuc jest ograniczona zarówno przez skrzywienia kręgosłupa jak i osłabienie mięśni, co również wpływa na mięśnie oddechowe. W przeciwieństwie do idiopatycznej skoliozy istnieje znaczne zmniejszenie pojemności życiowej, nawet w przypadku skoliozy z niewielkim skrzywieniem (*Heller 1997* [26]). Operacja kręgosłupa przeprowadzana jest często nawet w łagodnych przypadkach, gdyż poprawia komfort siedzenia, wygląd i jakość życia (*Kinali 2006* [30]).

Spadek użyteczności na poziomie 0,3 został oszacowany w oparciu o założenie, że u pacjentów z ciężką postacią skoliozy, zachodzi spadek użyteczności o połowę wysokości spadku użyteczności chorych z DMD chodzących, którzy przechodzą do stanu niechodzącego (użyteczność dla chorych chodzących wynosi 0,66, zaś dla chorych niechodzących 0,12, co daje różnicę w użytecznościach pomiędzy tymi stanami na poziomie  $0,66 - 0,12 = 0,54$ . Wartość 0,3 jest w przybliżeniu równa połowie tej wartości.)

W publikacji *Landfeldt 2014* oszacowano również spadek użyteczności głównego opiekuna osoby chorej niechodzącej, który wyniósł średnio 0,11. Z powodu braku dokładnych danych dotyczących konkretnej wartości spadku użyteczności w przypadku pozostałych członków rodziny lub przyjaciół opiekujących się chorym, zastosowano łączny spadek użyteczności w wysokości 0,33. W jego skład wchodzi spadek użyteczności w wysokości 0,11 dla obu rodziców oraz połowę spadku tej użyteczności dla jednego z rodzeństwa oraz innego dodatkowego opiekuna (co łącznie daje spadek użyteczności o kolejne 0,11), dlatego też w modelu spadek użyteczności wszystkich opiekunów ustalono na poziomie 0,33. Jest to podejście zgodne z propozycją NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*) uwzględniania spadku jakości życia dla więcej niż jednego opiekuna.

Publikacja *Landfeldt 2016* opisuje użyteczności opiekunów osób chorych na DMD. Zgodnie z nią, spadek użyteczności opiekuna w zależności od stanu chorego waha się od 0,09 do 0,14 w porównaniu z populacją generalną. Jest to zgodne z wartością średnią uzyskaną z publikacji *Landfeldt 2014*.

**Tabela 4.**  
**Użyteczność wykorzystana w modelu**

Stan zdrowia	Jakość życia chorego		Spadek użyteczności opiekuna	Łączna jakość życia		Źródło
	ATA	PLC		ATA	PLC	
Chodzący	0,66	0,66	0	0,66	0,66	Landfeldt 2014
Niechodzący	0,25	0,12	0,33	-0,08	-0,21	Landfeldt 2014
Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego	0,25	0,12	0,33	-0,08	-0,21	Landfeldt 2014
Niechodzący ze skoliozą	-0,05	-0,18	0,33	-0,38	-0,51	Landfeldt 2014 i założenie
Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego i ze skoliozą	-0,05	-0,18	0,33	-0,38	-0,51	Landfeldt 2014 i założenie

## 8.4. Założenia i dane wejściowe

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

**Tabela 5.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	dożywotni	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
Długość cyklu w modelowaniu	3 miesiące	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
Ekstrapolacja 6MWD	Model nieliniowy	Opinia ekspertów
Rozkład czasu do utraty zdolności chodzenia	log-normalny, Tabela 43, Tabela 46	Ricotti 2013 [56], Dokumentacja NICE [43]

Parametr	Wartość	Źródło																				
<p>Rozkład czasu do wystąpienia skoliozy</p>	<p>Log-logistyczny, do ale przedstawiono tabele zawierającą informacje dotyczącą tego, który rozkład był najlepiej dopasowany podano, który w kolejności względem dopasowania do danych był rozkład wykorzystany w analizie. Zestawienie tych danych przedstawiono w tabeli poniżej.</p>	<p>Humbertclade 2012 [27].</p>																				
	<p><b>Tabela 47.</b> <b>Dopasowanie do danych rozkładów wykorzystanych do modelowania prawdopodobieństwa skoliozy oraz wentylacji mechanicznej</b></p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="376 651 663 898">Parametr</th> <th data-bbox="663 651 983 898">Rozkład najlepiej dopasowany do danych</th> <th data-bbox="983 651 1102 898">Rozkład wykorzystany w analizie podstawowej</th> <th data-bbox="1102 651 1238 898">Dopasowanie do danych rozkładu wykorzystanego w analizie podstawowej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="376 898 663 981">Skolioza 8-11 lat</td> <td data-bbox="663 898 983 981">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="983 898 1102 981">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="1102 898 1238 981">1 najlepszy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 981 663 1064">Skolioza powyżej 11 lat</td> <td data-bbox="663 981 983 1064">Uogólniony gamma</td> <td data-bbox="983 981 1102 1064">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="1102 981 1238 1064">3 najlepszy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1064 663 1146">Wentylacja mechaniczna 8-11 lat</td> <td data-bbox="663 1064 983 1146">Uogólniony gamma</td> <td data-bbox="983 1064 1102 1146">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="1102 1064 1238 1146">2 najlepszy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="376 1146 663 1229">Wentylacja mechaniczna powyżej 11 lat</td> <td data-bbox="663 1146 983 1229">Uogólniony gamma</td> <td data-bbox="983 1146 1102 1229">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="1102 1146 1238 1229">3 najlepszy</td> </tr> </tbody> </table>		Parametr	Rozkład najlepiej dopasowany do danych	Rozkład wykorzystany w analizie podstawowej	Dopasowanie do danych rozkładu wykorzystanego w analizie podstawowej	Skolioza 8-11 lat	Log-logistyczny	Log-logistyczny	1 najlepszy	Skolioza powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy	Wentylacja mechaniczna 8-11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	2 najlepszy	Wentylacja mechaniczna powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy
	Parametr		Rozkład najlepiej dopasowany do danych	Rozkład wykorzystany w analizie podstawowej	Dopasowanie do danych rozkładu wykorzystanego w analizie podstawowej																	
	Skolioza 8-11 lat		Log-logistyczny	Log-logistyczny	1 najlepszy																	
Skolioza powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy																			
Wentylacja mechaniczna 8-11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	2 najlepszy																			
Wentylacja mechaniczna powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy																			
<p>W przypadku rozwinięcia skoliozy u chorych w wieku 8-11 lat modelowanie w analizie podstawowej wykonano w oparciu o najlepiej dopasowany rozkład do danych. W przypadku pozostałych rozkładów najlepiej dopasowanym do danych był rozkład uogólniony gamma, jednak biorąc pod uwagę tendencję tego rozkładu do zaniżania prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia w długim okresie (patrz rozdział 16.1.1 i 16.1.3) uznano, że modelowanie w oparciu o inne, również dobrze dopasowane rozkłady jest akceptowalnym rozwiązaniem.</p>																						
<p>W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów testowanych rozkładów.</p>																						
<p>Tabela 48, Tabela 50</p>																						

Parametr	Wartość	Źródło																				
<p>Rozkład czasu do wspomagania a oddechowego</p>	<p>Log-logistyczny, do ale przedstawiono tabele zawierającą informacje dotyczącą tego, który rozkład był najlepiej dopasowany podano, który w kolejności względem dopasowania do danych był rozkład wykorzystany w analizie. Zestawienie tych danych przedstawiono w tabeli poniżej.</p>	<p>Humbertclade 2012 [27].</p>																				
	<p><b>Tabela 47.</b> <b>Dopasowanie do danych rozkładów wykorzystanych do modelowania prawdopodobieństwa skoliozy oraz wentylacji mechanicznej</b></p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 651 663 898">Parametr</th> <th data-bbox="663 651 983 898">Rozkład najlepiej dopasowany do danych</th> <th data-bbox="983 651 1102 898">Rozkład wykorzystany w analizie podstawowej</th> <th data-bbox="1102 651 1241 898">Dopasowanie do danych rozkładu wykorzystanego w analizie podstawowej</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 898 663 981">Skolioza 8-11 lat</td> <td data-bbox="663 898 983 981">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="983 898 1102 981">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="1102 898 1241 981">1 najlepszy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 981 663 1064">Skolioza powyżej 11 lat</td> <td data-bbox="663 981 983 1064">Uogólniony gamma</td> <td data-bbox="983 981 1102 1064">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="1102 981 1241 1064">3 najlepszy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1064 663 1146">Wentylacja mechaniczna 8-11 lat</td> <td data-bbox="663 1064 983 1146">Uogólniony gamma</td> <td data-bbox="983 1064 1102 1146">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="1102 1064 1241 1146">2 najlepszy</td> </tr> <tr> <td data-bbox="373 1146 663 1229">Wentylacja mechaniczna powyżej 11 lat</td> <td data-bbox="663 1146 983 1229">Uogólniony gamma</td> <td data-bbox="983 1146 1102 1229">Log-logistyczny</td> <td data-bbox="1102 1146 1241 1229">3 najlepszy</td> </tr> </tbody> </table>		Parametr	Rozkład najlepiej dopasowany do danych	Rozkład wykorzystany w analizie podstawowej	Dopasowanie do danych rozkładu wykorzystanego w analizie podstawowej	Skolioza 8-11 lat	Log-logistyczny	Log-logistyczny	1 najlepszy	Skolioza powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy	Wentylacja mechaniczna 8-11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	2 najlepszy	Wentylacja mechaniczna powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy
	Parametr		Rozkład najlepiej dopasowany do danych	Rozkład wykorzystany w analizie podstawowej	Dopasowanie do danych rozkładu wykorzystanego w analizie podstawowej																	
	Skolioza 8-11 lat		Log-logistyczny	Log-logistyczny	1 najlepszy																	
Skolioza powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy																			
Wentylacja mechaniczna 8-11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	2 najlepszy																			
Wentylacja mechaniczna powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy																			
<p>W przypadku rozwinięcia skoliozy u chorych w wieku 8-11 lat modelowanie w analizie podstawowej wykonano w oparciu o najlepiej dopasowany rozkład do danych. W przypadku pozostałych rozkładów najlepiej dopasowanym do danych był rozkład uogólniony gamma, jednak biorąc pod uwagę tendencję tego rozkładu do zaniżania prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia w długim okresie (patrz rozdział 16.1.1 i 16.1.3) uznano, że modelowanie w oparciu o inne, również dobrze dopasowane rozkłady jest akceptowalnym rozwiązaniem.</p>																						
<p>W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów testowanych rozkładów.</p>																						
<p>Tabela 48, Tabela 50</p>																						

Parametr	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych z DMD	Dane dla Wielkiej Brytanii	ONS 2013 [49]
Rozkład przeżycia wynikającego z DMD w ramieniu PLC	Log-normalny Tabela 50	Rall 2012 [55]
Użyteczność	Tabela 4	Landfeldt 2014 [33]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	5%	AOTMiT [1]
Zużycie technologii medycznych	Tabela 22	Opinia ekspertów

Parametr	Wartość	Źródło
Koszty różniące	Tabela 26	<p><i>Dane od Zamawiającego [13],</i></p> <p><i>Bushby 2010 [5],</i></p> <p><i>Obwieszczenie MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych [48],</i></p> <p><i>Zarządzenie NFZ 81/2014/DSOZ [79],</i></p> <p><i>Zarządzenia NFZ 80/2013/DSOZ [78],</i></p> <p><i>Informator o umowach [28],</i></p> <p><i>Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [58],</i></p> <p><i>informacje PCPR [61],</i></p> <p><i>niepełnosprawni.pl [62],</i></p> <p><i>Zarządzeniem NFZ 69/2014/DSOZ [80]</i></p>

## 8.5. Dyskontowanie

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

## 8.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Ponadto, jako element walidacji modelu wzięto pod uwagę jego wcześniejszą ocenę przez NICE [43]. Zespół oceny dowodów (ERG) NICE uznał, że wykorzystanie zewnętrznych badań w celu oszacowania prawdopodobieństw przejścia w modelu jest uzasadnione w świetle braku długookresowej obserwacji chorych na DMD. ERG zgłosił jednak zastrzeżenia dotyczące sposobu modelowania i ekstrapolacji danych oraz przyjęcia modelu proporcjonalnego hazardu, tożsamego z założeniem, że korzyść kliniczna atalurenu jest stała w czasie. Uwagi te zostały uwzględnione w niniejszej analizie, poprzez wykorzystanie rozkładów log-normalnych i log-logistycznych do modelowania prawdopodobieństw przejścia. Ponadto ERG wyraził zastrzeżenia dotyczące wykorzystania użyteczności z literatury pomimo dostępności danych z badania 007. Jednakże komitet oceniający (ang. *Evaluation Committee*) uznał, że ze względu na krótki czas badania 007 (48 tygodni) dane dotyczące jakości życia mogą nie odzwierciedlać dostatecznie wszystkich korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania atalurenu, w związku z czym ostatecznie uznano, że użyteczności zaczerpnięte z literatury powinny zostać wykorzystane w ocenie wnioskowanej technologii. W ocenie technologii medycznej zwrócono także uwagę, że model Wnioskodawcy nie uwzględnia kosztu stosowania atalurenu po utracie zdolności chodzenia [43]. Zarzut ten jednakże nie dotyczy analizy dostosowanej do warunków polskich, gdyż zgodnie z kryteriami wykluczenia z *Programu lekowego* chorzy, którzy utracili zdolność chodzenia nie będą stosować atalurenu. W świetle braku innych zarzutów można uznać, że model Wnioskodawcy jest pozytywnie zweryfikowany przez NICE i wiarygodnie oddający proces chorobowy DMD.

Elementem walidacji modelu była ankieta przedstawiona ekspertom-klinicytom, w której poproszeni oni zostali o udzielenie odpowiedzi dotyczących struktury modelu, ekstrapolacji czasu do utraty zdolności chodzenia oraz kwestii związanych z jakością życia członków gospodarstwa domowego osoby chorej na DMD. Eksperti klinicyści uznali, że struktura modelu dobrze odzwierciedla rzeczywisty przebieg choroby i związanych z nią powikłań.

Stwierdzili oni, że wnioskowanie na temat czasu utraty zdolności chodzenia na podstawie testu 6MWD jest uzasadnione oraz wskazali, że szacunki uzyskane za pomocą modelu nieliniowego są prawdopodobne. W związku z tym w analizie podstawowej modelowanie wykonano w oparciu o wyniki ekstrapolacji nieliniowej. Ponadto klinicyści potwierdzili, że opieka nad chorym na DMD wymaga zaangażowania wszystkich członków rodziny. Oznacza to przyjęcie założenia, że przeciętnie trzech członków rodziny doświadcza spadku jakości życia (rodzice i np. rodzeństwo, dziadkowie) jest podejściem konserwatywnym. Eksperti potwierdzili także znaczny wpływ skoliozy (np. uniemożliwienie utrzymania pozycji siedzącej, utrudnienie oddychania i prawidłowego funkcjonowania serca) na jakość życia chorego.

Weryfikując dane wejściowe w modelu stwierdzono, że część parametrów została oszacowana w oparciu o dane z badań 007 i 020 niezawarte w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego w *Analizie klinicznej* [33]. W modelu uwzględniono między innymi wartość rocznego spadku 6MWD z badania 007 (podczas gdy badanie to trwało 48 tygodni). W dokumentach przesłanych przez Zamawiającego do NICE odnaleziono opis estymacji spadku wyniku 6MWD w ciągu roku. Oszacowania, o których mowa wykonano w oparciu o wyniki z tygodni 24-48 badania, pomijając przy tym obserwacje z tygodni 0-18 (pomiar przeprowadzano co 6 tygodni). Rozwiązanie takie przyjęto ponieważ uważano, że dane z drugiej połowy badania będą w lepszym stopniu odzwierciedlać długookresowe korzyści zdrowotne leczenia. W wyniku tej analizy oszacowano, że roczny spadek w ramieniu PLC wyniesie 59,0 m natomiast w ramieniu ATA wyniesie 25,2 m. W dokumentacji złożonej do NICE nie podano szczegółów dotyczących wyliczeń, jednak na podstawie dostępnych danych przeprowadzono niezależnie regresję liniową danych z tygodni 24-48 a następnie wyznaczono różnicę pomiędzy tygodniem 76 a 24. W wyniku tej analizy otrzymano, że roczny spadek w ramieniu ATA wyniesie ok. 25,3 m, natomiast w ramieniu PLC ok. 58,4 m. Biorąc pod uwagę fakt, że zaokrąglenie zmiany 6MWD oraz oszacowań parametrów funkcji regresji mogło mieć wpływ na otrzymane wyniki uznano, że wartości przyjęte w modelu Wnioskodawcy są wiarygodne. W tabeli poniżej przedstawiono wartości zmiany 6MWD.

**Tabela 6.**  
**Zmiana wyniku 6MWD w kolejnych tygodniach**

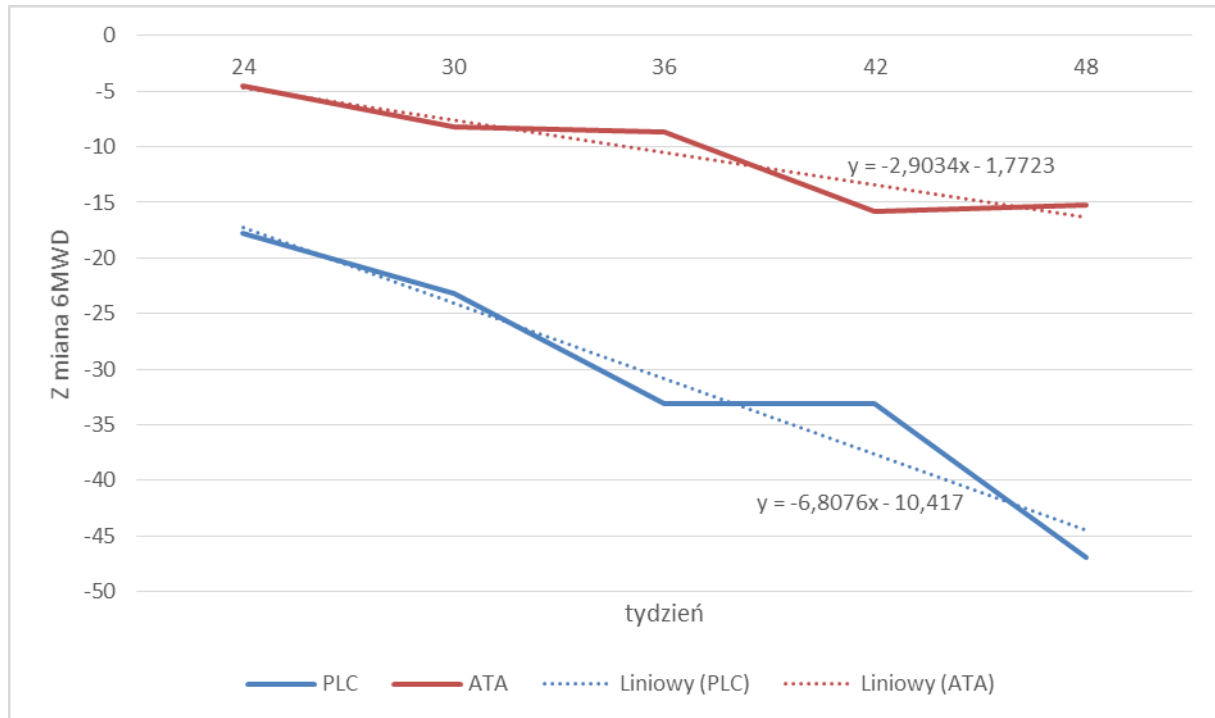
tydzień	PLC	ATA
0	0	0
6	-5,08413	0,43438
12	-9,36138	3,84473
18	-8,88123	2,14242



24	-17,8281	-4,50241
30	-23,2512	-8,22017
36	-33,0914	-8,68162
42	-33,0713	-15,7575
48	-46,9559	-15,2507

**Rysunek 10.**

**Regresja liniowa wyniku 6MWD z badania 007 (wyniki z tygodni 24-48)**



Dane niepublikowane z badań klinicznych 007 i 020 dostarczone przez Zamawiającego, które posłużyły opracowania nieliniowej ekstrapolacji wyników 6MWD zostały dołączone do modelu ekonomicznego. Szczegółowy opis ekstrapolacji czasu do utraty zdolności chodzenia, wraz z wartościami punktów końcowych użytych do analizy znajduje się w posterze Clayton 2016 [11].

Zamawiający przekazał abstrakty zawierające niepublikowane dane za badania 020, które odpowiadają punktom końcowym uwzględnionym w metaanalizie i modelu nieliniowym. Z abstraktów McDonald 2016 [40], McDonald 2016a [39] otrzymano dane dotyczące liczby chorych w podgrupach:

- ⊕ Wynik 6MWT >400 m (PLC 22, ATA 25)
- ⊕ Wynik 6MWT 300-400 m (PLC 52, ATA 47)
- ⊕ Wynik 6MWT <300 m (PLC 41, ATA 43)

---

Ponadto w abstraktach tych znajdował się wykres przedstawiający zmianę wyniku 6MWT w tych podgrupach. Z wykresu odczytano zmianę wyniku dla PLC i ATA we wszystkich podgrupach, z wyjątkiem podgrupy o wyniku powyżej 400 m w baseline. Dla tej podgrupy nie były dostępne dane dla PLC, dlatego odczytano jedynie wynik dla ATA. Dane te przedstawiono w analizie klinicznej [33].

Dane wykorzystane w oryginalnej analizie znajdują się w posterze *Clayton 2016* [11]. Dane odczytane z wykresu różnią się od wartości użytych pierwotnie, co może być spowodowane zarówno przez błąd losowy wynikający z digitalizacji danych z wykresu, jak również fakt, że analiza złożona do NICE została wykonana wcześniej i pełne wyniki badania nie były jeszcze znane. Ponadto analitycy wykonujący metaanalizę nie znali precyzyjnej liczebności podgrup w badaniu, w związku z czym przyjęto założenie, że mają one równe wielkości. Zamawiający wyjaśnił, że oba zestawy liczb oparte są na najnowszych i precyzyjnych danych z badania. Dane wykorzystane w modelu zawierają wszystkie dostępne dane dotyczące stanu w baseline i stanu po 48 tygodniach. Te dane można określić jako „nieskorygowane”. W publikacjach przedstawiono wyniki opracowane na podstawie danych dla chorych, u których dokonano pomiaru zarówno w baseline jak i po 48 tygodniach. Tę analizę określono jako „skorygowaną”. W związku z tym oba zestawy liczb są precyzyjne i wykorzystują najnowsze dane ale do ich obliczenia wykorzystano nieco inne próby pacjentów.

Następnie wartości otrzymane z abstraktów wprowadzono do modelu ekonomicznego w miejsce danych dostarczonych przez Zamawiającego wraz z modelem. Należy podkreślić, że w abstraktach nie przedstawiono wszystkich danych, które były wykorzystane do przeprowadzenia metaanalizy. W związku z tym walidacja modelu nieliniowego polegała na wprowadzeniu najnowszych danych, które znajdują się w abstraktach z badań tam gdzie to tylko było możliwe.

W walidacji otrzymano nowy czas opóźnienia wieku utraty zdolności chodzenia, wynoszący 7,1 lat. Jest to wynik odpowiadający czasowi z analizy podstawowej (patrz 8.2.1.1) wynoszącemu również 7,1 lat. Różnica pomiędzy tymi wynikami była zauważalna dopiero na drugim miejscu po przecinku. Powyższe wyniki pokazują, że metaanaliza danych z badań 007 i 020 przeprowadzona przez Zamawiającego jest odporna na zmienność związaną z aktualizacją danych z badań. W związku z niewielką różnicą w opóźnieniu czasu do utraty zdolności chodzenia w analizie wrażliwości odstępiono od testowania tego scenariusza

---

uwzględniającego najnowsze dane. Zmiana wyniku najprawdopodobniej nie byłaby zauważalna.

W ramach walidacji modelu nieliniowego przetestowano także model liniowy oparty na danych z badań 007 i 020 dla chorych w podgrupie o wyniku 6MWT wynoszącym 300-400 m. Model ten wskazywał, że opóźnienie w czasie do utraty zdolności chodzenia wyniesie ok. 12,2 lata. Po podstawieniu właściwych liczebności prób z badania 020 oraz odpowiadających im zmian wyniku 6MWT różnica w czasie do utraty zdolności chodzenia pomiędzy ATA i PLC nadal wynosiła 12,2 lata. Wnioski z walidacji modelu liniowego są analogiczne jak z walidacji modelu nieliniowego.

Ponadto w celu oceny czy model generuje klinicznie prawdopodobne wyniki przygotowano zestawienie niezdyktowanego czasu (liczby lat) spędzonego przez chorego w każdym ze stanów. Zestawienie to przedstawiono w poniższej tabeli

**Tabela 7.**  
**Zestawienie czasu spędzonego przez chorych w poszczególnych stanach**

Stan	ATA	PLC
Chodzący	11,43	4,50
Wczesny niechodzący	5,99	5,02
Skolioza	10,82	3,52
Wspomaganie oddychania	1,34	4,94
Wspomaganie oddychania i skolioza	2,38	7,08
Razem	31,95	25,05

Na podstawie powyższej tabeli można wnioskować, że chory w ramieniu PLC przeżyje ok 25 lat (tj. zgon nastąpi w 33 roku życia), co jest wartością wyższą od tradycyjnie przyjmowanej długości życia chorych na DMD (ok. 20 lat) aczkolwiek jest to spójne z najnowszymi danymi potwierdzającymi obserwowane wydłużenia życia chorych na DMD [16, 29, 46]. Jako główną przyczynę wydłużenia przeżycia uznaje się rozpowszechnienie wspomaganie oddechowego. Biorąc pod uwagę, że model był kalibrowany w oparciu o dane zagraniczne, w tym z krajów Europy Zachodniej, gdzie technologie medyczne o wyższym standardzie prawdopodobnie są łatwiej dostępne, można uznać, że wyniki w ramieniu odpowiadają praktyce klinicznej.

## 9. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu informacji na temat aktualnej praktyki klinicznej oraz *Programu lekowego*, w analizie z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊗ koszty leków (atalurenu i kortykosteroidów)
- ⊗ koszty przepisania i wydania leków
- ⊗ koszty kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia
- ⊗ koszt fizjoterapii
- ⊗ koszt utraty zdolności chodzenia i jej konsekwencji (wózki inwalidzkie, wspomaganie oddychania, operacja skoliozy)

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym, oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 8.) wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 8.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> [33] nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz *Informatora o umowach* [28, 48, 78, 79, 80]. Cenę jednostkową atalurenu (opakowania leku Translarna®) uzyskano od Zamawiającego [13].

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), opieka długoterminowa i pielęgnacyjna (DŁG) oraz rehabilitacja lecznicza (RHB) wykonano na podstawie *Informatora o umowach* [28]. Z każdego oddziału NFZ wybrano losowo po trzech świadczeniodawców i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tych produktów oraz odchylenie standardowe kosztu tych produktów. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
**Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach**

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)
SZP	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	03.4000.030.02	52,00
AOS	Świadczenia w zakresie neurologii	02.1220.001.02	8,91
DŁG	świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie	14.2141.026.04	164,78
RHB	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) - nie mniej niż 30 min	5.11.04.0000073	1,04

## 9.1. Koszt atalurenu

Obecnie ataluren nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od lat



Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Translarna®* [10] ataluren należy podawać doustnie codziennie w 3 dawkach. Pierwszą dawkę należy przyjmować rano, drugą w południe, a trzecią wieczorem. Zalecane odstępy pomiędzy dawkami wynoszą 6 godzin pomiędzy dawką poranną i południową, 6 godzin pomiędzy dawką południową i wieczorną oraz 12 godzin pomiędzy dawką wieczorną i pierwszą poranną dawką kolejnego dnia. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała). Dawkowanie uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 12.**  
**Dawkowanie atalurenu w zależności od masy ciała**

Masa ciała kg	Liczba saşetek na dzień (125 mg)			
	Rano	Południe	Wieczór	Ogółem
12-14	1	1	2	4
15-16	1	1	3	5
17-20	2	2	2	6
21-23	2	2	3	7
24-26	2	2	4	8
27-31	2	2	5	9
32-35	3	3	5	11
36-39	3	3	6	12
40-44	3	3	7	13
45-46	4	4	7	15
47-55	4	4	8	16
56-62	4	4	10	18
63-69	6	6	10	22
70	6	6	12	24

Dawkowanie jest zgodne z *Charakterystyką produktu leczniczego Translarna®* [10].

Koszt stosowania atalurenu w przeliczeniu na kwartał w wersji z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13.**  
**Koszt stosowania atalurenu (koszt za saşetkę 125 mg)**

Powyższe koszty oszacowano w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Masa ciała chorych wzrasta wraz z upływem czasu w modelu. Masę ciała chorych wyznaczono na podstawie danych brytyjskich dostępnych w modelu [4]. Rozwiązanie takie jest dopuszczalne ze względu na brak danych specyficznych dla Polski. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględnione zostaną odchylenia masy ciała, celem testowania wpływu tego parametru na wynik.

## 9.2. Koszt kortykosteroidów

Zgodnie z poradnikiem dla rodzin osób chorych na DMD w całym okresie leczenia stosowane są kortykosteroidy [15]. Kortykosteroidy są obecnie jedynym dostępnym leczeniem, które spowalnia postęp choroby. W analizie uwzględniono jeden rodzaj kortykosteroidów: prednizon stosowany w dawce 0,75 mg/kg masy ciała [5]. Został on wskazany przez ekspertów-klinicystów, jako lek stosowany w populacji docelowej a także był stosowany w badaniu klinicznym. Prednizon znajduje się w *Wykazie leków refundowanych* [48] jednak, żaden z nich nie posiada rejestracji w leczeniu DMD [8, 9]. Zgodnie z informacjami udzielonymi przez ekspertów-klinicystów koszt kortykosteroidów w analizowanym wskazaniu jest pokrywany przez świadczeniobiorcę. W związku z powyższym oraz argumentami wskazanymi w rozdziale 1.7 w analizie podstawowej uwzględniono, że rodziny chorych ponoszą całkowity koszt zakupu kortykosteroidów. Ponadto, w celu zbadania wpływu ewentualnej refundacji kortykosteroidów w analizie wrażliwości rozpatrzono także przypadek, w którym leki te są refundowane.

W tabeli przedstawiono prezentacje leków uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka cenowa glikokortykosteroidów uwzględnionych w analizie podstawowej**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Zawartość opakowania (mg)	Cena detaliczna	Udział w rynku
Prednison	Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	20	8,39	5%
Prednison	Encorton, tabl., 5 mg	5909990297016	100	12,41	16%
Prednison	Encorton, tabl., 10 mg	5909990405329	200	20,78	19%
Prednison	Encorton, tabl., 20 mg	5909990405428	400	28,58	28%



<b>Prednison</b>	Encorton, tabl., 5 mg	5909990641192	500	30,32	33%
------------------	-----------------------	---------------	-----	-------	-----

Biorąc pod uwagę, że leki te nie są refundowane w analizowanym wskazaniu, oszacowanie przeciętnej ceny kortykosteroidów w oparciu o dane refundacyjne NFZ nie wydaje się właściwe (zawierają one tylko informacje o lekach refundowanych). W związku z tym przyjęto, że nabywcy kierować się będą zasadą wybierania leków o największym stosunku zawartości do ceny. W analizie przyjęto, że udziały w rynku będą proporcjonalne do stosunku zawartości do ceny.

**Tabela 15.**  
**Koszt kortykosteroidów uwzględnionych w analizie podstawowej**

Substancja czynna	Koszt NFZ na kwartał w przeliczeniu na kilogram masy ciała	Koszt płatnika publicznego na kwartał w przeliczeniu na kilogram masy ciała
Kortykosteroidy	0,00	6,77

Powyższe koszty oszacowano w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Masę ciała chorych wzrasta wraz z upływem czasu w modelu. Dane dotyczące masy ciała przyjęto na podstawie danych brytyjskich dostępnych w modelu [4].

Koszt kortykosteroidów do analizy wrażliwości oszacowano na podstawie cen i wysokości limitu finansowania z *Obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych* [48] oraz danych refundacyjnych NFZ z okresu od stycznia do listopada 2015 roku [14]. W tabeli poniżej przedstawiono koszt uwzględniony w analizie wrażliwości.

**Tabela 16.**  
**Koszt kortykosteroidów uwzględnionych w analizie wrażliwości**

Substancja czynna	Koszt NFZ na kwartał w przeliczeniu na kilogram masy ciała	Koszt płatnika publicznego na kwartał w przeliczeniu na kilogram masy ciała
Kortykosteroidy	3,67	5,93

### 9.3. Koszty wydania i przepisania leków

Zarówno kortykosteroidy jak i ataluren są podawane doustnie w związku z czym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w związku z podaniem leków. Należy jednak zauważyć, że kortykosteroidy są dostępne w aptece na receptę, w związku z czym uznano za zasadne uwzględnić koszt jednej wizyty specjalistycznej na trzy miesiące związanej z wydaniem recepty na kortykosteroidy przez lekarza. Koszt tej wizyty

wyznaczono w oparciu o koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 79/2014/DSOZ* [77].

Ataluren będzie dostępny w programie lekowym w związku z czym w analizie uwzględniono, że chory raz na trzy miesiące jest przyjęty w trybie ambulatoryjnym w związku z wydaniem leku. Koszt tej wizyty wyznaczono w oparciu o koszt świadczenia 5.08.07.0000004 *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* zgodny z *Zarządzeniem NFZ 14/2015/DGL* [76]. Ponadto przyjęto, że w ramach tej wizyty może być także wydana recepta na kortykosteroidy, w związku z czym w celu uniknięcia podwójnego liczenia kosztów w ramieniu ATA uwzględniono, że do czasu utraty zdolności chodzenia nie są ponoszone koszty świadczenia specjalistycznego 1-go typu.

Wycenę punktów z zakresu leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna wykonano w oparciu o *Informator o umowach* [28] (patrz **Tabela 9**).

W tabeli poniżej przedstawiono wycenę kosztów przepisania i wydania leków.

**Tabela 17.**  
**Koszt przepisania i wydania leków**

Leki	Wartość punktowa (kod umowy)	Koszt świadczenia (PLN)
Kortykosteroidy	3,5 (AOS)	31,17
Ataluren	2 (SZP)	104,00

## 9.4. Koszt monitorowania

Monitorowanie chorego na DMD jest bardzo złożonym procesem obejmującym szereg badań z zakresu neurologii, gastrologii, ortopedii, kardiologii, pulmonologii i psychologii [15, 71]. Zgodnie z poradnikiem dla rodzin osób chorych na DMD w całym okresie leczenia co 6 miesięcy zalecana jest ocena funkcji, siły mięśni i zakresu ruchów, aby określić fazę choroby, włączenie sterydów, ocenę leczenia sterydami oraz monitorowanie ewentualnych działań niepożądanych. Ponadto należy przeprowadzać badania echokardiograficzne co 24 miesiące do 10 roku życia a potem raz na rok. W późniejszych fazach choroby także obserwacja w kierunku skoliozy oraz ocena wentylacji chorego. Dodatkowo zalecane są badania gastroenterologiczne (ocena prawidłowości przyrostu masy ciała, ocena zaburzeń połykania) oraz psychologiczna [15]. Ze względu na tak szeroki zakres diagnostyki, przyjęto, że chorzy będą wymagali hospitalizacji 2 razy w roku. Hospitalizacja ta może być rozliczana

w ramach JGP A32 *Choroby mięśni* wycenionego z Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ [79] na 60 punktów rozliczeniowych. W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia:

**Tabela 18.**  
**Koszt monitorowania**

Kod JGP	Wartość punktowa	Liczba hospitalizacji na rok	Koszt świadczenia roczny (PLN)	Koszt świadczenia na cykl (PLN)
A32 Choroby mięśni 5.51.01.0001032	60	2,00	6 240,00	1 560,00

Monitorowanie chorego najprawdopodobniej nie będzie różnić się w *Programie lekowym* w stosunku do monitorowania poza programem, w związku z czym przyjęto jednakową wycenę kosztów.

Ponadto w ramieniu atalurenu uwzględniono jednorazowy koszt wydania decyzji przez Zespół koordynacyjny ds. Chorób Ultrazadkowych dotyczącej zakwalifikowania chorego do leczenia w ramach *Programu lekowego*. Świadczenie *kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkowych* wyceniono zgodnie z Zarządzeniem 14/2015/DGL [144].

**Tabela 19.**  
**Koszt kwalifikacji do Programu Lekowego**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt świadczenia roczny (PLN)
5.08.07.0000007	kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultrazadkowych	6,25	325,00

## 9.5. Koszt fizjoterapii

Zgodnie z poradnikiem dla rodzin osób chorych na DMD w całym okresie leczenia stosowana jest terapia fizykalna mająca na celu utrzymanie elastyczności mięśni oraz zapobieganie lub zminimalizowanie przykurczów w stawach. Nawet w okresie późnym, w którym dziecko już nie chodzi ważne jest przedyskutowanie z fizjoterapeutą, jaki rodzaj sprzętu będzie najlepiej wspomagał niezależność dziecka i uczestniczenie w terapii. [15]. W analizie przyjęto, że chory odbywa jedną sesję fizjoterapii w tygodniu. Koszt fizjoterapii

oszacowano na podstawie *Zarządzenia NFZ 80/2013/DSOZ* [78] oraz *Informatora o umowach* [28] (patrz **Tabela 9**). Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 20.**  
**Koszt fizjoterapii**

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa w warunkach ambulatoryjnych	Średni koszt punktu (PLN)	Średni koszt świadczenia (PLN)	Średni koszt świadczenia na cykl (PLN)
5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) – nie mniej niż 30 min.	25	1,04	26,01	339,35

W ramionach ATA i PLC przyjęto jednakowy koszt fizjoterapii na cykl.

## 9.6. Koszt utraty zdolności chodzenia

### 9.6.1. Wózki inwalidzkie

Koszt wózków inwalidzkich wyceniono zgodnie z *Wykazem wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* [58]. Zgodnie *Wykazem wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* dofinansowanie zakupu wózka inwalidzkiego możliwe jest raz na 3 lata w przypadku wózków dziecięcych (zarówno ręcznych jak i specjalnych), raz na 4 lata w przypadku wózków specjalnych (np. elektrycznych) dla dorosłych oraz raz na 5 lat w przypadku wózków ręcznych dla dorosłych. W związku z powyższym w analizie założono, że wózki inwalidzkie wymieniane będą z taką samą częstotliwością jak wskazana w wykazie powyżej.

Ponadto w analizie założono, że wszyscy chorzy otrzymują dofinansowanie w z Powiatowego Centrum Pomocy Rodzinie (PCPR) w wysokości 150% kwoty limitu finansowania ze środków publicznych [61]. Jest to uzasadnione ze względu na fakt, że chory

na DMD wymaga intensywnej opieki w związku z czym prawdopodobnie zarobki jego opiekunów ulegną znacznemu zmniejszeniu. Koszt tego dofinansowania zaliczono w poczet kosztów płatnika publicznego.

Cenę wózków inwalidzkich przyjęto na podstawie informacji podanych na stronie portalu *niepełnosprawni.pl* [62], zgodnie z którymi, cena wózka ręcznego znajduje się w przedziale od 2 150 do 6 740 PLN, cena wózka elektrycznego terenowego znajduje się w przedziale od 15 000 do 34 755 PLN lub od 17 685 do 31 345 zł, jeśli jest to wózek terenowo-pokojowy. Należy zwrócić uwagę, że są to ceny z 2004 roku, jednak ze względu na fakt, że ceny wózków inwalidzkich nie są regulowane i ich poziom może różnić się w zależności od szerokiej gamy specyfikacji technicznych wykonanie wiarygodnej wyceny wózków nie jest możliwe. W związku z tym przyjęte ceny należy traktować jedynie orientacyjnie, tj. jako rząd wielkości wydatków, jednocześnie pamiętając że nie mają one wpływu na wysokość wydatków płatnika publicznego.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wydatków związanych z zakupem wózka inwalidzkiego:

**Tabela 21.**  
**Podsumowanie wydatków związanych z zakupem wózka inwalidzkiego**

Rodzaj wózka	Przeciętna cena wózka	Koszt płatnika publicznego		
		NFZ	PCPR	Ogółem
Wózek ręczny	4 445,0	600,0	900,0	1 500,0
Wózek elektryczny	24 696,3	3 000,0	4 500,0	7 500,0

Przy uwzględnieniu częstości wymiany wózków, zgodnej z *Wykazem wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* oszacowano koszt wózków inwalidzkich na kwartał (cykl w modelu). W analizie założono, że połowa chorych wykorzystuje wózki elektryczne a pozostali wózki ręczne.

**Tabela 22.**  
**Koszt wózka inwalidzkiego na kwartał**

Rodzaj wózka	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)		Perspektywa wspólna (PLN)	
	Wiek < 18 lat	Wiek ≥18 lat	Wiek < 18 lat	Wiek ≥18 lat
Wózek ręczny	125,00	75,00	370,42	222,25

Rodzaj wózka	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)		Perspektywa wspólna (PLN)	
	Wiek < 18 lat	Wiek ≥18 lat	Wiek < 18 lat	Wiek ≥18 lat
Wózek elektryczny	625,00	468,75	2 058,02	1 543,52
Ogółem	375,00	271,88	839,22	611,01

### 9.6.2. Wspomaganie oddychania

W analizie założono, że wentylacja mechaniczna odbywa się w warunkach domowych i jest rozliczana zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 69/2014/DSOZ* [80] w ramach *świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie*. Koszt tego świadczenia wyceniono na podstawie *Informatora o umowach* [28] (patrz **Tabela 9**). Dodatkowo w celu informacyjnym wyceniono koszt wentylacji na oddziale szpitalnym, na podstawie świadczenia *Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale* wycenionego zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ* [79] na 4 punkty rozliczeniowe. Na podstawie porównania kosztów wentylacji w warunkach domowych oraz na oddziale należy uznać, przyjęte oszacowania za konserwatywne. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23.**  
**Koszt wentylacji mechanicznej**

Rodzaj wentylacji	Koszt za osobodzień (PLN)	Koszt kwartalny perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna (PLN)
W warunkach domowych	164,78	15 046,53
Na oddziale	208	18 993,00

### 9.6.3. Operacja skoliozy

W analizie przyjęto, że operacja skoliozy może być rozliczana w ramach JGP H52 *Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów*, wycenionego zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ* [79] na 270 punktów rozliczeniowych. Koszt tego zabiegu ponoszony jest jednorazowo w momencie wystąpienia zdarzenia. W tabeli poniżej przedstawiono wycenę operacji skoliozy:

**Tabela 24.**  
**Koszt operacji skoliozy**

Grupa JGP	Wartość punktowa (pkt)	Koszt świadczenia perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna (PLN)
H52. Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	270,00	14 040,00

## 9.7. Podsumowanie kosztów

Zużycie technologii medycznych w analizie oceniono na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ekspertów-klinicystów na pytania dotyczące polskiej praktyki klinicznej, zadane w ramach badania ankietowego. W tabeli poniżej przedstawiono odsetek chorych stosujących technologie medyczne wycenione w niniejszym rozdziale:

**Tabela 25.**  
**Odsetek chorych, stosujących dane technologie medyczne w zależności od stanu**




\*\*założenie

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
**Podsumowanie kosztów**

Kategoria kosztu	Stany w modelu	Koszt na cykl	Źródło
Ataluren	A	Tabela 13	<i>Dane od Zamawiającego [13]</i>
Kortykosteroidy	A, NA NA+S, NA+S+VA	Tabela 15	<i>Bushby 2010 [5], Obwieszczenie MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych [48]</i>
Monitorowanie	A, NA NA+S, NA+S+VA	Tabela 18	<i>Zarządzenie NFZ 81/2014/DSOZ [79]</i>
Fizjoterapia	A, NA NA+S, NA+S+VA	Tabela 20	<i>Zarządzenia NFZ 80/2013/DSOZ [78], Informator o umowach [28]</i>
Wózki inwalidzkie	NA NA+S, NA+S+VA	Tabela 22	<i>Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie [58], informacje PCPR [61], niepełnosprawni.pl [62],</i>
Operacja skoliozy	NA+S, NA+S+VA	Tabela 24	<i>Zarządzenie NFZ 81/2014/DSOZ [79]</i>
Wspomaganie oddychania	NA+VA, NA+S+VA	Tabela 23	<i>Zarządzeniem NFZ 69/2014/DSOZ [80], Informator o umowach [28]</i>

## 10. Wyniki analizy

### 10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY oraz inkrementalne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.



**Tabela 27.**

**Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS**

Wyniki	PLC	Ataluren	Wydatki inkrementalne
Pozostałe koszty leczenia (PLN)	240 471 PLN	248 997 PLN	8 526 PLN
Koszt ataluren (PLN)	0 PLN	27 717 745 PLN	27 717 745 PLN
Łączny koszt (PLN)	240 471 PLN	27 966 743 PLN	27 726 272 PLN
Lata życia	15,992	18,761	2,768
QALY	-1,743	4,914	6,657
ICUR (PLN/QALY)	n/a	n/a	4 164 760 PLN

Zastosowanie u chorych atalurenu wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 6,657 roku życia w pełnym zdrowiu). Koszt zastosowania atalurenu jest wyższy niż koszt komparatora w perspektywie płatnika publicznego. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS przyjmuje wartość 4 164 760, co oznacza, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną wynosi 4 164 760 PLN.

**Tabela 28.**

**Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS**

Wyniki	PLC	Ataluren	Wydatki inkrementalne
Pozostałe koszty leczenia (PLN)	██████████	██████████	██████████
Koszt ataluren (PLN)	██████████	██████████	██████████
Łączny koszt (PLN)	██████████	██████████	██████████
Lata życia	██████████	██████████	██████████
QALY	██████████	██████████	██████████
ICUR (PLN/QALY)	██████████	██████████	██████████

Zastosowanie u chorych atalurenu wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 6,657 roku życia w pełnym zdrowiu). Koszt zastosowania atalurenu jest wyższy niż koszt komparatora w perspektywie płatnika publicznego. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS przyjmuje wartość ██████████

**Tabela 29.**

**Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS**

Wyniki	PLC	Ataluren	Wydatki inkrementalne
Pozostałe koszty leczenia (PLN)	249 324 PLN	275 382 PLN	26 058 PLN
Koszt leczenia (PLN)	0 PLN	27 717 745 PLN	27 717 745 PLN
Łączny koszt (PLN)	249 324 PLN	27 993 127 PLN	27 743 803 PLN

Lata życia	15,992	18,761	2,768
QALY	-1,743	4,914	6,657
ICUR (PLN/QALY)	n/a	n/a	4 167 394 PLN

Zastosowanie u chorych atalurenu wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 6,657 roku życia w pełnym zdrowiu). Koszt zastosowania atalurenu jest wyższy niż koszt komparatora w perspektywie płatnika wspólnej. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS przyjmuje wartość 4 167 394, co oznacza, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu technologii opcjonalnej technologią wnioskowaną wynosi 4 167 394 PLN.

**Tabela 30.**

**Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS**


Zastosowanie u chorych atalurenu wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują 6,657 roku życia w pełnym zdrowiu). Koszt zastosowania atalurenu jest wyższy niż koszt komparatora w perspektywie wspólnej. Tym samym współczynnik ICUR w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS przyjmuje wartość [REDACTED]

## 10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów i wyników zdrowotnych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

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

**Tabela 31.**  
**Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem**

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

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

---

## 11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Leczenie kortykosteroidami może przebiegać w dwóch reżimach: codziennie lub z przerwami, co będzie miało wpływ na szybkość wystąpienia utraty zdolności chodzenia. W analizie podstawowej w ramieniu PLC zdecydowano się na użycie krzywych Kaplana-Meiera dotyczących codziennego stosowania kortykosteroidów z publikacji *Ricotti 2013*. [56]. W analizie wrażliwości rozpatrzono przypadek, w którym czas do utraty zdolności chodzenia modelowano w oparciu o krzywą dla chorych stosujących przerywaną terapię kortykosteroidami.

W analizie podstawowej przyjęto, że czas do utraty zdolności chodzenia modelowany będzie za pomocą rozkładu log-normalnego. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia rozkładu log-logistycznego (alternatywna opcja w modelu Wnioskodawcy).

W celu oszacowania różnicy czasu do utraty zdolności chodzenia pomiędzy zastosowanymi interwencjami użyto ekstrapolacji liniowej danych z badań 007 i 020 dotyczących dystansu, jaki byli w stanie przejść chorzy w przeciągu 6 minut (6MWD) (wyniosła ona 12,2 lat). Zbadano również scenariusz, w którym założono nieliniowy spadek w dystansie, jaki byli w stanie przejść chorzy. Wówczas różnica w czasie do utraty zdolności chodzenia pomiędzy atalurenem, a leczeniem objawowym w postaci kortykosteroidów wyniosła 7,1 lat, natomiast w przypadku wykorzystania danych tylko z badania 007 czas ten wyniósł 8,1 lat. W analizie podstawowej uwzględniono korzyść wynikającą ze stosowania atalurenu wynoszącą 12,2 lata natomiast w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusze zawierające pozostałe oszacowania: 7,1 i 8,1.

W analizie podstawowej przyjęto, że skolioza nie może wystąpić po zakończeniu okresu dojrzewania, który następuje w wieku 19,8 lat. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym dopuszczono możliwość wystąpienia skoliozy także po zakończeniu okresu dojrzewania, tj. w dożywotnim horyzoncie czasowym.

---

---

W analizie podstawowej przyjęto, że czas do wystąpienia skoliozy u chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku od 8 do 11 lat modelowany będzie za pomocą rozkładu log-logistycznego. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia rozkładu uogólnionego-gamma. Ponadto uwzględniono dodatkowy wariant, w którym testowano rozkład Weibulla, będący rozkładem uwzględnionym w modelu Wnioskodawcy złożonym do NICE.

W analizie podstawowej przyjęto, że czas do wystąpienia skoliozy u chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku powyżej 11 lat modelowany będzie za pomocą rozkładu log-logistycznego. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia rozkładu log-normalnego.

W analizie podstawowej przyjęto, że czas do wystąpienia wentylacji mechanicznej u chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku od 8 do 11 lat modelowany będzie za pomocą rozkładu log-logistycznego. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia rozkładu uogólnionego-gamma. Ponadto uwzględniono dodatkowy wariant, w którym testowano rozkład Weibulla, będący rozkładem uwzględnionym w modelu Wnioskodawcy złożonym do NICE.

W analizie podstawowej przyjęto, że czas do wystąpienia wentylacji mechanicznej, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku powyżej 11 lat modelowany będzie za pomocą rozkładu log-logistycznego. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia rozkładu log-normalnego. Ponadto uwzględniono dodatkowy wariant, w którym testowano rozkład Weibulla, będący rozkładem uwzględnionym w modelu Wnioskodawcy złożonym do NICE.

W analizie podstawowej przyjęto, że ryzyko względne zgonu chorych stosujących ataluren w stosunku do chorych stosujących tylko PLC wynosi 0,67. Na podstawie danych z badania 007 oszacowano, że ataluren opóźni utratę chodzenia o 8,1 lat, co odpowiada względnemu ryzyku zgonu wynoszącemu 0,255. Wartości te zostały wzięte z modelu globalnego i dokumentacji złożonej do NICE [43]. Wartość tą uwzględniono w analizie wrażliwości.

Prawdopodobieństwo zgonu w analizie podstawowej oszacowano na podstawie publikacji *Rall 2012* [55]. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie publikacji *Van den Bergen 2014* [6].

W analizie podstawowej przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu modelowane będzie za pomocą rozkładu log-normalnego. W analizie wrażliwości testowano wpływ przyjęcia rozkładu log-logistycznego.

---

W analizie podstawowej przyjęto, że obniżenie użyteczności opiekunów wynosi 0,33, co zakłada uwzględnienie obojga rodziców, rodzeństwa oraz dalszych krewnych (np. dziadków). W analizie wrażliwości uwzględniono, że obniżenie użyteczności opiekunów będzie wynosić 0,22, czyli uwzględnia jedynie rodziców.

W analizie podstawowej przyjęto, że chorzy korzystają z dofinansowania Powiatowego Centrum Pomocy Rodzinie (PCPR) na zakup sprzętu rehabilitacyjnego i pomocniczego. Wsparcie takie jest możliwe w przypadku braku wystarczających środków własnych do zakupu sprzętu refundowanego przez NFZ lub w przypadku, gdy dane sprzęty nie są objęte refundacją NFZ. Aby otrzymać dofinansowanie należy spełniać pewne warunki. Jednym z nich jest niski dochód w rodzinie. W związku z tym, że nie wszyscy badani muszą spełniać kryterium dochodowe pozwalające na uzyskanie dofinansowania, w analizie wrażliwości rozważono przypadek, w którym chorzy nie korzystają z dofinansowania PCPR.

W analizie podstawowej uwzględniono stosowanie kortykosteroidów codziennie w dawce zaproponowanej w publikacji *Bushby 2014* [5] wynoszącej 0,75 mg/kg masy ciała. Jednak w tej samej publikacji uznano, że należy przetestować również dodatkowy wariant zgodnie z którym kortykosteroidy są podawane w sposób przerywany: naprzemiennie przez 10 dni podawane są w dawce 0,75 mg/kg masy ciała, po czym przez 10 kolejnych dni nie są podawane w ogóle. W związku z powyższym, w analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym dzienna dawka kortykosteroidów wynosi 0,375 mg/kg masy ciała, co jest równe średniej dawce dobowej dla przerywanego stosowania kortykosteroidów.

Ze względu na szeroki zakres diagnostyki chorych na DMD, w analizie podstawowej przyjęto, że koszt monitorowania jest rozliczany w ramach grupy JGP A32 *Choroby mięśni* wycenionego z *Zarządzeniem NFZ 81/2014/DSOZ* [79]. W analizie wrażliwości rozważono koszt monitorowania biorąc pod uwagę koszt badań wskazanych w *Programie lekowym*, tj. dwa razy w roku kreatynina, mocznik, cisplatyna c oraz monitorowanie ciśnienia oraz raz w roku cholesterol całkowity, cholesterol LDL, cholesterol HDL i triglicerydy. Ponadto uwzględniono badania wymienione w przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych ankiecie: badanie spirometryczne oraz densytometria kości. W wycenie kosztu monitorowania uwzględniono zatem Świadczenie pohospitalizacyjne (W01) oraz Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (W12). Wartość punktowa świadczenia W01 na podstawie *Zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ* [77] wynosi 4 punkty, zaś świadczenia W12 7 punktów. Średni koszt punktu wyznaczono biorąc pod uwagę średnią wycenę uzyskaną na podstawie 3 szpitali z każdego wojewódzkiego oddziału NFZ odznaczających się największą

---

zakontraktowaną ilością świadczeń. Średni koszt punktu wyznaczony zgodnie z powyższym opisem wyniósł 8,91 PLN, zaś łączny koszt monitorowania przyjęty jako wariant w analizie wrażliwości wyniósł 552,13 PLN.

Przeciętny koszt wentylacji przyjęty w analizie podstawowej przedstawiono w rozdziale 9.6.2. W analizie wrażliwości uwzględniono dwa scenariusze, w których w miejsce przeciętnego kosztu wentylacji (164,78 PLN) podstawiono wartości odpowiadające przeciętnemu kosztowi wentylacji pomniejszonej (wariant minimalny) i powiększonej (wariant maksymalny) o jedno odchylenie standardowe (ok. 0,16 PLN).

W analizie podstawowej wykorzystano dane dotyczące śmiertelności z Wielkiej Brytanii w celu oszacowania ryzyka zgonu związanego z czasem. W modelu dostarczonym przez Zamawiającego odkryto niewielkie rozbieżności pomiędzy danymi dostępnymi w modelu a danymi na stronie internetowej ONS 2013 [49]. W związku z powyższym w analizie wrażliwości przeprowadzono test przypadku, w którym dane dotyczące śmiertelności zastąpiono danymi z bazy demografia GUS [24] dla Polski.

W analizie podstawowej przyjęto, że kortykosteroidy nie są refundowane w analizowanym wskazaniu. W analizie wrażliwości sprawdzono scenariusz, w którym koszt kortykosteroidów ponoszony był przez płatnika publicznego zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [48]. Wartości użyte w analizie podstawowej i analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9.2 (patrz **Tabela 15**, **Tabela 16**)

Ponadto w analizie podstawowej wykorzystano brytyjskie dane dotyczące masy ciała. Uwzględniono przyrosty masy ciała w kwartalnych cyklach. W celu zbadania niepewności związanych z masą ciała uwzględniono dwa warianty: minimalny, w którym masa ciała została wyznaczona na podstawie najmniejszej wartości dla danego rocznika (np. dla chorych w wieku 5 lat, 5,25 lat, 5,5 lat oraz 5,75 lat uwzględniono jednakową masę ciała na równą masie ciała 5-latków) oraz maksymalny, w którym masa ciała została wyznaczona na podstawie największej wartości dla danego rocznika (np. dla chorych w wieku 5 lat, 5,25 lat, 5,5 lat oraz 5,75 lat uwzględniono jednakową masę ciała na równą masie ciała 5,75-latków).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych wskazano w poniższej tabeli.

---



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

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Wytyczne AOTMiT [1]
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych		
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów		
Stosowanie sterydów (do oszacowania czasu do utraty zdolności chodzenia)	Codziennie	Z przerwami	Ricotti 2013. [56]
Rozkład czasu do utraty zdolności chodzenia	Log-normalny	Log-logistyczny	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
Dane do oszacowania spadku wyniku test 6MWD	12,2	8,1	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
		7,1	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
Umożliwiają wystąpienie skoliozy po zakończeniu dojrzwania	Nie	Tak	Założenie
Czas do skoliozy (utrata zdolności chodzenia w wieku 8-11 lat)	Log-logistyczny	Uogólniony gamma	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
		Weibulla	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
Czas do skoliozy (utrata zdolności chodzenia w wieku >11 lat)	Log-logistyczny	Log-normalny	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
		Weibulla	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
Czas do VA (utrata zdolności chodzenia w wieku 8-11 lat)	Log-logistyczny	Uogólniony gamma	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
		Weibulla	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Czas do VA (utrata zdolności chodzenia w wieku >11 lat)	Log-logistyczny	Log-normalny	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
		Weibulla	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
Ryzyko względne zgonu dla atalurenu	0,67	0,26	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13], dokumentacja NICE [43]
Dane do oszacowania śmiertelności	<i>Rall 2012</i>	<i>Van der Bergen 2014</i>	<i>Van der Bergen 2014</i> [6]
Rozkład śmiertelności	Log-normalny	Log-logistyczny	Dane dostarczone przez Zamawiającego [13]
Obniżka użyteczności opiekunów	0,33	0,22	Założenie
Dofinansowanie PCPR	Tak	Nie	Założenie
Dawkowanie kortykosteroidów	0,75	0,375	<i>Bushby 2014</i> [5]
Koszt monitorowania (roczny)	6 240,00	552,13	Wniosek
Koszt wentylacji	164,78	164,62	Założenie
		164,94	Założenie
Śmiertelność związana z wiekiem	Dane dla Wielkiej Brytanii	Dane dla Polski	<i>Baza demografia</i> [24]
Refundacja kortykosteroidów	Nie	Tak	<i>Ankieta</i>
Masa ciała	średnia	Minimalny	Masę ciała chorych wyznaczono na podstawie danych brytyjskich dostępnych w modelu [4]
		maksymalny	

Źródło: opracowanie własne

---

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

---



























Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry<sup>8</sup>:

- ⊗ Stopa dyskonta wyników zdrowotnych 5% zamiast 3,5
- ⊗ Umożliwienie wystąpienia skoliozy po zakończeniu okresu dojrzewania
- ⊗ Ryzyko względne atalurenu 0,255 zamiast 0,67
- ⊗ Obniżka użyteczności opiekunów 0,22 zamiast 0,33

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na wzrost wartości współczynnika ICUR o mniej niż 5%.

## 12. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [57] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [74]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [72]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013* [47] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 37.**

**Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej**

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

<sup>8</sup>Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 11



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

Źródło: opracowanie własne

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

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 11.









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

**Tabela 40.**  
Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez uwzględnienia RSS

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















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

## 14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu ATA zamiast PLC jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych schematów postępowania terapeutycznego, jak również z dłuższego czasu przeżycia całkowitego oraz dłuższego czasu do utraty zdolności chodzenia otrzymanych z modelu w ramieniu atalurenu. Należy podkreślić, że opóźnienie czasu utraty zdolności chodzenia stanowi dla chorych najważniejszą korzyść kliniczną, nie tylko wydłuża czas ich samodzielności ale także poprawia ich rokowania w okresie poruszania się na wózku inwalidzkim. W badaniach wykazano, że chorzy, którzy później tracą zdolność chodzenia mają mniejsze ryzyko powikłań oddechowych i ortopedycznych oraz mniejsze ryzyko zgonu.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu ATA zamiast PLC [REDACTED]

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

Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Translarna®, wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia produktem finansowanie z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć ceny leku na warunkach określonych w załączniku 16.6 w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

## 15. Dyskusja

DMD jest progresywną, nieuleczalną chorobą, która dotyka jednego na 3 600 – 6 000 urodzonych chłopców. Diagnoza choroby najczęściej następuje w piątym roku życia chorego, kiedy jego możliwości fizyczne zaczynają znacząco obiegać od jego rówieśników. Mięśnie chłopca słabną i w przypadku braku leczenia będzie on zmuszony poruszać się na wózku inwalidzkim zanim osiągnie wiek nastoletni. Następnie w przebiegu choroby pojawiają się powikłania kardiologiczne, oddechowe i ortopedyczne, które prowadzą do zgonu w okolicach 19-tego roku życia [5].

Jedynymi lekami, o których wiadomo, że spowalniają proces pogarszania się siły mięśniowej i funkcji ruchowych w DMD są sterydy. Należy jednak podkreślić, że ataluren jest pierwszym lekiem, który celuje w podstawową przyczynę choroby tj. utratę dystrofin<sup>9</sup>. Bez dystrofin mięśnie słabną prowadząc do utraty zdolności chodzenia, niewydolności sercowej i oddechowej oraz śmierci.

W badaniach klinicznych wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku testu 6MWD w ciągu 48 tygodni u chorych stosujących ataluren w stosunku do grupy kontrolnej [33]. Na podstawie ekstrapolacji liniowej wyników testu oszacowano, że stosowanie atalurenu opóźni czas utraty zdolności chodzenia u chorego o ok. 12,2 lata, co oznacza, że moment całkowitej zależności od wózka inwalidzkiego nastąpi już po zakończeniu dojrzewania. Jest to niezwykle istotne ponieważ wykazano, że chłopcy którzy tracą zdolność chodzenia po dojrzewaniu mają mniejsze ryzyko rozwinięcia skoliozy [17, 27]. Utrata zdolności chodzenia jest także związana z występowaniem średnich i poważnych problemów z oddychaniem. U

---

<sup>9</sup> Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA. To zbyt wczesne występowanie kodonu stop w sekwencji mRNA powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości.[10]

chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w przedziałach wiekowych: do 8 lat, pomiędzy 8-11 oraz powyżej 11 lat, wiek w którym wystąpiły poważne problemy z oddychaniem wynosił odpowiednio: 14,7 lat, 18,1 lat i 22,1 lat [27]. Ponadto utrata zdolności chodzenia jest związana z ryzykiem zgonu. Na podstawie badania 473 chorych na DMD w Holandii urodzonych w latach 1961-1982 określono, że chorzy zmarli przeciętnie po 7,9 latach od utraty zdolności chodzenia. Ryzyko względne zgonu związane z rozpoczęciem poruszania się na wózku inwalidzkim o rok wcześniej wyniosło 1,22. Chorzy, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku poniżej 10 lat mieli medianę przeżycia wynoszącą 17,3 lata natomiast chorzy, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku powyżej 10 lat mieli medianę przeżycia wynoszącą 20,1 lat [20]. Na podstawie tych danych można wnioskować o znacznych korzyściach zdrowotnych związanych z wydłużeniem czasu do utraty zdolności chodzenia chorych stosujących ataluren. Chorzy ci będą mieli mniejsze problemy z utrzymaniem prawidłowej postawy ciała, w związku z czym będą wymagali mniej intensywnej terapii ortopedycznej (np. operacje skoliozy).

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 16.3. W przeglądzie nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych w omawianym wskazaniu ani w żadnym z pozostałych wskazań sierocych atalurenu (dystrofii mięśniowej Beckera, mukopolisacharydozie typu I oraz aniridii).

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry<sup>10</sup>:

- ⊗ Stopa dyskonta wyników zdrowotnych 5% zamiast 3,5
- ⊗ Umożliwienie wystąpienia skoliozy po zakończeniu okresu dojrzewania
- ⊗ Ryzyko względne atalurenu 0,255 zamiast 0,67
- ⊗ Obniżka użyteczności opiekunów 0,22 zamiast 0,33

<sup>10</sup>Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 11

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego** ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy ceny zbytu netto za opakowania leków są niższe niż:

⊕ w wariancie z RSS:



⊕ w wariancie bez RSS:



W przypadku **perspektywy wspólnej** analiza progowa wykazała, że ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy ceny zbytu netto za opakowania leków są niższe niż:

⊕ w wariancie z RSS:



⊕ w wariancie bez RSS:



---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

## 16. Załączniki

### 16.1. Parametry funkcji przeżycia w modelu ekonomicznym

#### 16.1.1. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia

W analizie uwzględniono rozkłady prawdopodobieństwa utraty zdolności chodzenia, które zostały poddane walidacji w procesie ewaluacji modelu Wnioskodawcy przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*). W analizie opracowanej przez Zespół oceny dowodów<sup>11</sup> (ERG - ang. *Evidence Review Group*) podano wartości kryteriów informacyjnych AIC oraz BIC dla poszczególnych rozkładów<sup>12</sup>: gamma, wykładniczego, Weibulla, Gompertza, Log-normalnego oraz log-logistycznego. Ponadto eksperci NICE testowali dopasowanie elastycznego rozkładu parametrycznego (ang. *flexible parametric model*). Oszacowania parametrów tego modelu nie zostały przedstawione w dokumentacji NICE. Z tego powodu jest niemożliwe uwzględnienie tego modelu w analizie, w związku z czym został on pominięty w dalszych opisach<sup>13</sup>.

**Tabela 42.**

**Dopasowanie rozkładów do danych z publikacji Ricotti 2013 (czas do utraty zdolności chodzenia)**

Rozkład	Obs	ll(model)	df	AIC	BIC
Gamma	165	-73.2959	3	152.5918	161.9097
wykładniczy	165	-161.075	1	324.1505	327.2565
Weibulla	165	-103.105	2	210.2104	216.4223
Gompertza	165	-114.639	2	233.278	239.4899
Log-normalny	165	-91.229	2	186.4579	192.6698
Log-logistyczny	165	-95.5587	2	195.1173	201.3292

Rozkład gamma, który charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do danych na podstawie kryteriów AIC (ang. Akaike Information Criterion) oraz BIC (ang. Bayesian Information Criterion), jest jednak nierealistyczny ponieważ ma tendencję do powolnego

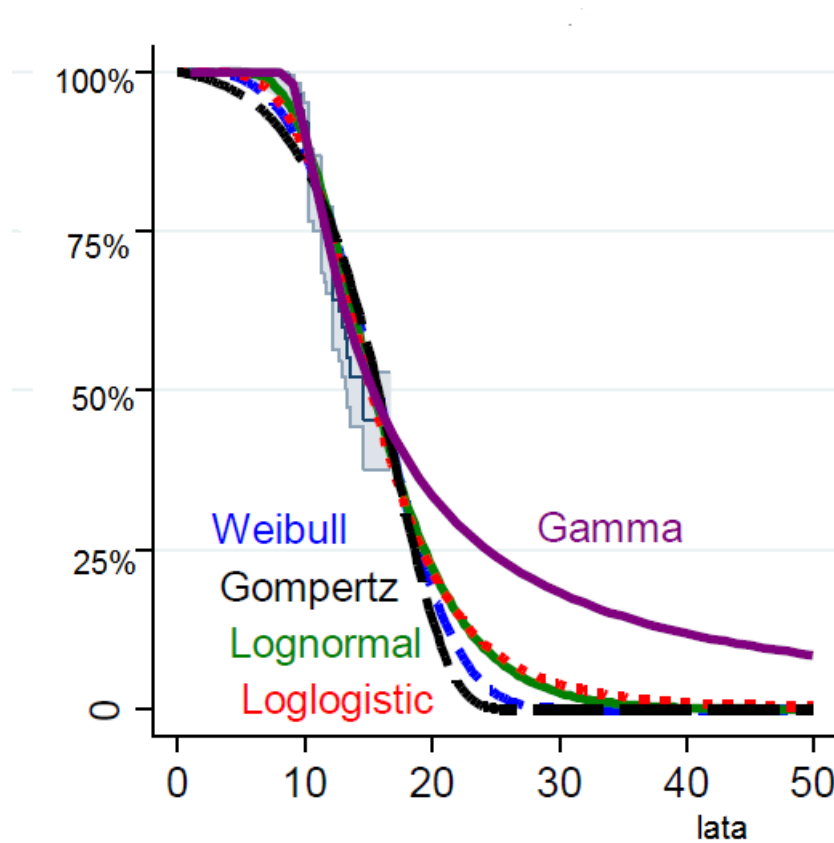
<sup>11</sup> *Auguste 2015* [3]

<sup>12</sup> W tabeli nie przedstawiono dopasowania elastycznego rozkładu parametrycznego (ang. *flexible parametric model*), który był testowany przez ERG ze względu na brak możliwości uwzględnienia tego modelu w analizie (w dokumentacji NICE nie podano oszacowań parametrów). Należy jednak zwrócić uwagę, że rozkład ten podobnie jak rozkład gamma charakteryzuje się nieprawdopodobnie wysokim przeżyciem w długim okresie.

<sup>13</sup> Uwaga ta dotyczy również funkcji parametrycznych dla pozostałych zdarzeń opisywanych w tym załączniku: czasu do rozwinięcia skoliozy, wentylacji mechanicznej oraz prawdopodobieństwa zgonu.

wygasania. Ekstrapolacja rozkładu gamma sugeruje, że w wieku ok. 25 lat nadal 25% chorych zachowuje zdolność chodzenia (patrz **Rysunek 11**), co jest sprzeczne z informacjami na temat naturalnego przebiegu choroby.

**Rysunek 11.**  
**Przebieg krzywych opisujących czas do utraty zdolności chodzenia**



W związku z powyższym w analizie podstawowej wykorzystano funkcję rozkładu log-normalnego (będącą drugą najlepiej dopasowaną) a w analizie wrażliwości funkcję rozkładu log-logistycznego (będącą trzecią najlepiej dopasowaną).

W tabelach poniżej przedstawiono parametry rozkładu utraty zdolności chodzenia w ramieniu PLC (dla którego oceniano jakość dopasowania) oraz parametry przesuniętej krzywej o odpowiednio 12,2, 8,1 oraz 7,1 lat.

**Tabela 43.**  
**Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu PLC**

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	13,066	12,032

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-normalny	Kształtu	2,578	2,493
	Skali	0,208	0,194

**Tabela 44.**

**Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy podstawowej (przesunięcie oszacowane w oparciu o dane z badania 007 i 020 – 12,2 lat)**

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	25,032	24,028
Log-normalny	Kształtu	3,225	3,182
	Skali	0,208	0,194

**Tabela 45.**

**Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy wrażliwości (przesunięcie oszacowane w oparciu o dane z badania 007 – 8,1 lat)**

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	20,971	19,957
Log-normalny	Kształtu	3,049	2,997
	Skali	0,208	0,194

**Tabela 46.**

**Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy wrażliwości (przesunięcie oszacowane w oparciu o połączone dane podzielone na dwie grupy – 7,1 lat)**

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	20,036	19,020
Log-normalny	Kształtu	3,003	2,949
	Skali	0,208	0,194

## 16.1.2. Prawdopodobieństwo rozwinięcia skoliozy i wentylacji mechanicznej

W analizie opracowanej przez Zespół oceny dowodów<sup>14</sup> (ERG - ang. *Evidence Review Group*) nie podano wartości kryteriów informacyjnych AIC oraz BIC dla poszczególnych rozkładów do ale przedstawiono tabelę zawierającą informacje dotyczącą tego, który rozkład był najlepiej dopasowany podano, który w kolejności względem dopasowania do danych był rozkład wykorzystany w analizie. Zestawienie tych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 47.**  
**Dopasowanie do danych rozkładów wykorzystanych do modelowania prawdopodobieństwa skoliozy oraz wentylacji mechanicznej**

Parametr	Rozkład najlepiej dopasowany do danych	Rozkład wykorzystany w analizie podstawowej	Dopasowanie do danych rozkładu wykorzystanego w analizie podstawowej
Skolioza 8-11 lat	Log-logistyczny	Log-logistyczny	1 najlepszy
Skolioza powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy
Wentylacja mechaniczna 8-11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	2 najlepszy
Wentylacja mechaniczna powyżej 11 lat	Uogólniony gamma	Log-logistyczny	3 najlepszy

W przypadku rozwinięcia skoliozy u chorych w wieku 8-11 lat modelowanie w analizie podstawowej wykonano w oparciu o najlepiej dopasowany rozkład do danych. W przypadku pozostałych rozkładów najlepiej dopasowanym do danych był rozkład uogólniony gamma, jednak biorąc pod uwagę tendencję tego rozkładu do zaniżania prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia w długim okresie (patrz rozdział 16.1.1 i 16.1.3) uznano, że modelowanie w oparciu o inne, również dobrze dopasowane rozkłady jest akceptowalnym rozwiązaniem.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania parametrów testowanych rozkładów.

**Tabela 48.**  
**Prawdopodobieństwo rozwinięcia skoliozy i potrzeby wentylacji mechanicznej dla chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku 8-11 lat oraz w wieku powyżej 11 lat**

Rozkład	Parametr	Skolioza (8-11)	Skolioza (12+)	Wentylacja mechaniczna (8-11)	Wentylacja mechaniczna (12+)
Weibull	Kształtu	6,205	3,800	5,143	3,927

<sup>14</sup> *Auguste 2015* [3] (dostępny online w dokumentacji NICE *Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene* [43])

Rozkład	Parametr	Skolioza (8-11)	Skolioza (12+)	Wentylacja mechaniczna (8-11)	Wentylacja mechaniczna (12+)
	Skali	13,628	17,868	23,004	30,488
Uogólniony gamma	mu	2,494	2,552	2,930	3,055
	sigma	0,167	0,277	0,204	0,231
	Q	-0,476	-1,556	-0,866	-1,694
Log-logistyczny	Kształtu	10,476	5,356	9,114	6,290
	Skali	12,481	15,538	19,934	25,430
Gompertza	Kształtu	0,453	0,231	0,227	0,128
	Skali	0,001	0,004	0,001	0,002
Log-normalny	meanlog	2,531	2,756	3,013	3,260
	sdlog	0,168	0,310	0,204	0,275

### 16.1.3. Prawdopodobieństwo zgonu

W analizie uwzględniono rozkłady prawdopodobieństwa utraty zdolności chodzenia, które zostały poddane walidacji w procesie ewaluacji modelu Wnioskodawcy przez NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*). W analizie opracowanej przez Zespół oceny dowodów<sup>15</sup> (ERG - ang. *Evidence Review Group*) podano wartości kryteriów informacyjnych AIC oraz BIC dla poszczególnych rozkładów<sup>16</sup>: gamma, wykładniczego, Weibulla, Gompertza, Log-normalnego oraz log-logistycznego.

**Tabela 49.**

**Dopasowanie rozkładów do danych z publikacji Rall 2012 (czas przeżycia)**

Rozkład	Obs	ll(model)	df	AIC	BIC
Gamma	58	-34.6902	3	75.38031	81.56164
wykładniczy	58	-60.3379	1	122.6759	124.7363
Weibulla	58	-45.559	2	95.11806	99.23895
Gompertza	58	-50.333	2	104.666	108.7869
Log-normalny	58	-40.998	2	85.99596	90.11685
Log-logistyczny	58	-42.5272	2	89.05439	93.17528

Eksperti NICE uznali, że rozkład gamma, który charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem do danych na podstawie kryteriów AIC (ang. Akaike Information Criterion) oraz BIC (ang. Bayesian Information Criterion), jest jednak nierealistyczny ponieważ

<sup>15</sup> Auguste 2015 [3]

<sup>16</sup> W tabeli nie przedstawiono dopasowani elastycznego rozkładu parametrycznego (ang. *flexible parametric model*), który był testowany przez ERG ze względu na brak możliwości uwzględnienia tego modelu w analizie (w dokumentacji NICE nie podano oszacowań parametrów). Należy jednak zwrócić uwagę, że rozkład ten podobnie jak rozkład gamma charakteryzuje się nieprawdopodobnie wysokim przeżyciem w długim okresie.

wskazuje na 25% przeżycia całkowitego u chorych w wieku 70 lat. W związku z powyższym w analizie podstawowej wykorzystano funkcję rozkładu log-normalnego (będącą drugą najlepiej dopasowaną) a w analizie wrażliwości funkcję rozkładu log-logistycznego (będącą trzecią najlepiej dopasowaną).

W tabelach poniżej przedstawiono parametry krzywej przeżycia:

**Tabela 50.**  
**Prawdopodobieństwo zgonu**

Rozkład	Parametr	Mortality (Rall 2012)	Mortality (Van der Bergen 2014)
Weibulla	Kształtu	2,783	3,756
	Skali	37,256	34,567
Uogólniony gamma	mu	3,096	N/A
	sigma	0,325	N/A
	Q	-2,215	N/A
Log-logistyczny	Kształtu	3,769	4,087
	Skali	31,080	32,128
Gompertza	Kształtu	0,079	0,170
	Skali	0,004	0,001
Log-normalny	Kształtu	3,455	3,493
	Skali	0,429	0,446

## 16.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

### 16.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

#### Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną dystrofiny w wieku od 5 lat;

- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

**Kryteria wykluczenia badań:**

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

**16.2.2. Strategia wyszukiwania**

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

**Tabela 51.**

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



Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2016

Dodatkowo, przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEAR). Słowa kluczowe zastosowane do przeszukania tej bazy zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 52.**

**Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych**



Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2016



---

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

### 16.2.3. Selekcja badań

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

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

---

**Rysunek 12.**

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [51]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 106 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 112 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 11 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacje do oceny jakości życia chorych.

#### 16.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 5 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Landfeldt 2015* [35], *Landfeldt 2014* [33], *Pangalila 2012* [50], *Landfeldt 2016* [36] oraz *Cavazza 2016* [7]. W żadnej publikacji nie odnaleziono użyteczności odpowiadających stanom zdrowia uwzględnionym w analizie, jednak we wszystkich z wymienionych publikacji zastosowano metodę umożliwiającą przedstawienie użyteczności na skali od 0 do 1 za rok życia, to znaczy kwestionariusz EQ-5D lub HUI. Odnaleziono w nich również użyteczności odpowiadające stanom, które przy odpowiednim uzasadnieniu, możemy przyporządkować stanom w analizowanym modelu.

Publikacja *Landfeldt 2015* przedstawia badanie jakości życia wśród 770 chorych na dystrofię mięśniową Duchenne'a (w tym 173 Niemców, 122 Włochów, 191 Anglików oraz 284 Amerykanów) oraz ich opiekunów. Jakość życia została oceniona na podstawie dwóch kwestionariuszy: HUI (*ang. Health Utility Index*) oraz PedsQL (*ang. Pediatric Quality of Life Inventory*). Pierwszy z nich prezentuje użyteczność na skali od 0 do 1 za rok życia, zaś drugi w skali od 0 do 100. Wyniki podano z podziałem na stadium choroby (początkowy chodzący, późny chodzący, początkowy niechodzący oraz późny niechodzący). Uwzględniono również to, jak opiekunowie postrzegają swoją jakość życia oraz jakość życia swoich chorych podopiecznych. Spadek użyteczności opiekunów określono średnio na 0,11.

Publikacja *Pangalila 2012* przedstawia badanie przekrojowe 80 rodziców dorosłych chorych na dystrofię mięśniową Duchenne'a. Jakość życia chorych oraz ich opiekunów została oceniona na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Wyniki zostały przedstawione ogólnie, dla wszystkich chorych, których średnia wieku wyniosła 27 lat.

W publikacji *Cavazza 2016* przedstawia badanie przekrojowe chorych na DMD z kilku krajów europejskich: Bułgarii, Francji, Niemiec, Węgier, Włoch, Hiszpanii, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Jakość życia chorych oraz ich opiekunów została oceniona na podstawie kwestionariusza EQ-5D. Dane zostały zabrane od 268 chorych (14 z Bułgarii, 2 z Francji, 25 z Niemiec, 57 z Węgier, 87 z Włoch, 7 ze Szwecji oraz 18 z Wielkiej Brytanii) oraz od 154 opiekunów. Wyniki zostały przedstawione łącznie dla wszystkich chorych oraz z podziałem na narodowość chorych. Większość badanych (70%) chorych stanowiły dzieci (2-17 lat).

W publikacji *Landfeldt 2014* zostało opisano to samo badanie, co w publikacji *Landfeldt 2015*, jednak wyniki zostały przedstawione również z podziałem na narodowości.

Publikacja *Landfeldt 2016* przedstawia to samo badanie, co w publikacji *Landfeldt 2015*, jednak skupia się na użyteczności opiekunów osób chorych na DMD. Zgodnie z nią, spadek użyteczności opiekuna w zależności od stanu chorego waha się od 0,09 do 0,14 w porównaniu z populacją generalną. Średni wynik EQ-5D wyniósł dla opiekunów 0,81.

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

**Tabela 53.**

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Landfeldt 2015/ Landfeldt 2014</i>	HUI	Początkowy chodzący (5-7 lat)	0,75*	770
		Późny chodzący (8-11 lat)	0,67*	
		Początkowy niechodzący (12-15 lat)	0,24*	
		Późny niechodzący (powyżej 16 lat)	0,15*	
		Wymagający wspomaganie oddechowego	0,1	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia	Liczba pacjentów w badaniu
Pangalila 2012	EQ-5D	n/d	0,44 dla chorych oraz 0,87 dla ich opiekunów	80 opiekunów oraz 57 chorych
Cavazza 2016	EQ-5D	n/d	0,24 dla chorych oraz 0,71 dla ich opiekunów	154 opiekunów oraz 268 chorych
Landfeldt 2016	EQ-5D	n/d	0,81 dla opiekunów	770 opiekunów

Źródło: opracowanie własne

\* - wartości odczytane z wykresu

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

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

#### 16.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

##### Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną dystrofiny w wieku od 5 lat; chorzy na dystrofię mięśniową Beckera, chorzy na mukopolisacharydozę typu I, chorzy na aniridię.
- ⊕ **interwencja:** ataluren w połączeniu z leczeniem objawowym obejmującym kortykosteroidy (ATA);
- ⊕ **komparatory:** wyłącznie leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy (PLC);
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

##### Kryteria wykluczenia badań:

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

Europejska Agencja Leków wydała decyzję o przyznaniu produktowi leczniczemu Translarna® statusu leku sierocego w czterech wskazaniach uwzględnionych w kryteriach powyżej [64]. Wskazania te nie są wymienione w *Charakterystyce produktu leczniczego Translarna®* [10]. W związku z faktem, że DMD należy do chorób rzadkich i ultra-rzadkich prawdopodobieństwo odnalezienia innych analiz ekonomicznych we wskazaniu będącym przedmiotem niniejszej analizy oceniono na bardzo małe i zdecydowano się o przeprowadzeniu przeglądu w populacji szerszej obejmującej dodatkowe wskazania. Podejście to jest zgodne z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [57].

### 16.3.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 54.**

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

I		
I		
I		

Data ostatniego wyszukiwania: 13.06 2016

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

**Tabela 55.**

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



Data ostatniego wyszukiwania: 13.06.2016

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

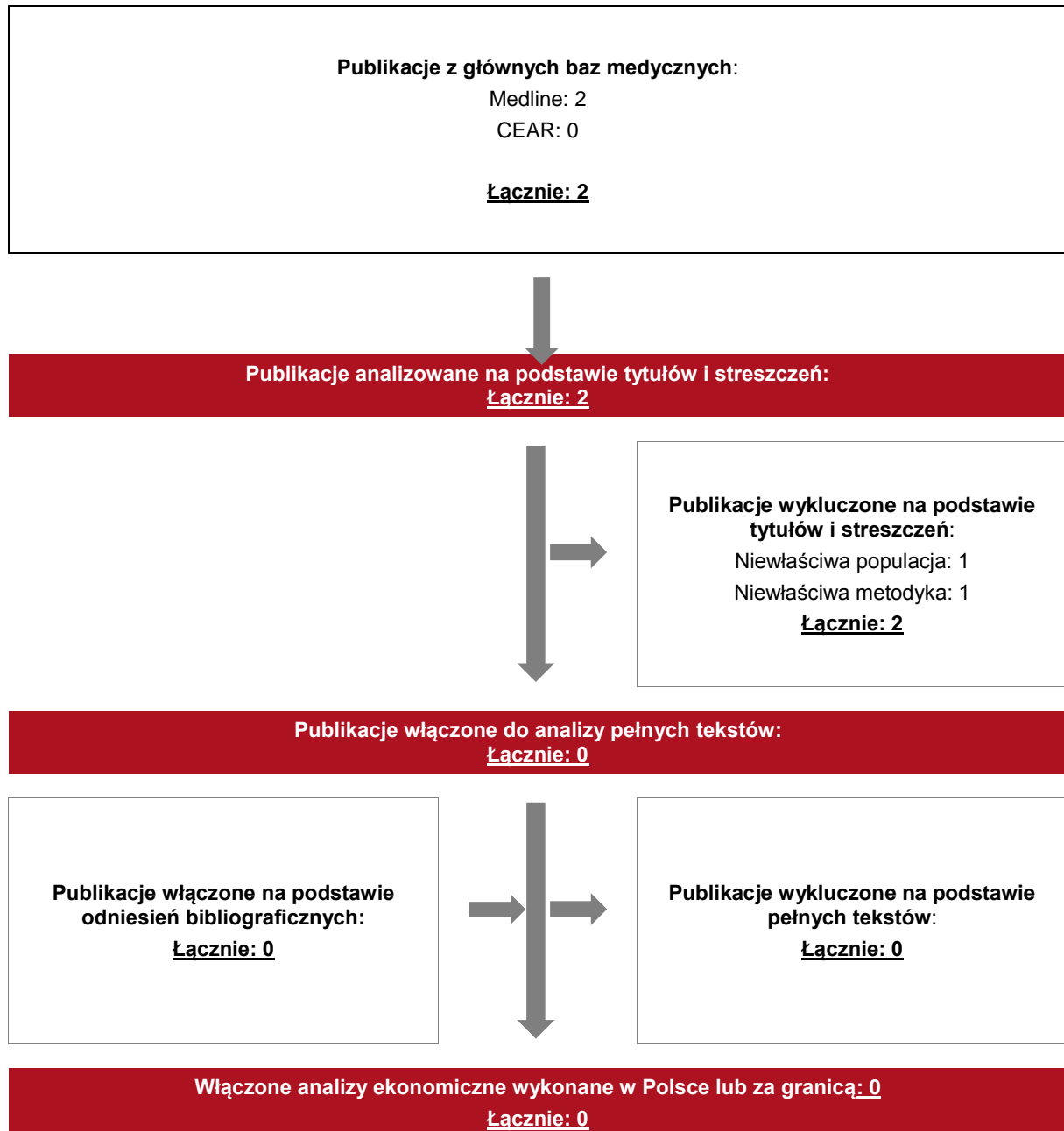
### 16.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 16.3.1.

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

**Rysunek 13.**

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej nie odnaleziono żadnych publikacji w formie tytułów i abstraktów, w związku z tym do analizy nie włączono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.



## 16.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Translarna® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [48]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

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

Podstawą limitu nowo utworzonej grupie limitowej będzie lek Translarna® 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej.

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

Tabela 56.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 16.3.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 0.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 12.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych	TAK, rozdział 13.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	kalkulacji	
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 16.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11., rozdział 12.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

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

## 16.6. Proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 17. Spis tabel

Tabela 1. Nakłady finansowe na R&D .....	20
Tabela 2. Leki stosowane w chorobach rzadki/ultra-rzadkie finansowane w Wielkiej Brytanii .....	21
<b>Tabela 3. Użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia chorych w analizowanym wskazaniu.....</b>	<b>47</b>
Tabela 4. Użyteczność wykorzystana w modelu .....	49
Tabela 5. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia .....	49
Tabela 6. Zmiana wyniku 6MWD w kolejnych tygodniach .....	55
Tabela 7. Zestawienie czasu spędzonego przez chorych w poszczególnych stanach.....	58
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne .....	59
Tabela 9. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach .....	60
Tabela 10. Charakterystyka kosztowa atalurenu uwzględniona w analizie bez RSS (PLN).....	61
Tabela 11. Charakterystyka kosztowa atalurenu uwzględniona w analizie z RSS (PLN).....	61
Tabela 12. Dawkowanie atalurenu w zależności od masy ciała .....	62
Tabela 13. Koszt stosowania atalurenu (koszt za saszetkę 125 mg) .....	62
Tabela 14. Charakterystyka cenowa glikokortykosteroidów uwzględnionych w analizie podstawowej.....	63
Tabela 15. Koszt kortykosteroidów uwzględnionych w analizie podstawowej.....	64
Tabela 16. Koszt kortykosteroidów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	64

---

<b>Tabela 17. Koszt przepisania i wydania leków .....</b>	<b>65</b>
Tabela 18. Koszt monitorowania .....	66
Tabela 19. Koszt kwalifikacji do Programu Lekowego .....	66
Tabela 20. Koszt fizjoterapii .....	67
<b>Tabela 21. Podsumowanie wydatków związanych z zakupem wózka inwalidzkiego ....</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 22. Koszt wózka inwalidzkiego na kwartał .....</b>	<b>68</b>
<b>Tabela 23. Koszt wentylacji mechanicznej .....</b>	<b>69</b>
<b>Tabela 24. Koszt operacji skoliozy .....</b>	<b>69</b>
Tabela 25. Odsetek chorych, stosujących dane technologie medyczne w zależności od stanu .....	70
Tabela 26. Podsumowanie kosztów .....	70
Tabela 27. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS .....	71
Tabela 28. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	72
Tabela 29. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS.....	72
Tabela 30. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS.....	73
Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	74

---

---

<b>Tabela 32. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych .....</b>	<b>80</b>
<b>Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ATA vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego .....</b>	<b>83</b>
<b>Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ATA vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego .....</b>	<b>85</b>
<b>Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ATA vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej.....</b>	<b>88</b>
<b>Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ATA vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej.....</b>	<b>91</b>
Tabela 37. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej .....	95
Tabela 38. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie płatnika publicznego w wersji z uwzględnieniem RSS.....	97
Tabela 39. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie wspólnej w wersji z uwzględnieniem RSS.....	99
Tabela 40. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie płatnika publicznego w wersji bez uwzględnienia RSS .....	102
Tabela 41. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem w perspektywie wspólnej w wersji bez uwzględnienia RSS..	104
Tabela 42. Dopasowanie rozkładów do danych z publikacji Ricotti 2013 (czas do utraty zdolności chodzenia) .....	112
Tabela 43. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu PLC .....	114

---



---

Tabela 44. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy podstawowej (przesunięcie oszacowane w oparciu o dane z badania 007 i 020 – 12,2 lat).....	114
Tabela 45. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy wrażliwości (przesunięcie oszacowane w oparciu o dane z badania 007 – 8,1 lat) .....	114
Tabela 46. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy wrażliwości (przesunięcie oszacowane w oparciu o połączone dane podzielone na dwie grupy – 7,1 lat) .....	114
Tabela 47. Dopasowanie do danych rozkładów wykorzystanych do modelowania prawdopodobieństwa skoliozy oraz wentylacji mechanicznej.....	115
Tabela 48. Prawdopodobieństwo rozwinięcia skoliozy i potrzeby wentylacji mechanicznej dla chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku 8-11 lat oraz w wieku powyżej 11 lat.....	115
Tabela 49. Dopasowanie rozkładów do danych z publikacji Rall 2012 (czas przeżycia) ....	116
Tabela 50. Prawdopodobieństwo zgonu .....	117
Tabela 51. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	118
Tabela 52. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	118
Tabela 53. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych .....	122
Tabela 54. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	124

---

---

Tabela 55. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych .....	125
Tabela 56. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	127

---

## 18. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	31
Rysunek 2. Ekstrapolacja liniowa wyniku 6MWD.....	33
Rysunek 3. Ekstrapolacja nieliniowa wyniku 6MWD.....	36
Rysunek 4. Czas do utraty zdolności chodzenia (ekstrapolacja liniowa).....	37
Rysunek 5. Czas do utraty zdolności chodzenia (ekstrapolacja nieliniowa).....	37
Rysunek 6. Czas do wystąpienia skoliozy.....	39
Rysunek 7. Czas do utraty zdolności samodzielnego oddychania.....	40
Rysunek 8. Porównanie prawdopodobieństw zgonu w populacji ogólnej polskiej i brytyjskiej.....	43
Rysunek 9. Funkcja przeżycia dopasowana do danych z badania dotyczących czasu życia chorych.....	44
Rysunek 10. Regresja liniowa wyniku 6MWD z badania 007 (wyniki z tygodni 24-48) ..	56
Rysunek 11. Przebieg krzywych opisujących czas do utraty zdolności chodzenia ....	113
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	120
Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	126

## 19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elaprase (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)*  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/210/ORP/U\\_28\\_469\\_130923\\_opinia\\_278\\_Elaprase%28idursulfase%29.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/210/ORP/U_28_469_130923_opinia_278_Elaprase%28idursulfase%29.pdf) (dostęp online: 8.02.2016)
3. Auguste P., Colquitt J., Freeman K., I in., *Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene – final report*, 24 August 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/HST3/documents/committee-papers> (dostęp online 28.10.2016)
4. Boys UK Growth chart 2-18 years  
<http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/NEW%20Boys%202-18yrs%20%284TH%20JAN%202013%29.pdf> (dostęp online 18.01.2016).
5. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D., i in., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, par 1: diagnosis and pharmacological and psychosocial management*, The Lancet, Neurology 2010, 9(1), pp. 77-93.
6. Van den Bergen J.C. i in., *Forty-Five Years of Duchenne Muscular Dystrophy in The Netherlands*, Journal of Neuromuscular Diseases, 2014, 1: 99–109.
7. Cavazza M. i in., *Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy in Europe*, Eur J Health Econ, 2016
8. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1\\_5\\_10\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf)
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Encortolon\\_tab.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna®  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)

- 
11. Clayton J., Marshall J., Quinlivan R, et al., *Extrapolation of 6-minute walking distance to predict loss of ambulation with ataluren and placebo in nonsense-mutation Duchenne muscular dystrophy*, PTC Therapeutics International Limited, MAP BioPharma, 2016.
  12. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 7.01.2016 r.)
  13. Dane dostarczone przez Zamawiającego
  14. Dane refundacyjne NFZ za okres od stycznia do listopada 2015 roku <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6825.html>
  15. Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej Duchenne'a, poradnik dla rodzin, tłumaczenie. Pęczkowska B., pod. red. Kostera-Pruszczyk A., [http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/polish/DMD\\_FG2010\\_PLprint.pdf](http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/polish/DMD_FG2010_PLprint.pdf) (dostęp online 18.01.2016)
  16. Eagle M., Baudouin S., Chandler C., i in., *Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation*, *Neuromuscular Disorders* 2003, 12(10), pp. 926-929
  17. Eagle M., Bourke J., Bullock R. i in., *Managing Duchenne muscular dystrophy - The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival*, *Neuromuscular Disorders*, 2007, 17 (6): 470–475.
  18. European Medicines agency, EMA/COMP/122996/2005 Rev.6 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500005403.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005403.pdf)
  19. European Medicines Agency, *Translarna (ataluren). Procedure No. EMEA/H/C/002720*, 2014
  20. Essen A.J. Van i in., *The natural history of Duchenne muscular dystrophy . Analysis of data from a Dutch survey and review of age related events*, PhD thesis, 1997.
  21. EURODIS – European Organization for Rare Diseases, *Rare Diseases: understanding this Public Health Priority*, listopad 2004, (data dostępu: 27.01.2016 r.) [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps\\_document-EN.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf)
  22. Eurostat, dane demograficzne [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_structure\\_and\\_ageing](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing) (dostęp online 5.02.2016)
  23. Ferens-Sieczkowska M. *Dystrofie mięśniowe spowodowane uszkodzeniami białek sarkolemy i błony podstawnej*, Postępy biologii komórki, 2011.
-

- 
24. Główny Urząd Statystyczny, baza demografia  
<http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/> (dostęp online: 9.02.2016)
25. Haas M., Vlcek V., Balabanov P. i in., *European medicines agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene.* Neuromuscular Disorders. 25 (1) (pp 5-13), 2015
26. Heller K. i in., *Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: aspects of orthotic treatment,* The Journal of the International Society for Prosthetics and Orthotics, 1997, 21: 202-9.
27. Humbertclaude V. i in., *Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials,* European Journal of Paediatric Neurology, 2012, 16 (2): 149–160.
28. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp online: 18.01.2016)
29. Kieny P., Chollet S., Delande P., i in., *Evolution of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper Centre between 1981 and 2011,* Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 2013, 56 (6) pp. 443-454
30. Kinali M., Messina S., Mercuri E. i in., *Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: a large 10-year retrospective study,* Developmental Medicine & Child Neurology, 2006, 48: 513–518.
31. Kinali M. i in., *Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy,* European Journal of Paediatric Neurology, 2007, 11 (3): 160–166.
32. Kirschner J., *Results of the CARE-NMD questionnaire,* Care-NMD conference 18-19 April 2013.
33. ██████████, *Translarna® (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 5 lat – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna.*
34. Landfeldt i in., *The burden of Duchenne muscular dystrophy: an international, cross-sectional study,* Neurology, 2014, 5;83(6):529-36.
35. Landfeldt i in., *Health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy: a multinational, cross-sectional study,* Dev Med Child Neurol, 2015.
-

- 
36. Landfeldt i in., *Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy*, J Neurol, 2016, 263(5):906-15.
  37. Łanda K., Pricing, *Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka*, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, strony 244-258.
  38. Graliński J., Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich – mapa drogowa, Warszawa, 12 kwietnia 2013 <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/3.-jacek-gralinski-narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich-mapa-drogowa.pdf> (dostęp online: 10.02.2016)
  39. McDonald C., Sweeney H., Luo X. i in., *Use of the Six Minute Walk Distance (6MWD) Across Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Studies* [#P08-149], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016
  40. McDonald C., Tulinius M., Finkel R. i in., *Ataluren: An Overview of Clinical Trial Results in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy* [#P08-148], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016
  41. Ministerstwo Zdrowia, Narodowy plan dla chorób rzadkich <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b6&ms=979&ml=pl&mi=979&mx=0&ma=30801> (dostęp online 3.03.2015)
  42. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
  43. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene* <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-duchennemusculardystrophy/documents>
  44. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVa* <https://www.nice.org.uk/guidance/HST2/documents/final-evaluation-determination-document>
  45. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome* <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1/chapter/5-Consideration-of-the-evidence#cost-to-the-nhs-and-personal-social-services>
  46. Nigro V., *Improving the course of muscular dystrophy?* *Acta Myologica* 2012, 31(2), pp. 109.
-

- 
47. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
48. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
49. Office for National Statistics (2014) Mortality Statistics: Deaths registered in 2013. <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsob1/mortality-statistics--deaths-registered-in-england-and-wales--series-dr-/2013/stb-deaths-registered-in-england-and-wales-in-2013-by-cause.html> (dostęp online: 9.02.2016)
50. Pangalila R.F. i in., *Subjective caregiver burden of parents of adults with Duchenne muscular dystrophy*, *Disabil Rehabil*, 2012;34(12):988-96.
51. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Default.aspx> (data dostępu: 28.12.2015)
52. Projekt programu lekowego Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)
53. PTC Therapeutics, *2013 Annual Report*, [http://files.shareholder.com/downloads/PTCT/1460195010x0x747179/76510181-3ED7-40C4-9DEA-F75946E14887/PTCT\\_2013\\_Annual\\_Report\\_website\\_.pdf](http://files.shareholder.com/downloads/PTCT/1460195010x0x747179/76510181-3ED7-40C4-9DEA-F75946E14887/PTCT_2013_Annual_Report_website_.pdf) (data dostępu 5.02.2016)
54. PTC Therapeutics, *2014 Annual Report*, [http://files.shareholder.com/downloads/PTCT/1460195010x0x823851/C8341B10-3299-4DAD-9559-BD9BE8E65895/PTC\\_Therapeutics\\_2014\\_Annual\\_Report.pdf](http://files.shareholder.com/downloads/PTCT/1460195010x0x823851/C8341B10-3299-4DAD-9559-BD9BE8E65895/PTC_Therapeutics_2014_Annual_Report.pdf) (data dostępu 5.02.2016)
55. Rall S., Grimm T., *Survival in Duchenne muscular dystrophy*, *Acta myologica*, 2012, 31 (2): 117–20.
56. Ricotti V. i in., *Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy*, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2013, 84 (6): 698–705.
-



- 
57. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (dostęp online: 9.02.2016 r.)
58. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2013/1565/1> (dostęp online: 12.02.2016)
59. Scottish Medicines Consortium, *Idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase®)* [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/idursulfase\\_2mg\\_ml\\_concentrate\\_for\\_solution\\_for\\_infusion\\_\\_Elaprase\\_\\_FINAL\\_July\\_2007\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/idursulfase_2mg_ml_concentrate_for_solution_for_infusion__Elaprase__FINAL_July_2007_for_website.pdf)
60. Sejm Rzeczypospolitej Polskiej, zapis wideo posiedzenia Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich z dnia 25 sierpnia 2015 r. [http://sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/transmisje\\_arch.xsp#7B8BF52E938F02B4C1257E8A0037551E](http://sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#7B8BF52E938F02B4C1257E8A0037551E) (dostęp online 10.02.2010)
61. Strona internetowa: [http://www.pcpr.info/uzyskanie\\_przedmiotow\\_ortopedycznych](http://www.pcpr.info/uzyskanie_przedmiotow_ortopedycznych) (dostęp online 18.01.2016)
62. Strona internetowa: <http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/11783> (dostęp online 18.01.2016)
63. Strona internetowa: <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy> (dostęp online 8.02.2016).
64. Strona internetowa: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&source=homeMedSearch&keyword=ataluren&isNewQuery=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b&source=homeMedSearch&keyword=ataluren&isNewQuery=true) (dostęp online: 21.01.2016)
65. Strona internetowa: [http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/11716?print\\_doc\\_id=12262](http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/11716?print_doc_id=12262) (dostęp online: 8.02.2016)
66. Strona internetowa: <http://www.nazdrowie.pl/artukul/nie-mozna-opuszczac-rak> (dostęp online: 8.02.2016)
-

- 
67. Strona internetowa: <https://www.medme.pl/artykuly/dystrofia-komorki-macierzyste-nadzieja-dla-najciezej-chorych,34153.html> (dostęp online: 8.02.2016)
  68. Strona internetowa: <http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/co-to-jest-choroba-rzadka/> (dostęp online: 10.02.2016)
  69. Strona internetowa: <http://ptchnm.org.pl/baza-danych-pacjentow-z-chorobami-n-m> (dostęp online: 10.02.2016)
  70. Strona internetowa: <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/MZ-zapowiada-powolanie-nowego-zespolu-ds-chorob-rzadkich,158367,6.html> (dostęp online: 10.02.2016)
  71. Standards of care for Duchenne muscular dystrophy, brief TREAT-NMD recommendations [http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/TREAT-NMD\\_DMD\\_interim\\_recommendations.pdf](http://www.parentprojectmd.org/site/DocServer/TREAT-NMD_DMD_interim_recommendations.pdf) (dostęp online 18.01.2016)
  72. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
  73. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
  74. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
  75. Yilmaz O., Karaduman A., Topaloğlu, H., *Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis*, European Journal of Neurology, 2004, 11 (8): 541–544.
  76. Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
  77. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
  78. Zarządzenie Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza
  79. Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-

---

80. Zarządzenie Nr 69/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 listopada 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej

---