



---

**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich**

**ANALIZA EKONOMICZNA**



Kraków, lipiec 2017

**LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

<b>Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy ekonomicznej</b>	<b>Imię i nazwisko</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Biogen Poland Sp. z o.o. ul. Salsy 2 02-823 Warszawa		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA		

**SPIS TREŚCI**

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU .....	4
KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY .....	6
PODSTAWOWE WYNIKI ANALIZY .....	7
STRESZCZENIE .....	8
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	13
2. PROBLEM DECYZYJNY .....	13
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA .....	14
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA .....	15
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE .....	16
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ .....	17
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH .....	19
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	20
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA .....	20
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA .....	21
3.3. HORYZONT CZASOWY .....	21
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	23
3.5. MODELOWANIE .....	25
3.6. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI .....	53
3.7. OCENA KOSZTÓW .....	66
3.8. DYSKONTOWANIE .....	76
3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	77
3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	83
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ .....	90
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ .....	90
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI .....	95
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY .....	111
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA .....	113
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA .....	113
6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH .....	113
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA .....	121
7. Dyskusja .....	124
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE .....	125
9. BIBLIOGRAFIA .....	127
10. SPIS TABEL .....	131
11. SPIS RYSUNKÓW .....	133
12. ANEKS .....	134
12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADAŃ .....	134
12.2. MACIERZE PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI – TYP I SMA .....	150
12.3. MACIERZE PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI – TYP II SMA .....	155
12.4. MACIERZE PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI – TYP III SMA .....	159
12.5. WYNIKI MAPOWANIA PEDSQL NA EQ-5D .....	160
12.6. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY .....	163

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



## INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CHOP-INTEND</b>	ang. <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> ; Skala do oceny nerwowo-mięśniowej niemowląt opracowana przez szpital dziecięcy w Filadelfii
<b>CEA</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
<b>CEAR</b>	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
<b>CI</b>	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
<b>CUA</b>	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
<b>HFMSE</b>	ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i> ; Rozszerzona skala do oceny motorycznej dzieci Hammersmith
<b>HINE</b>	ang. <i>Hammersmith Infant Neonatal Neurological Examination</i> ; Skala do oceny neurologicznej niemowląt Hammersmith
<b>HR</b>	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Względny hazard
<b>ICER</b>	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
<b>ICUR</b>	ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
<b>INMB</b>	ang. <i>Incremental net monetary benefit</i> ; Inkrementalna korzyść monetarna netto
<b>IRR</b>	ang. <i>Incidence Rate Ratio</i> ; Względny współczynnik wystąpienia danego zdarzenia w grupie
<b>LCI</b>	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
<b>LY</b>	ang. <i>Life Years</i> ; Lata życia
<b>LYG</b>	ang. <i>Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Perspektywa płatnika publicznego</b>	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
<b>Perspektywa wspólna</b>	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
<b>PICO</b>	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
<b>PKB</b>	Produkt Krajowy Brutto
<b>RSS</b>	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
<b>QALY</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu

---

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
<b>QALYG</b>	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
<b>SMA</b>	ang. <i>Spinal muscular atrophy</i> ; Rdzeniowy zanik mięśni
<b>UCI</b>	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

## KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną realizacji programu lekowego uwzględniającego podawanie produktu leczniczego Spinraza® w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (ang. *Spinal muscular atrophy*, SMA). Wnioskowaną technologię porównano z opcjonalną technologią refundowaną uwzględniającą standardową opiekę nad pacjentami z analizowanej populacji.
- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu Spinraza® ze standardową opieką w ramach proponowanego programu lekowego, w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, jest bardziej skuteczne i droższe w odniesieniu do standardowej terapii, niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej, realizacji porozumienia podziału ryzyka (RSS) czy fenotypu SMA. Ustalono, że dodanie produktu leczniczego Spinraza® do standardowej opieki pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wiąże się z uzyskaniem 4,20, 2,38 i 1,30 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) odpowiednio wśród pacjentów z typem I, II i III SMA. Uwzględnienie jakości życia opiekunów chorych zmienia wysokość uzyskanych QALY do poziomu: 7,79, 3,56 i 0,81\* odpowiednio wśród pacjentów z typem I, II i III SMA.

- ❖ Inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla dodania produktu Spinraza® do standardowej opieki pacjenta z analizowanej populacji, w horyzoncie czasu trwania życia, wyniósł w ramach wariantu bez RSS (z RSS) w przybliżeniu:



Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-żyteczności z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej co najmniej ██████████ przekroczyła próg opłacalności przyjęty na poziomie 130 002 PLN za dodatkową jednostkę efektu klinicznego.

- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wniosku z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.
- ❖ Za finansowaniem wnioskowanej technologii ze środków publicznych przemawiają: charakter choroby (ultrazadka), charakter wnioskowanej technologii (lek sierocy; pierwszy i jedyny lek modyfikujący przebieg analizowanej choroby) i dowody kliniczne potwierdzające skuteczność wnioskowanej technologii [41].

\* Obniżenie uzyskanej liczby QALY z 1,30 do 0,81 po uwzględnieniu jakości życia opiekunów wynika z założeń analizy: wyższej wagi użyteczności opiekunów chorych, którzy utracili zdolność chodzenia niż opiekunów chorych nadal mogących chodzić [70].

## PODSTAWOWE WYNIKI ANALIZY

Tabela. Podstawowe wyniki analizy.

Perspektywa	Dodatkowe QALY	Dodatkowy koszt, bez RSS	Dodatkowy koszt, z RSS	ICUR, bez RSS	ICUR, z RSS
<b>Typ I rdzeniowego zaniku mięśni 5q</b>					
Płatnika publicznego	4,20	██████████	██████████	██████████	██████████
Wspólna	4,20	██████████	██████████	██████████	██████████
Społeczna	7,79*	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Typ II rdzeniowego zaniku mięśni 5q</b>					
Płatnika publicznego	2,38	██████████	██████████	██████████	██████████
Wspólna	2,38	██████████	██████████	██████████	██████████
Społeczna	3,56*	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Typ III rdzeniowego zaniku mięśni 5q</b>					
Płatnika publicznego	1,30	██████████	██████████	██████████	██████████
Wspólna	1,30	██████████	██████████	██████████	██████████
Społeczna	0,81*	██████████	██████████	██████████	██████████

Akronimy: ICUR, ang. *Incremental cost-utility ratio* (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności); QALYG, ang. *Quality-Adjusted Life Years Gained* (uzyskane lata życia skorygowane o jakość); RSS, ang. *Risk Sharing Scheme* (porozumienie podziału ryzyka);

\* z uwzględnieniem wag użyteczności opiekunów

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych, w ramach programu lekowego, produktu Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *Spinal muscular atrophy*; SMA), związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5.

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego.

### METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q wymagający leczenia zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologię stanowiło połączone ze standardową opieką stosowanie produktu leczniczego Spinraza® w zarejestrowanym schemacie dawkowania uwzględniającym 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0, 14, 28 i 63) i dawkę co 4 miesiące na etapie leczenia podtrzymującego [87] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki bez uwzględnienia nusinersenu (założono, że standardowa opieka w obydwu ramionach uwzględnia m.in. opiekę neurologiczną, pulmonologiczną, gastroenterologiczną, ortopedyczną i/lub rehabilitacyjną, czy paliatywną, w tym przede wszystkim: inwazyjną lub nieinwazyjną wentylację, udrażnianie dróg oddechowych, profilaktykę zakażeń dróg oddechowych, żywienie dojelitowe lub pozajelitowe, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, specjalnie dostosowaną dietę, zabiegi fizjoterapeutyczne i rehabilitacyjne, stosowanie wyrobów medycznych stanowiących pomoce ortopedyczne, operację skoliozy) **(C)**,
- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych, która została ekstrapolowana na horyzont czasowy analizy ekonomicznej z wykorzystaniem wyników zdrowotnych pacjentów włączonych do badań klinicznych, opublikowanych informacji na temat naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz założeń); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: przeżycie całkowite, zmiana wartości parametrów oceny stopnia rozwoju ruchowego chorego oraz redukcję częstotliwości występowania hospitalizacji i częstotliwości konieczności przeprowadzania wspomaganej wentylacji u chorych z analizowanej populacji (wyniki badania ENDEAR [41] ekstrapolowano na całą populację chorych) **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental cost-effectiveness ratio*; ICER), inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Incremental cost-utility ratio*;



ICUR) oraz ceny zbytu netto ocenianego produktu, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono proponowaną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii na poziomie [REDACTED] (koszt opakowania z perspektywy płatnika publicznego na poziomie [REDACTED] i marżą hurtową). Z uwagi na brak opcjonalnych technologii w Wykazie [37], w opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej, osobnej grupy limitowej. Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia, stosowana w programie lekowym, będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

W opracowaniu uwzględniono proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk sharing scheme*; RSS) zapewniające sprzedaż wnioskowanej technologii do szpitali po cenie nie wyższej niż [REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy). Dodatkowo uwzględniono perspektywę społeczną.

W ramach analizy podstawowej koszty bezpośrednie medyczne zostały określone na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1.2.) – ekspertów poproszono o wskazanie częstotliwości zużycia podstawowych zasobów medycznych wśród pacjentów różniących się fenotypem SMA. Dodatkowe informacje na temat kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy, kosztów utraconej produktywności w płatnej pracy (opiekunowie chorych rezygnujący z pracy) i kosztów opieki nieformalnej (czas krewnych lub przyjaciół przeznaczony na pomoc w opiece nad chorym) określono na podstawie przekrojowych informacji uzyskanych od przedstawicieli Fundacji SMA (por. rozdział 12.1.1.). Zidentyfikowano koszty różniące należące do kosztów bezpośrednich medycznych, bezpośrednich niemedyycznych i pośrednich istotnych z perspektywy: płatnika publicznego, świadczeniobiorcy i/albo społecznej.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i długości trwania życia skorygowanego o jakość. Uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne i charakterystyki potencjalnie mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 3.6.).

W oparciu o dostępne informacje, horyzont czasowy został ustalony na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.). W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, opracowany przez firmę RTI Health Solutions. Model został przystosowany do warunków polskich.

Zestawiono koszty i konsekwencje oraz przeprowadzono analizę inkrementalną (analizę kosztów-użyteczności). Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) w ramach niniejszej analizy został ustalony na poziomie 130 002 PLN. Przedstawiono również oszacowanie cen zbytu netto, przy których inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w odniesieniu do opcjonalnej technologii jest równy 130 002 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt. 4 Rozporządzenia [3]).

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową, wartości skrajnych analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach „deterministycznej” analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zmienność wszystkich parametrów niepewnych.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

## WYNIKI i WNIOSKI

Wyniki analizy podstawowej świadczą, iż stosowanie produktu Spinraza® w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (realizacji proponowanego programu lekowego) i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest bardziej skuteczne, ale droższe niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej w odniesieniu do stosowania samej standardowej opieki.

Wykazano, że dodanie produktu leczniczego Spinraza® do standardowej opieki pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wiąże się z uzyskaniem 4,20, 2,38 i 1,30 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) odpowiednio wśród pacjentów z typem I, II i III rdzeniowego zaniku mięśni 5q. Uwzględnienie dodatkowo jakości życia opiekunów chorych modyfikuje wysokość uzyskanych QALY do poziomu: 7,79, 3,56 i 0,81 odpowiednio wśród pacjentów z typem I, II i III rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Spinraza® w ramach opieki nad pacjentem z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, wiąże się z dodatkowym kosztem bez uwzględnienia RSS (z uwzględnieniem RSS) ustalonym na poziomie:

[REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla dołączenia produktu lekowego Spinraza® do standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji wyniósł w ramach wariantu bez RSS (z RSS):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

przy uwzględnieniu proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Realizacja żadnego scenariusza deterministycznej analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wśród pacjentów z typem I SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania ENDEAR;
- istotnego zmniejszenia przeżycia całkowitego wśród pacjentów z analizowanej populacji po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR poprzez uwzględnienie danych z badania Gregoretti i wsp. [64] dotyczących pacjentów, u których nie przeprowadzono wentylacji mechanicznej;
- uwzględnienia względnego hazardu zgonu w grupie nusinersenu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR na poziome wartości obserwowanej w badaniu ENDEAR wśród chorych z objawami choroby pojawiającymi się po 12 tygodniu życia;
- pominięcia dalszej poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności opartych na wynikach badania Bastida i wsp., 2016 [70] pod postacią indeksów EQ-5D (brak istotnych zmian w przypadku uwzględnienia VAS z tego badania).

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku pacjentów z typem II SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania CHERISH;
- pominięcia dyskontowania;
- pominięcia założenia obniżającego ryzyko zgonu wśród pacjentów osiągających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu III SMA;
- modyfikacji stopnia redukcji ryzyka zgonu wśród pacjentów osiągających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu III SMA;
- pominięcia dalszej poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności;
- modyfikacji wysokości wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji, w szczególności stanu „Worsened”.

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku pacjentów z typem III SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania CS2/CS12;
- modyfikacji przyjętego w opracowaniu względnego hazardu przeżycia wolnego od utraty zdolności chodzenia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności.

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Niemniej jednak wykazano, że ze względu na charakter ocenianej jednostki chorobowej (ultrazadka) oraz innowacyjny charakter wnioskowanej technologii (jedyna opcja terapeutyczna) ocena opłacalności wnioskowanej technologii wiąże się ze stosunkowo wysoką niepewnością wynikającą przede wszystkim z braku długoterminowych informacji na temat przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz wiarygodnych informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.

Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdziły wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Wykazano, że przy progu opłacalności wynoszącym 130 002 PLN stosowanie wnioskowanej technologii nie jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%, niezależnie od fenotypu choroby i realizacji proponowanego porozumienia podziału ryzyka.

Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Spinraza® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne, oparte przede wszystkim na podjęciu działania zapewniającego poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z chorobą ultrazadką w Polsce.

Stosunkowo wysoka cena wnioskowanej technologii, której rezultatem jest przekroczenie standardowego progu opłacalności, wynika z charakteru wnioskowanej technologii obejmującej stosowanie leku sierociego zarejestrowanego do stosowania w chorobie ultrazadkowej. Nie ma możliwości osiągnięcia typowego stopnia zwrotu środków zainwestowanych w opracowanie analizowanego leku (koszt badań przedklinicznych i klinicznych) w ramach standardowego modelu sprzedaży ze względu na niską liczebność populacji docelowej i dotychczasowy brak finansowania wnioskowanej technologii w Polsce.

## 1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) i perspektywy społecznej finansowania ze środków publicznych, w ramach programu lekowego, produktu Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*; SMA), związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 (SMA 5q).

Oceniono zasadność ekonomiczną wpisania wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, umożliwiającego stosowanie ocenianego produktu w ramach programu lekowego.

## 2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q wymagający leczenia zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego [40] **(P)**,
- wnioskowaną technologię stanowiło połączone ze standardową opieką stosowanie produktu leczniczego Spinraza® w zarejestrowanym schemacie dawkowania uwzględniającym 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0, 14, 28 i 63) i dawkę co 4 miesiące na etapie leczenia podtrzymującego [87] **(I)**,
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem samej standardowej opieki bez uwzględnienia nusinersenu (założono, że standardowa opieka w obydwu ramionach uwzględnia m.in. opiekę neurologiczną, pulmonologiczną, gastroenterologiczną, ortopedyczną i/lub rehabilitacyjną, czy paliatywną, w tym przede wszystkim: inwazyjną lub nieinwazyjną wentylację, udrażnianie dróg oddechowych, profilaktykę zakażeń dróg oddechowych, żywienie dojelitowe lub pozajelitowe, leczenie refluksu żołądkowo-przełykowego, specjalnie dostosowaną dietę, zabiegi fizjoterapeutyczne i rehabilitacyjne, stosowanie wyrobów medycznych stanowiących pomoce ortopedyczne, operację skoliozy) **(C)**,

- mając na uwadze wyniki przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] w opracowaniu uwzględniono efekty zdrowotne zastosowania porównywanych interwencji (wykorzystano efektywność eksperymentalną, określoną w ramach randomizowanych badań klinicznych, która została ekstrapolowana na horyzont czasowy analizy ekonomicznej z wykorzystaniem wyników zdrowotnych pacjentów włączonych do badań klinicznych, opublikowanych informacji na temat naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z analizowanej populacji oraz założeń); uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: przeżycie całkowite, zmiana wartości parametrów oceny stopnia rozwoju ruchowego chorego oraz redukcję częstotliwości występowania hospitalizacji i częstotliwości konieczności przeprowadzania wspomaganej wentylacji u chorych z analizowanej populacji (wyniki badania ENDEAR [41] ekstrapolowano na całą populację chorych) **(O)**,
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia, zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ang. *Incremental cost-effectiveness ratio*; ICER), inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ang. *Incremental cost-utility ratio*; ICUR) oraz ceny zbytu netto ocenianego produktu, o której mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] **(O)**.

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy ekonomicznej dla podjęcia decyzji o wpisaniu wnioskowanej technologii do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, które umożliwi stosowanie ocenianego produktu w ramach proponowanego programu lekowego.

## **2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA**

Firma Biogen Poland Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza® w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiającego stosowanie nusinersenu w ramach proponowanego programu lekowego [40].

Zarejestrowane wskazania do stosowania ocenianej technologii dotyczą leczenia rdzeniowego zaniku mięśni 5q [87].

Założono, że produkt leczniczy Spinraza® w proponowanym programie lekowym będzie finansowany ze środków publicznych w ramach nowej grupy limitowej (brak spełnienia warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [30]).

Za finansowaniem w ramach nowej grupy limitowej przemawia fakt, że produkt Spinraza® nie ma alternatywy w analizowanym wskazaniu. Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie leku sierocego, będącego jedyną opcją terapeutyczną wskazaną do stosowania wśród chorych z analizowanej populacji [40].

Zgodnie z art. 14 ust. 1 pkt 1 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia, stosowana w ramach programu lekowego, będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [96].

## **2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA**

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w ramach proponowanego programu lekowego, w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji.

W opracowaniu uwzględniono zarejestrowany schemat podawania wnioskowanej technologii uwzględniający 4 dawki na etapie indukcji (w dniu: 0, 14, 28 i 63) i następnie podawanie dawki co 4 miesiące na etapie podtrzymania [87].

Założono, że świadczeniodawca rozliczać będzie z NFZ pełne opakowanie wnioskowanej technologii, niezależnie od stopnia jego wykorzystania (np. zmniejszenie dawki leku u młodszych chorych, czy redukcja dawki z powodu obserwowanych wcześniej działań niepożądanych nie ma wpływu na koszt wnioskowanej technologii). Z uwagi na niższe wykorzystanie wnioskowanej technologii w ramach badań klinicznych uwzględniających najmłodszych pacjentów (zgodnie z protokołem badania ENDEAR: 9,3 mg wśród chorych w wieku < 3 miesięcy; 10,3 mg wśród chorych między 3. a 6. miesiącem życia; 10,8 mg wśród chorych między 6. a 12. miesiącem życia; 11,5 mg wśród chorych między 12. a 24. miesiącem życia; 12 mg u chorych w wieku powyżej 24 miesięcy) [41] w ramach analizy wrażliwości uwzględniono brak refundacji niewykorzystanej części opakowania analizowanego produktu (brak kosztu utylizowanej części fiolki). Przedstawione założenie ma wpływ wyłącznie na wyniki analizy dotyczącej pacjentów z typem I SMA, gdyż w przypadku pozostałych typów SMA, dawkowanie uwzględnione w badaniach klinicznych (CHERISH, CS2/CS12) uwzględniało podawanie pełnych fiolek

leku [41]. Na uwagę zasługuje, że zalecane dawkowanie nusinersenu nie uwzględnia niższej dawki podawanej pacjentom młodszym [87].

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

### 2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej jako schemat alternatywny uwzględniono standardową opiekę pacjentów z analizowanej populacji, bez podawania nusinersenu.

Standardową opiekę zdefiniowano jako wszelkie dostępne w chwili obecnej w Polsce postępowanie u pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q uwzględniające: farmakoterapię, suplementację diety, fizjoterapię, rehabilitację, itp.<sup>†</sup>

Wybór komparatora uzasadniono:

- dostępnością dowodów naukowych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii (w ramach przeglądu systematycznego [41] odnaleziono randomizowane badania kliniczne o wysokiej jakości bezpośrednio porównujące stosowanie nusinersenu w skojarzeniu ze standardową opieką w odniesieniu do stosowania standardowej opieki),
- brakiem alternatywy terapeutycznej dla wnioskowanej technologii [40].

Mając na uwadze ograniczenia związane z dostępnością dowodów naukowych w zakresie długoterminowych wyników zdrowotnych pacjentów z grupy kontrolnej badań klinicznych dla wnioskowanej technologii [41], niniejsza analiza ekonomiczna uwzględniała komparatory, które pod względem wyników zdrowotnych stanowiły kombinację następujących interwencji:

- leczenia pozorowanego w ramach badania ENDEAR i długoterminowych efektów określonych na podstawie wyników opublikowanych badań ([62] lub [68]) – w przypadku pacjentów z typem I SMA;
- leczenia pozorowanego w ramach badania CHERISH i długoterminowych efektów określonych na podstawie wyników opublikowanego badania [69] – w przypadku pacjentów z typem II SMA;

<sup>†</sup> uwzględniono m.in. opiekę neurologiczną, pulmonologiczną, gastroenterologiczną, ortopedyczną i/lub rehabilitacyjną, czy paliatywną, w tym przede wszystkim: inwazyjną lub nieinwazyjną wentylację, udrażnianie dróg oddechowych, profilaktykę zakażeń dróg oddechowych, żywienie dojelitowe lub pozajelitowe, leczenie refluku żołądkowo-przełykowego, specjalnie dostosowaną dietę, zabiegi fizjoterapeutyczne i rehabilitacyjne, stosowanie wyrobów medycznych stanowiących pomoce ortopedyczne, operację skoliozy



- długoterminowych efektów określonych na podstawie wyników opublikowanych badań ([59] lub [69]) – w przypadku pacjentów z typem III SMA.

Przedstawione powyżej założenia umożliwiły określenie oczekiwanych wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji w praktyce klinicznej (ang. *Real World Care*) przy uwzględnieniu dostępnych danych klinicznych na temat wnioskowanej technologii [41].

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

#### **2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ**

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zakres wnioskowanego wskazania, który całkowicie pokrywa się z zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Spinraza® [87].

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmuje „leczenie rdzeniowego zaniku mięśni 5q” [87], co jest zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [40]. Niemniej jednak na uwagę zasługują następujące aspekty: przeciwwskazania kliniczne do podawania leku oraz oczekiwane korzyści kliniczne i niedogodności związane z podawaniem wnioskowanej technologii. Aspekty te sugerują, że stopień wykorzystania wnioskowanej technologii nigdy nie osiągnie 100% [96].

Mając na uwadze różnice w przebiegu choroby, stopniu zapotrzebowania na wnioskowaną technologię oraz efektach stosowania wnioskowanej technologii (np. przedłużenie życia po zastosowaniu nusinersenu obserwowane wśród chorych z typem I SMA; to zjawisko nie jest oczekiwane wśród chorych z typem III [41]), populację wskazaną we Wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Spinraza® podzielono na: typ I, typ II oraz typ III. Zastosowana klasyfikacja oraz poszczególne typy rdzeniowego zaniku mięśni 5q zostały szczegółowo opisane w Analizie problemu decyzyjnego [40].

Teoretycznie wnioskowana technologia może być stosowana również wśród pacjentów z typem IV SMA. Niemniej jednak z uwagi na brak wyodrębnionych informacji na temat efektywności stosowania wnioskowanej technologii w tej grupie chorych oraz stosunkowo niską jej liczebność (2 pacjentów w Polsce zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [96]), w ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie uwzględniono odrębnie IV typu SMA. Założono, że wyniki analizy ekonomicznej wśród pacjentów z typem III SMA będą zbliżone do wyników wśród pacjentów z typem IV.

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [96].

Charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy ekonomicznej została określona na podstawie charakterystyk pacjentów włączonych do badań oceniających skuteczność wnioskowanej technologii [41].

Modelowaną populacją pacjentów z typem I SMA była populacja włączona do badania ENDEAR. Do ENDEAR włączono pacjentów, którzy mieli dwie kopie genu SMN2 i u których objawy SMA występowały przed 6. miesiącem życia, a diagnoza została określona przed 7. miesiącem życia. Pacjenci z objawami SMA występującymi podczas urodzenia lub w pierwszym tygodniu po urodzeniu byli wykluczeni z badania ENDEAR [41].

W przypadku typu II SMA uwzględniono charakterystykę pacjentów włączonych do badania CHERISH. Do badania CHERISH włączono pacjentów, u których objawy SMA występowały po 6. miesiącu życia i którzy mogli siedzieć samodzielnie, ale nigdy nie potrafili samodzielnie chodzić [41].

W przypadku typu III SMA uwzględniono charakterystykę chorych włączonych do badań CS2 i CS12 [41]. Do niniejszej analizy włączono informacje na temat pacjentów włączonych do badań CS2 i CS12 w wieku od 2 do 15 lat, z potwierdzoną genetycznie chorobą oraz objawami odpowiadającymi typowi III SMA (spośród 28 chorych włączonych do badań, 17 chorych zakwalifikowano jako chorych na SMA typu III: 13 z chorobą ambulatoryjną i 4 nieambulatoryjnych).

Podstawowe informacje na temat wejściowej charakterystyki pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 1. Wejściowa charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji.**

	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA
<b>Źródło</b>	Badanie ENDEAR	Badanie CHERISH	Badania CS2 i CS12
<b>Średni wiek, w miesiącach</b>	5,6	43,7	106,8
<b>Odsetek kobiet</b>	55%	53%	59%

Zakres niepewności w/w parametrów został określony na podstawie charakterystyk pacjentów włączonych do badań klinicznych – uwzględniono dolną i górną granicę 95% przedziału ufności przy uwzględnieniu rozkładu normalnego dla wieku pacjenta oraz rozkładu beta dla odsetka kobiet.

Informacje na temat charakterystyk pacjentów w punkcie początkowym analizy zostały przedstawione w arkuszach „*Analysis Settings\_T1*”, „*Analysis Settings\_T2*” i „*Analysis Settings\_T3*” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

## **2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH**

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] ustalono, że stosowanie nusinersenu jest bardziej skuteczne od pozorowanej interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Mając powyższe na uwadze, w ramach niniejszej analizy uwzględniono różnice w efektach klinicznych pomiędzy porównywanymi interwencjami.

W ramach oceny efektów klinicznych zastosowania wnioskowanej technologii uwzględniono wyniki badań eksperymentalnych: ENDEAR przy ocenie efektów wśród pacjentów z typem I SMA, CHERISH przy ocenie efektów wśród pacjentów z typem II SMA oraz CS2/CS12 przy ocenie efektów wśród pacjentów z typem III SMA. Szczegółowe wyniki poszczególnych prób klinicznych przedstawiono w przeglądzie [41].

Uwzględniono następujące punkty końcowe badań klinicznych: przeżycie całkowite, zmiana wartości parametrów oceny stopnia rozwoju ruchowego chorego oraz redukcję częstotliwości występowania hospitalizacji i częstotliwości przeprowadzania wspomaganej wentylacji u chorych z analizowanej populacji (wyniki badania ENDEAR [41] ekstrapolowano na całą populację chorych).

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających potencjalny wpływ na jakość życia oraz przeżycie pacjenta z analizowanej populacji).

Eksperti kliniczni z Polski (por. rozdział 12.1.1. oraz arkusz „PL data” modelu) potwierdzili założenia modelu wskazując jednogłośnie, że uwzględnione punkty końcowe badań klinicznych mają jednoznaczne przełożenie na wzrost jakości życia pacjentów i ich opiekunów oraz zmniejszone ryzyko zgonu.

W modelu oryginalnym, który został wykorzystany w ramach niniejszej adaptacji, pominięto działania niepożądane raportowane w próbach eksperymentalnych ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pacjentów stosującymi nusinersen lub leczenie pozorowane.

Po weryfikacji dostępnych dowodów naukowych [41] ustalono, że nie ma podstaw do uwzględnienia jakichkolwiek istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi interwencjami. Dodatkowo wszystkie potencjalne działania niepożądane związane z wnioskowaną technologią prawdopodobnie nie będą generowały dodatkowego kosztu z perspektywy płatnika publicznego czy świadczeniobiorcy (koszt ich leczenia rozliczany będzie w ramach procedury umożliwiającej podawanie wnioskowanej technologii).

### **3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ**

#### **3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA**

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41].

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego, a opracowany przez firmę RTI Health Solutions. Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania (np. wysokość stóp dyskontowych, tablice trwania życia osoby z populacji generalnej) odzwierciedlających warunki polskie.

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41]. Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych [4].

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

### **3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA**

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu uwzględniono także perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogą mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania nusinersenu w ramach analizowanego wskazania – rozważany problem zdrowotny dotyczy również pacjentów w wieku produkcyjnym oraz opiekunów pacjentów.

Brakuje bezpośrednich dowodów świadczących o wpływie nusinersenu na kategorie kosztów pośrednich, niemniej jednak redukcja śmiertelności pacjentów z analizowanej populacji będzie prawdopodobnie związana z mniejszą utratą produktywności dorosłych pacjentów, a redukcja stopnia nasilenia objawów choroby poprzez redukcję tempa jej progresji może zredukować utratę produktywności opiekunów nieletnich pacjentów z SMA.

Mając na uwadze aspekty przedstawione w Wytycznych [1], w ramach analizy symulowano uwzględnienie okresu frykcyjnego występowania kosztów pośrednich; koszt jednostkowy utraconej produktywności w płatnej pracy ustalono na poziomie Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca.

### **3.3. HORYZONT CZASOWY**

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów zgodnych z projektem proponowanego programu lekowego [40].

Dostępne informacje kliniczne dotyczą okresu do kilkadziesiątu miesięcy stosowania leku wśród pacjentów z analizowanej populacji. Niemniej jednak, dostępne informacje świadczą o przedłużeniu życia pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii [41].

Na tej podstawie horyzont czasowy analizy ekonomicznej ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej techniczny horyzont czasowy został określony przy uwzględnieniu następujących aspektów: oczekiwanego przeżycia pacjentów niestosujących wnioskowanej technologii oraz przedłużenia życia wynikającego z zastosowania wnioskowanej technologii.

Przeżycie pacjentów z SMA typu I zależy od wspomaganej wentylacji, która może wydłużyć życie tych pacjentów o wiele lat. Badanie prospektywne przeprowadzone przez Finkel i wsp. [62] wykazało, że mediana czasu do zgonu lub konieczności trwałej wentylacji wynosi 10,5 miesiąca (rozstęp kwartylny: 8,1 do 13,6) u pacjentów z dwoma kopiami genu SMN2 (średni czas obejmował dane 2 pacjentów z SMA typu II). Trzyletnie przeżycie bez zgonu i trwałej wentylacji stacjonarnej określono na: 16,1% wśród pacjentów z SMA IB i 24,9% wśród pacjentów z typem IC (20% w przypadku obu podtypów łącznie).

Badanie przeprowadzone przez Zerresa i Rudnik-Schoneborn [68] pozwoliło określić, że prawdopodobieństwo przeżycia niemieckich pacjentów z SMA typu I (n = 197) do wieku 2, 4, 10 i 20 lat wynosiło odpowiednio: 32%, 18%, 8% i 0%. Wśród pacjentów z SMA typu I żyjących we Włoszech estymatory 2- i 4-letniego przeżycia całkowitego wyniosły odpowiednio:

- 95% i 89% wśród 42 chorych poddawanych tracheostomii i trwałej, inwazyjnej wentylacji mechanicznej;
- 68% i 45% wśród 48 chorych poddawanych nieinwazyjnym metodom wspomaganie oddychania;
- 1,3% i 0% wśród 121 chorych nie poddawanych dodatkowym zabiegom ułatwiającym oddychania [64].

Przeżycie całkowite wśród pacjentów z typem I w ramach analizy podstawowej zostało określone na podstawie wyników badania ENDEAR ekstrapolowanych na dłuższy horyzont czasowy z uwzględnieniem danych dotyczących niemieckich chorych raportowanych przez Zerresa i Rudnik-Schoneborn [68]. Wspomniane badanie świadczy, że tylko niewielki odsetek pacjentów dożywa do wieku 10 lat (około 8%). Niemniej jednak dane z innego badania przeprowadzonego we Włoszech [64] może wskazywać, że w zależności od zastosowanej interwencji wspomagającej oddychanie pacjentów z typem I SMA, ich przeżycie może wzrosnąć nawet kilkukrotnie. Mając dodatkowo na uwadze, że wnioskowana technologia posiada dowody naukowe świadczące o przedłużeniu życia chorych na SMA typu I, w ramach analizy podstawowej techniczny horyzont czasowy został określony na poziomie 40 lat. Jest to okres, w którym praktycznie wszyscy pacjenci z porównywanych grup umrą.

Badanie przeprowadzone w Niemczech i Polsce przez Zerresa i wsp. [69] oceniało prawdopodobieństwo przeżycia w różnym wieku u 240 chorych na SMA typu II (wystąpienie objawów do 18. miesiąca życia). Prawdopodobieństwo przeżycia do wieku 15, 20, 25 i 50 lat wyniosło odpowiednio: 82,8%; 75,1%; 68,5% oraz około 28%. W ramach niniejszej analizy wspomniane badanie zostało uwzględnione do ekstrapolacji wyników badania CHERISH na cały horyzont czasowy w zakresie przeżycia całkowitego wśród chorych na typ II SMA. Tym samym ustalono, że 80-letni horyzont czasowy niniejszej analizy jest wystarczający do oceny efektów stosowania porównywanych interwencji. Uwzględniony horyzont czasowy wystarczał do obserwacji zgonów wśród wszystkich pacjentów z porównywanych grup.

W przypadku pacjentów z typem III SMA uważa się, że śmiertelność jest zbliżona do tej obserwowanej wśród osób z populacji generalnej danego regionu. W badaniu przeprowadzonym przez Zerresa i wsp., 10 z 329 chorych na SMA typu III zmarło z przyczyn niezwiązanych z SMA [69]. Mając na uwadze oczekiwaną długość życia osoby z populacji generalnej Polski w wieku pacjenta z typem III SMA włączonego do badań, których wyniki uwzględniono w opracowaniu (73 i 65 lat odpowiednio dla kobiety i mężczyzny w wieku 9 lat) techniczny horyzont czasowy analizy został określony na poziomie 80 lat. Uwzględniony horyzont czasowy wystarczał do obserwacji zgonów wśród wszystkich pacjentów z porównywanych grup.

Horyzont analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki i wnioski przyjęcia horyzontu czasowego w zakresie od okresu badań klinicznych, których wyniki wykorzystano w ramach niniejszego opracowania do maksymalnego horyzontu czasowego uwzględnionego w modelu (100 lat).

#### **3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji. Dostępne źródła wskazują, że stosowanie porównywanych interwencji może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i/lub długości trwania życia skorygowanego o jakość [41].

Co więcej, uwzględnione w opracowaniu stany kliniczne i charakterystyki pacjentów potencjalnie mają istotny wpływ na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji lub ich opiekunów (por. rozdział 3.6.).

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-efektywności uwzględniającą jako wyniki zdrowotne lata życia skorygowane o jakość (QALY) – przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną (standardowa opieka) i na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Próg opłacalności (koszt uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego określający skłonność do zapłaty za uzyskane efekty kliniczne) został w ramach niniejszej analizy ustalony na poziomie 130 002 PLN [30], [32], [36].

Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę inkrementalną. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3] jako pierwszorzędowy punkt końcowy niniejszej analizy uwzględniono inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w koszcie całkowitym i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (ICUR; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 rozporządzenia [3]),
- kosztu uzyskania dodatkowego roku życia wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią (ICER; zgodnie z § 5 ust 2 pkt 3 rozporządzenia [3]),
- ceny zbytu netto, przy której inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) w odniesieniu do komparatora jest równy 130 002 PLN (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3]).



Przy obliczeniach, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia [3], uwzględniono współczynnik inkrementalnej korzyści monetarnej netto (ang. *incremental net monetary benefit*; INMB), którego wartość obliczana jest ze wzoru:

$$INMB = \Delta E \cdot \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto (określany jako NMB w [1]),

$\Delta E$  – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

$\Delta C$  – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

$\lambda$  - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje opłacalność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej, co jest tożsame z wartością ICUR niższą od progu [22].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości i graficzną prezentację podstawowych wyników – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach: „*DSA T1*”, „*DSA T2*”, „*DSA T3*” i „*PSA*”).

Dodatkowo wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

### 3.5. MODELOWANIE

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej, w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji (por. rozdział 3.3.).

Powody przeprowadzenia modelowania [1]:

- konieczność określenia lat życia oraz lat życia skorygowanych o jakość [3] na podstawie wyników badań klinicznych – potrzeba konwersji wyników badań klinicznych (por. rozdziały: 2.5. i 3.4.),

- konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych poza horyzont ich obserwacji,
- precyzyjna ocena zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji,
- przypisanie rozpatrywanym stanom klinicznym zasobów medycznych rozliczanych w warunkach polskich,
- odzwierciedlenie przebiegu leczenia pacjentów z analizowanej populacji w Polsce przy braku dostępnych danych klinicznych dotyczących warunków polskich.

Przeprowadzone modelowanie pozwoliło określić wysokość zużycia zasobów medycznych po zastosowaniu porównywanych interwencji oraz długość życia pacjenta z analizowanej populacji wyrażonego jako liczba lat życia i liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Model decyzyjny (skoroszyt sporządzony w MS Excel 2016™) dołączony do niniejszego opracowania zawiera 3 moduły obliczeniowe dla każdego typu SMA osobno. Każdy moduł opiera się na procesach Markowa.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych, szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono modelowanie probabilistyczne z uwzględnieniem zmienności wszystkich parametrów niepewnych,
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie charakterystyki pacjentów i prawdopodobieństwo wystąpienia analizowanych zdarzeń),
- agregacja (rozpatrywanie losów grupy pacjentów jednocześnie),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- brak liniowości oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

Ponieważ nie są dostępne żadne modele analizy ekonomicznej dotyczące rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 6.2.) w opracowaniu wykorzystano model decyzyjny skonstruowany *de novo* przez ekspertów z RTI Health Solutions. Model stworzono w celu odzwierciedlenia dostępnych danych klinicznych dla wnioskowanej technologii oraz naturalnego przebiegu choroby określonego na podstawie dostępnych publikacji naukowych. Model oryginalny został poddany walidacji przez niezależnych ekspertów klinicznych i ekonomicznych z Wielkiej Brytanii (szczegóły w rozdziale 6.1.).

Z powodu charakteru analizowanej jednostki chorobowej będącej chorobą ultrazadką, niektóre założenia oraz wartości parametrów określone zostały na podstawie konsultacji z ekspertami klinicznymi – polskimi ekspertami w przypadku adaptacji modelu oryginalnego (por. rozdział 12.1.1.) oraz brytyjskimi (por. rozdział 6.1.) w przypadku modelu oryginalnego.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji poddano weryfikacji w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonych przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa badań (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych lub Fundacji SMA – por. rozdział 12.1.).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat wszystkich parametrycznych modeli przeżycia opracowanych przez autorów modelu i wykorzystanych w analizie znajdują się w arkuszach „S(t) T1”, „S(t) T1” i „S(t) T3” modelu dołączonego do opracowania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

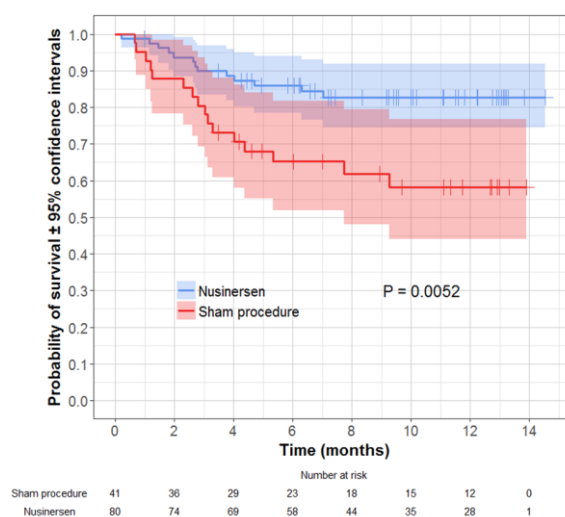
[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.5.1.1. OKRES BADANIA KLINICZNEGO

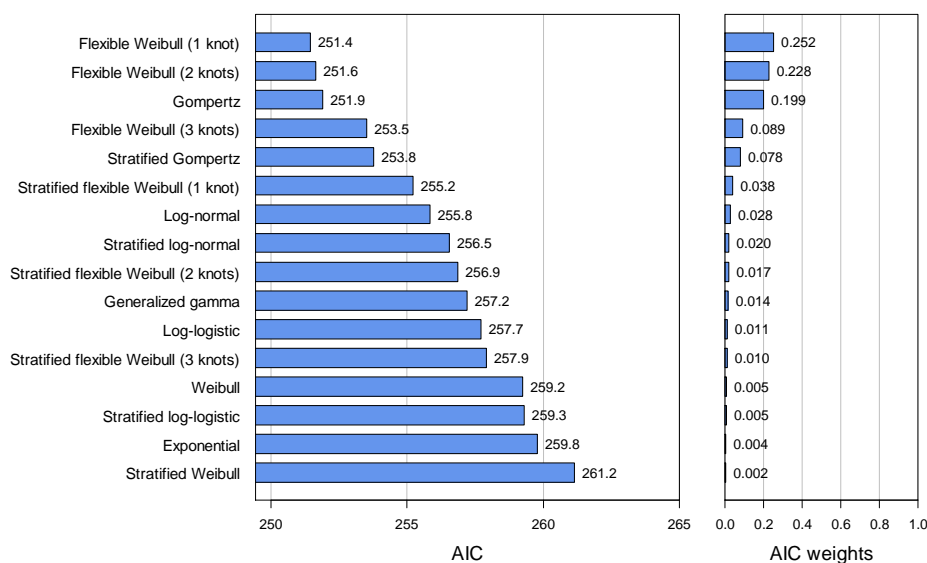
Do indywidualnych danych pacjentów włączonych do badania ENDEAR (rysunek poniżej) dopasowano 16 modeli parametrycznych przeżycia całkowitego.



**Rysunek 2. Krzywe Kaplan-Meier'a dla przeżycia całkowitego w ramach badania klinicznego ENDEAR.**

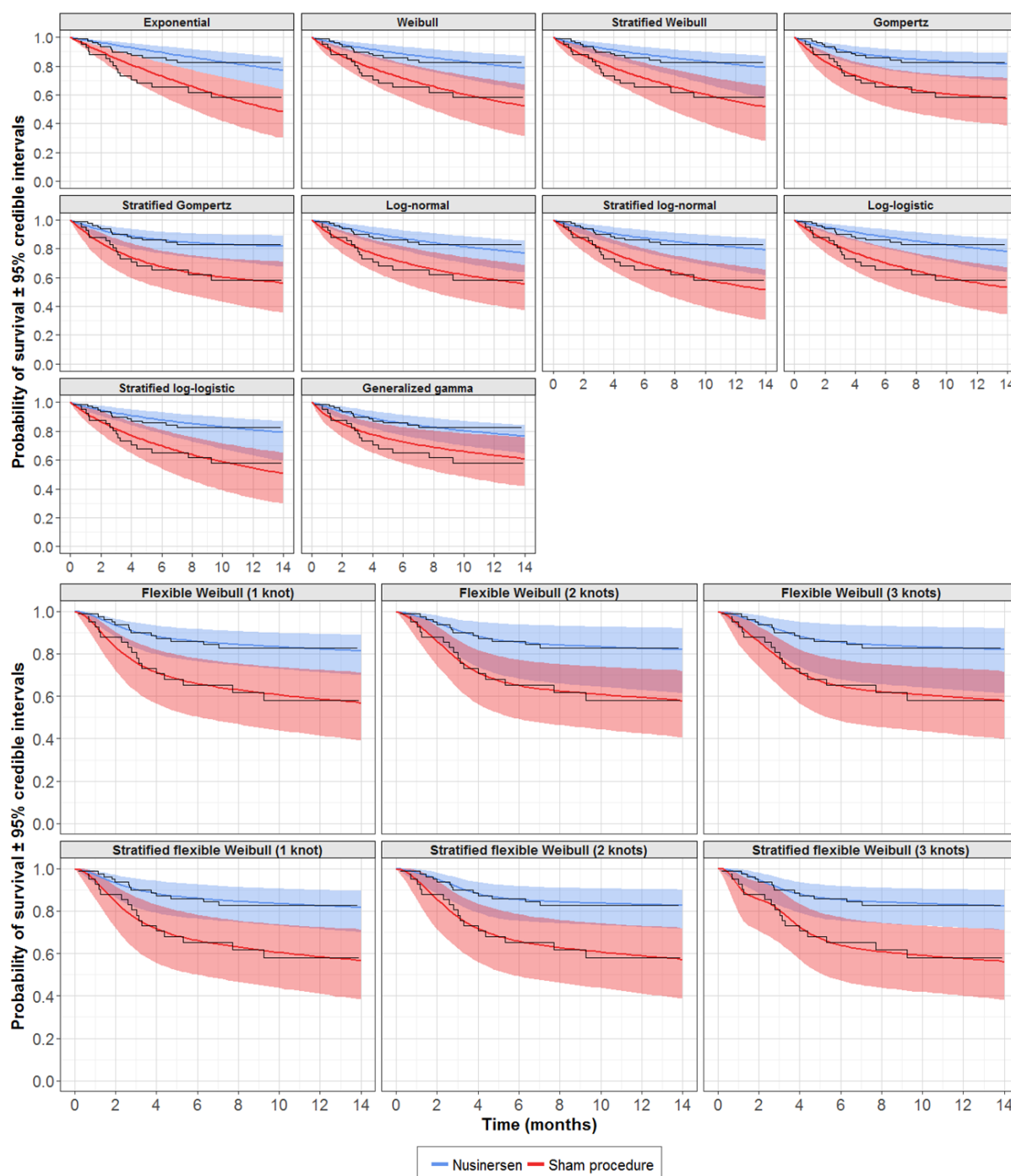
Wykorzystano estymatory przeżycia Kaplan-Meier'a oraz 4 modele parametryczne najlepiej dopasowane do danych oceniając na podstawie wskaźników proporcjonalności hazardów dla danego

modelu (wykres zlogarytmowanej wartości skumulowanego hazardu, wartość P testu proporcjonalności hazardów, krzywe Kaplan-Meier'a), kryterium informacyjnego Akaikego i kryterium Schwarza, indeksu Briera dla walidacji krzyżowej, wizualnego dopasowania funkcji do danych Kaplan-Meier'a oraz oceny wiarygodności klinicznej ekstrapolowanej części krzywych przeżycia całkowitego. Funkcja Weibull'a uwzględniająca elastyczny splot z jednym węzłem została wybrana do analizy podstawowej, ponieważ zapewniała najlepsze dopasowanie (rysunki poniżej).



**Rysunek 3. Ocena dopasowania modeli na podstawie kryterium informacyjnego Akaikego.**





**Rysunek 4. Ocena poprawności dopasowania modeli parametrycznych do danych przeżycia całkowitego badania ENDEAR.**

Prawdopodobieństwo zgonu ze wszystkich stanów związanych z odpowiedzią na leczenie było takie samo. W modelu uwzględniono różne scenariusze, które dostosowują ryzyko zgonu po zakończeniu okresu badania ENDEAR (por. rozdział 3.5.1.2.).

Prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia związanymi z odpowiedzią na leczenie a osiąganym etapem rozwoju ruchowego wśród pacjentów pozostałych przy życiu w danym cyklu (po początkowej ekstrakcji pacjentów umierających w danym cyklu) obliczono na podstawie wyników badania ENDEAR (szczegółowe informacje zamieszczono w Aneksie, w rozdziale 12.2.). Nie przeprowadzono żadnej procedury korygującej ograniczenia związane z brakującymi danymi. Analiza podstawowa uwzględniała macierze przejść między stanami określone dla odpowiedzi definiowanej zgodnie z CHOP INTEND (opcja 2), ponieważ metoda wykorzystywana do ekstrapolowania prawdopodobieństw przejść między stanami po zakończeniu obserwacji badania klinicznego również została oparta na punktach skali CHOP INTEND.

### **3.5.1.2. EKSTRAPOLACJA POZA OKRES BADANIA KLINICZNEGO**

#### **3.5.1.2.1. DYSKONTYNUACJA LECZENIA NUSINERSEMEM**

W badaniach klinicznych żaden pacjent nie zakończył leczenia nusinersenem i z tego powodu brakuje jednoznacznych informacji na temat kryteriów dyskontynuacji oraz momentu jej wystąpienia.

W modelu umożliwiono realizację kilku scenariuszy dyskontynuacji leczenia nusinersenem z wariantem podstawowym zakładającym zakończenie leczenia nusinersenem u pacjentów w stanie „Worsened” (po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego pacjent w tym stanie nie kontynuuje leczenia nusinersenem) oraz u części pacjentów po przeprowadzeniu leczenia chirurgicznego skoliozy. Niemniej jednak opierając się na informacjach przedstawionych przez Bladen i wsp. [59] w analizie podstawowej drugie kryterium dyskontynuacji zostało pominięte – żaden z pacjentów z typem I SMA z Polski nie miał leczenia chirurgicznego skoliozy w wywiadzie.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono inne scenariusze dyskontynuacji leczenia – szczegóły w arkuszu „Efficacy T1” modelu dołączonego do opracowania.

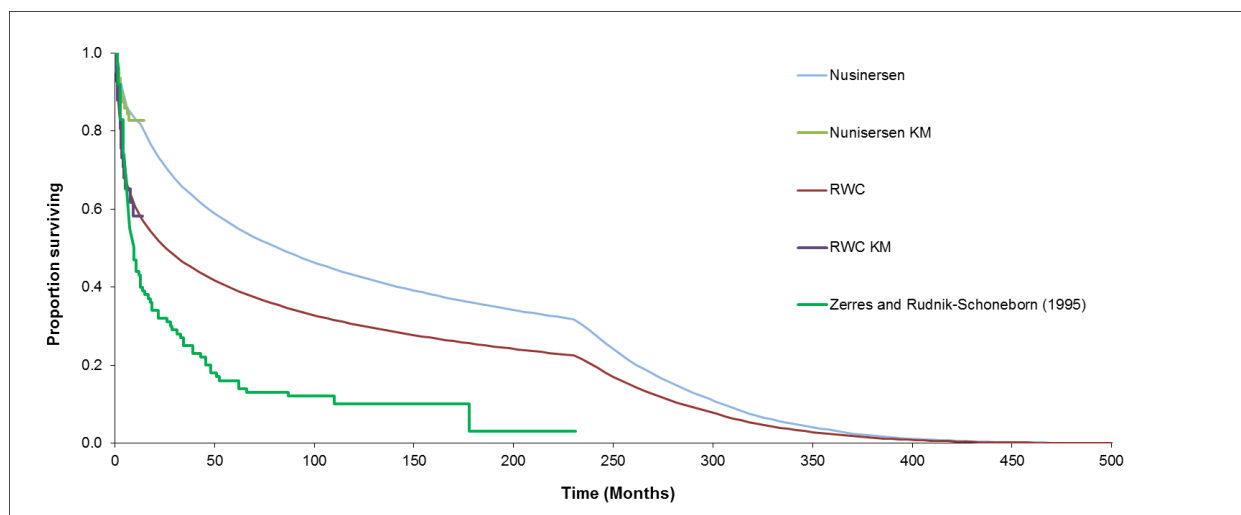
Model zakłada odrębne wyniki zdrowotne wśród pacjentów, którzy kontynuują leczenie i wśród pacjentów, którzy je zakończyli. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wariant zakładający stopniowe zanikanie dodatkowego efektu leczenia po jego dyskontynuacji – założono, że względny hazard przeżycia całkowitego stopniowo wzrasta z wartości obserwowanej w badaniu ENDEAR (0,37) do jedności (brak efektu) przez okres 50 miesięcy.

Zastosowano dwa podejścia do ekstrapolacji przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu badania klinicznego ENDEAR: ocena ryzyka zgonu na podstawie modeli parametrycznych przeżycia

dopasowanych do danych z badania ENDEAR (rozdział 3.5.1.2.2.) lub ekstrapolacja z wykorzystaniem danych zewnętrznych (rozdział 3.5.1.2.3.).

### 3.5.1.2.2. MODELE PARAMETRYCZNE PRZEŻYCIA

W ramach tego podejścia modele parametryczne dopasowane do danych z badania ENDEAR zostały wykorzystane do oceny ryzyka zgonu w okresie po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego. Niemniej jednak z uwagi na brak długoterminowych informacji wynikających przede wszystkim z charakteru analizowanego schorzenia i wcześniejszego zakończenia badania ENDEAR z powodów etycznych (kontynuacja leczenia pozorowanego nieetyczna przy wykazanym dodatkowym efekcie klinicznym nusinersenu), dopasowane modele generowały przeżycie całkowite istotnie odbiegające od danych obserwowanych w praktyce klinicznej (por. wykres poniżej).



**Rysunek 5. Porównanie przeżycia całkowitego określonego na podstawie modelu parametrycznego (model Weibull'a z elastycznym splotem, z brakiem efektu nusinersenu po zakończeniu okresu badania klinicznego, uwzględnioną śmiertelnością osób z populacji generalnej) z danymi z badania [68].**

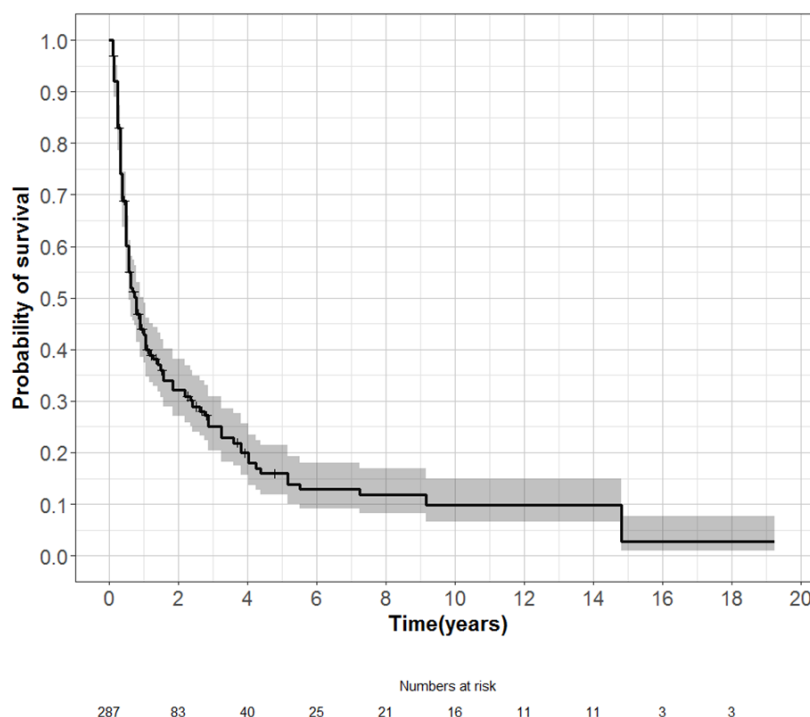
Uznano, że ekstrapolacja danych dotyczących przeżycia całkowitego na cały horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie jest wiarygodna. Jackson i wsp. [91] stwierdził, że długoterminowe przeżycie można wiarygodnie oszacować tylko przy uwzględnieniu długoterminowych danych (efekt wynikający z ekstrapolacji krótkoterminowych danych na długi okres może wynikać z samych założeń modelowania i/lub pomijać efekty, które można zaobserwować wyłącznie w ramach długoterminowych obserwacji).

### 3.5.1.2.3. EKSTRAPOLACJA PRZEŻYCIA Z WYKORZYSTANIEM DANYCH ZEWNĘTRZNYCH

Dostępne informacje kliniczne na temat przeżycia całkowitego pacjentów z typem I SMA cechują się znaczną różnorodnością wynikającą z różnego charakteru opieki standardowej i/lub charakteru jednostki chorobowej (choroba ultrazadka – przy niskiej liczbie pacjentów wyższy wpływ skrajnych obserwacji na obserwowane średnie przeżycie) [62], [64], [68], [89], [90]. Niemniej jednak wśród dostępnych informacji na temat przeżycia całkowitego dane z badania [68] mogą cechować się najwyższą wiarygodnością – uwzględniają najwyższą liczbę pacjentów (197) oraz okres obserwacji do 20 lat. Z tych powodów zostały uwzględnione w ramach analizy podstawowej do ekstrapolacji danych poza horyzont obserwacji badania klinicznego.

Na uwagę zasługuje, że pozostałe informacje z nowszych źródeł [62], [64], [89], [90] mogą wskazywać, iż przeżycie całkowite jest wyższe niż określono na podstawie badania [68]. Tym samym uwzględnienie krótszego dalszego przeżycia pacjentów przekładającego się na niższe dodatkowe efekty nusinersenu, stanowi konserwatywne podejście w ramach niniejszej analizy.

Dane z badania [68] zostały przedstawione poniżej.



Rysunek 6. Krzywa Kaplan-Meier 'a na podstawie zrekonstruowanych indywidualnych danych pacjentów [68].

W celu określenia przeżycia całkowitego poza okresem obserwacji badania ENDEAR, do danych z badania [68] dopasowano modele parametryczne przeżycia w analogiczny sposób jak w przypadku analizy danych z badania ENDEAR (rozdział 3.5.1.1.).

Najlepsze dopasowanie dotyczyło modelu Weibull'a uwzględniającego elastyczne sploty z dwoma węzłami (funkcję z trzema węzłami oraz uogólniony model gamma testowano w analizie wrażliwości). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo alternatywne źródło informacji – wyniki badania [64] i najlepiej dopasowane do nich modele parametryczne przeżycia.

W ramach modelu po zakończeniu okresu badania ENDEAR w grupie kontrolnej nieuwzględniającej podawania nusinersenu, ryzyko zgonu zostało określone na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do badania Zerresa i Rudnik-Schoneborna [68]. W przypadku pacjentów stosujących wnioskowaną technologię testowano szereg opcjonalnych scenariuszy zakładających dodatkowy efekt przez cały ekstrapolowany okres, brak dodatkowego efektu lub stopniowe zanikanie tego efektu. Autorzy modelu oryginalnego uznali, że uwzględnienie względnego hazardu określonego w badaniu ENDEAR przez cały horyzont czasowy analizy stanowiłoby optymistyczny scenariusz ekstrapolacji, podczas gdy brak jakiegokolwiek dodatkowego efektu nusinersenu – scenariusz pesymistyczny, który nie odzwierciedlałby długoterminowych danych z badania klinicznego CS3A. We wspomnianym badaniu dodatkowy efekt kliniczny nusinersenu obserwowany był w 63. miesiącu leczenia (6 z 7 obserwowanych pacjentów miało wzrost punktacji w skali CHOP INTEND w odniesieniu do stanu wejściowego na poziomie  $\geq 3$  [41], podczas gdy dane z badania określającego naturalny przebieg choroby wskazują na średnią redukcję punktacji w tej skali na poziomie około 1,27 rocznie [62]). Uznano tym samym, że obecność dodatkowego efektu klinicznego nusinersenu dotyczy co najmniej 50 miesięcy od inicjalizacji leczenia.

Obydwa skrajne scenariusze ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, podczas gdy w ramach analizy podstawowej uwzględniono scenariusz zakładający stopniowe zanikanie dodatkowego efektu klinicznego nusinersenu przez okres 50 miesięcy (od tego okresu względny hazard przeżycia całkowitego po zastosowaniu nusinersenu wynosił 1,0).

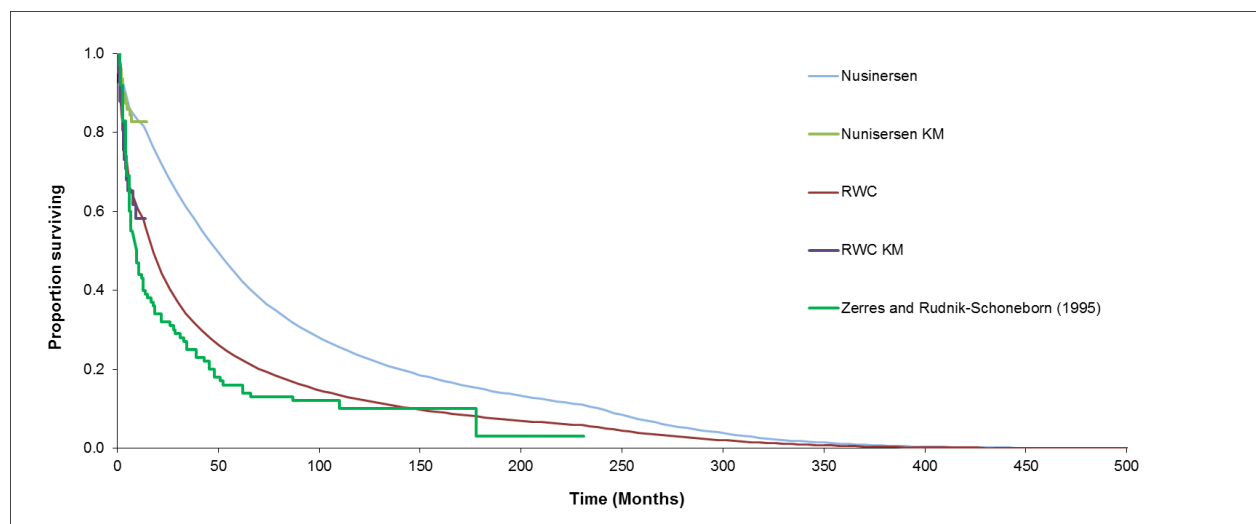
Przedstawione powyżej założenie ma charakter konserwatywny, gdyż w badaniu CS3A wśród 6 pacjentów obserwowanych przez okres co najmniej 757 dni, obserwowano utrzymanie dodatkowych efektów nusinersenu [41].

Zgodnie z obserwacjami z badań klinicznych oraz wynikającymi z nich założeniami modelu ekonomicznego, u części pacjentów z analizowanej populacji obserwowane było osiągnięcie etapów rozwoju ruchowego dotychczas niespotykane wśród pacjentów z typem I SMA. Wśród takich pacjentów założono zmniejszone ryzyko zgonu wynikające z poprawy funkcji mięśni klatki piersiowej

oraz zmniejszonej częstotliwości lub intensywności powikłań oddechowych SMA często kończących się zgonem pacjenta. W ramach analizy podstawowej założono, że pacjent osiągający etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla wyższych typów SMA będzie cechował się ryzykiem zgonu pomiędzy ryzykiem zgonu charakterystycznym dla pacjenta z typem I oraz typem II SMA (po 50% każdej wartości ryzyka). Przedstawione założenie zostało potwierdzone przez ekspertów klinicznych z Polski (po. rozdział 12.1.1. oraz arkusz „PL data” modelu), którzy wskazali, że odsetek ryzyka zgonu charakterystycznego dla typu II SMA powinien wynosić około 83% (zakres: 50% – 100%). Realizując konserwatywne podejście, w ramach analizy podstawowej uwzględniono najniższą z podanych wartości (50%), testując pozostałe w ramach analizy wrażliwości.

Przeżycie całkowite pacjentów z typem II SMA zostało określone na podstawie informacji z badania [69] – do danych pacjentów dopasowano modele parametryczne przeżycia w analogiczny sposób jak w przypadku analizy danych z badania ENDEAR (rozdział 3.5.1.1.). Szczegóły na temat przeżycia całkowitego pacjentów z typem II SMA przedstawiono w rozdziale opisującym model dla tego typu (rozdział 3.5.2.).

Podsumowanie opisanej dotychczas predykcji przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono na wykresie poniżej.



**Rysunek 7. Ekstrapolacja przeżycia całkowitego uwzględniona w analizie ekonomicznej. Typ I SMA.**

#### **3.5.1.2.4. PROGRESJA CHOROBY**

W modelu umożliwiono realizację następujących scenariuszy progresji choroby po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR: utrzymanie obserwowanych pod koniec badania wyników zdrowotnych lub ich zmiana. Zgodnie z dostępnymi informacjami naturalny przebieg SMA obejmuje stopniowe pogorszenie funkcji motorycznych ze stałym spadkiem punktacji w skali CHOP INTEND [40], [62]. Na tej podstawie uznano, że w przypadku ramienia komparatora, żyjący pacjenci w danym cyklu doznawać będą stopniowego pogorszenia stanu zdrowia.

Dostępne informacje kliniczne na temat długoterminowych efektów leczenia nusinersenem pochodzą z badania CS3A, szczegółowo opisanego w Analizie klinicznej [41]. Badanie to wskazuje, że w grupie pacjentów leczonych dawką 12 mg nusinersenu 7 na 15 (47%) pacjentów wykazało zdolność samodzielnego siedzenia, 5 na 15 pacjentów (33%) uzyskało zdolność samodzielnego stania, a 2 na 15 pacjentów (13%) uzyskało zdolność chodzenia z pomocą lub niezależnie.

W celu uzyskania prawdopodobieństw przejść między stanami niezwiązanymi ze zgonem pacjenta, model przypisuje średnią ocenę w skali CHOP INTEND do każdego stanu zdrowia w oparciu o średni wynik tej skali wśród pacjentów obserwowanych w ramach badania ENDEAR lub badania CS3A. Następnie, w ramieniu nusinersenu, model wykorzystuje średnią stopę wzrostu skali CHOP INTEND (1,09 punktów miesięcznie zgodnie z wynikami badania ENDEAR) w celu obliczenia prawdopodobieństwa przejścia do następnego najlepszego stanu zdrowia. W ramieniu komparatora model wykorzystuje średnią stopę spadku CHOP INTEND jaką wykazano w badaniu ENDEAR dla ramienia leczenia pozorowanego (1,58 punktu miesięcznie), w celu obliczenia prawdopodobieństwa przejścia do następnego najgorszego stanu zdrowia. Analiza wrażliwości uwzględniła średnią stopę spadkową obserwowaną w badaniu [62] (0,11 punktu miesięcznie).

Informacje na temat progowych wartości CHOP INTEND przypisanych każdemu stanowi przedstawiono w tabeli poniżej. Średnie wartości stanów „Worsened”, „Stabilization of Baseline Function”, i „Improvement” określono na podstawie danych pacjentów z obydwu ramion badania ENDEAR w dniu 394. Średnia wartość dla stanu „Sits Without Support” opierała się na wyniku uzyskanym w dniu 394. dla pięciu pacjentów w ramieniu nusinersenu, którzy mogli usiąść bez wsparcia (żaden pacjent w ramieniu komparatora nie umiał siedzieć bez wsparcia). Średnia ocena CHOP INTEND dla pacjentów chodzących i stojących została obliczona na podstawie wyników dwóch pacjentów włączonych do badania CS3A, zdolnych do stania i chodzenia oraz wyników trzech pacjentów w badaniu CS3A, którzy mogli stać, ale nie chodzić.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



**Tabela 3. Progowe wartości CHOP INTEND wykorzystane przy kalkulacji prawdopodobieństw przejść między stanami po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR.**

Stan zdrowia	Średnia CHOP INTEND	N	Źródło
„Worsened”	18,4	11	ENDEAR, obydwie ramiona, dzień 394.
„Stabilization of Baseline Function”	25,0	1	
„Improvement”	40,4	18	
„Able to Sit”	51,2	5	ENDEAR, ramię nusinersen, dzień 394.
„Able to Stand”	52,7	3	CS3A, nusinersen dzień: 631., 694., 820.
„Able to Walk”	63,0	2	CS3A, nusinersen dzień: 568., 820.

W Aneksie (rozdział 12.2.) przedstawiono macierze przejść między stanami skalkulowane na podstawie przedstawionego algorytmu.

### **3.5.1.3. RYZYKO ZGONU PO ZAKOŃCZENIU OKRESU OBSERWACJI ŹRÓDEŁ DANYCH DLA PACJENTÓW Z SMA**

Ograniczając potencjalną możliwość przedłużenia życia pacjenta poza oczekiwane życie osoby z populacji ogólnej, model uwzględnia ryzyko zgonu z innych powodów niż SMA określone na podstawie tablic trwania życia osoby z populacji generalnej Polski [51]. Dostępne dane dotyczące przeżycia całkowitego chorego na typ I SMA dotyczą okresu do wieku około 19,4 lat [68].

Po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego uwzględnionego przy ocenie długoterminowych efektów (w analizie podstawowej badania [68] z okresem obserwacji równym 20 lat) pacjentom z obydwu grup przypisywane jest prawdopodobieństwo zgonu określone na podstawie śmiertelności osób z populacji generalnej.

W modelu uwzględniony jest wzrost ryzyka zgonu w odniesieniu do osób z populacji generalnej określony na podstawie danych z badania [68]. Autorzy modelu określili względny hazard zgonu dla pacjentów z SMA typu I w odniesieniu do osób z populacji generalnej porównując średni hazard zgonu u pacjenta pod koniec okresu obserwacji badania [68] określony na podstawie modelu parametrycznego (0,0057063) oraz średni hazard zgonu osoby w takim samym wieku z populacji generalnej (0,0000102). Na podstawie tych danych ustalono, że względny hazard zgonu dla pacjenta z SMA typu I wynosi 557,9. W ramach analizy wrażliwości testowano następujące scenariusze: względny hazard zgonu równy 1 oraz pominięcie wykorzystania danych dotyczących osób z populacji generalnej.



Wykorzystane informacje na temat prawdopodobieństwa zgonu osoby z populacji generalnej zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej – liczba zgonów na 1 tys. osób [51].**

Wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	4,4	3,6
1	0,3	0,3
2	0,2	0,2
3	0,1	0,1
4	0,1	0,1
5	0,1	0,1
6	0,1	0,1
7	0,1	0,1
8	0,1	0,1
9	0,1	0,1
10	0,1	0,1
11	0,1	0,1
12	0,2	0,1
13	0,2	0,1
14	0,2	0,2
15	0,3	0,2
16	0,4	0,2
17	0,5	0,2
18	0,7	0,2
19	0,8	0,2
20	0,9	0,2
21	1,0	0,2
22	1,0	0,2
23	0,9	0,2
24	1,0	0,2
25	1,0	0,2
26	1,0	0,2
27	1,1	0,2
28	1,1	0,3
29	1,1	0,3
30	1,2	0,3
31	1,2	0,3
32	1,3	0,4
33	1,4	0,4
34	1,5	0,4
35	1,6	0,5
36	1,8	0,5
37	1,9	0,6
38	2,1	0,7
39	2,3	0,8
40	2,5	0,8

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.

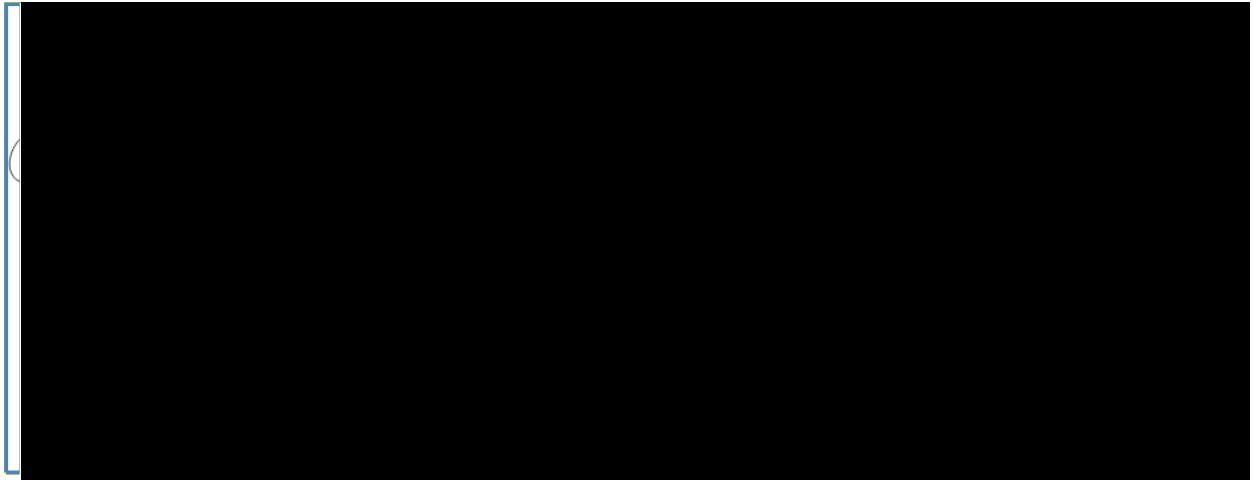


Wiek	Mężczyzna	Kobieta
41	2,8	0,9
42	3,1	1,1
43	3,4	1,2
44	3,7	1,3
45	4,2	1,5
46	4,6	1,7
47	5,1	1,9
48	5,6	2,1
49	6,2	2,3
50	6,9	2,6
51	7,6	2,9
52	8,3	3,2
53	9,2	3,5
54	10,1	3,9
55	11,0	4,3
56	12,0	4,8
57	13,2	5,3
58	14,3	5,8
59	15,6	6,4
60	16,9	7,0
61	18,4	7,7
62	19,8	8,3
63	21,4	9,1
64	23,0	9,8
65	24,6	10,6
66	26,4	11,5
67	28,2	12,4
68	30,1	13,4
69	32,1	14,4
70	34,2	15,6
71	36,6	17,0
72	39,3	18,5
73	42,2	20,4
74	45,5	22,5
75	49,2	25,1
76	53,4	28,2
77	58,1	31,8
78	63,4	35,9
79	69,1	40,7
80	75,4	46,1
81	82,2	52,2
82	89,4	58,9
83	97,1	66,2
84	105,3	74,3

Wiek	Mężczyzna	Kobieta
85	114,0	82,9
86	123,2	92,3
87	133,0	102,3
88	143,4	113,2
89	154,4	124,9
90	166,1	137,3
91	178,8	150,9
92	192,2	165,3
93	206,4	180,7
94	221,3	197,0
95	236,9	214,2
96	253,2	232,4
97	270,3	251,4
98	288,0	271,3
99	306,5	292,0
100 i więcej	325,5	313,5

### 3.5.2. MODEL DLA TYPU II SMA

[Redacted content]



[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

### **3.5.2.1. OKRES BADANIA KLINICZNEGO**

Z uwagi na wyniki badania CHERISH model zakłada brak zgonów w trakcie pierwszych 15 miesięcy horyzontu czasowego analizy.

Na podstawie wyników HFMSE raportowanych dla poszczególnych okresów obserwacji badania klinicznego CHERISH (w daniach: 1., 92., 169., 274., 365. i 456.) określono odsetek pacjentów stojących i chodzących z lub bez wsparcia w każdym punkcie czasowym. Uwzględniono dane dotyczące 816 dzieci z prawidłowym rozwojem motoryki pediatrycznej raportowane w [92], pod postacią 1., 50. i 99. percentylu wartości HFMSE dla poszczególnych etapów rozwoju ruchowego: stanie z pomocą (4,8, 7,4 i 11,4), chodzenie z pomocą (5,9, 9,0 i 13,7), stanie bez wsparcia (6,9, 10,8 i 16,9) i samodzielne chodzenie (8,2, 12,0 i 17,6). Macierze przejść między stanami na podstawie w/w danych zostały przedstawione w Aneksie (rozdział 12.3.).

### **3.5.2.2. EKSTRAPOLACJA POZA OKRES BADANIA KLINICZNEGO**

#### **3.5.2.2.1. DYSKONTYNUACJA LECZENIA NUSINERSENEM**

Analogicznie do modelu dla typu I SMA (por. rozdział 3.5.1.2.1.) w ramach analizy dotyczącej typu II uwzględniono możliwość zakończenia leczenia nusinersenem po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH wśród pacjentów w stanie „Worsened” oraz u części pacjentów po przebytych zabiegu chirurgicznym skoliozy.

Model zakłada, że w przyszłości procedury leczenia chirurgicznego skoliozy zostaną odpowiednio zmodyfikowane, żeby umożliwić podawania nusinersenu po tym zabiegu. Niemniej jednak, zgodnie z informacjami uzyskanymi od firmy Biogen [96], w chwili obecnej większość pacjentów po operacji skoliozy może nie zostać zakwalifikowanych do leczenia nusinersenem. Realizując konserwatywne podejście w modelu przyjęto, że około 20% pacjentów po leczeniu chirurgicznym skoliozy będzie musiało zakończyć leczenie nusinersenem. Odsetek pacjentów, u których będzie przeprowadzany ten zabieg określono na podstawie informacji dotyczących polskich pacjentów włączonych do badania [59] (6,4%). Moment przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego został określony na podstawie informacji uzyskanych z badania [65] wskazujących, że operacja skoliozy wśród pacjentów z SMA powinna zostać przeprowadzana w wieku między 10. a 12. rokiem życia wśród pacjentów nieambulatoryjnych.

---

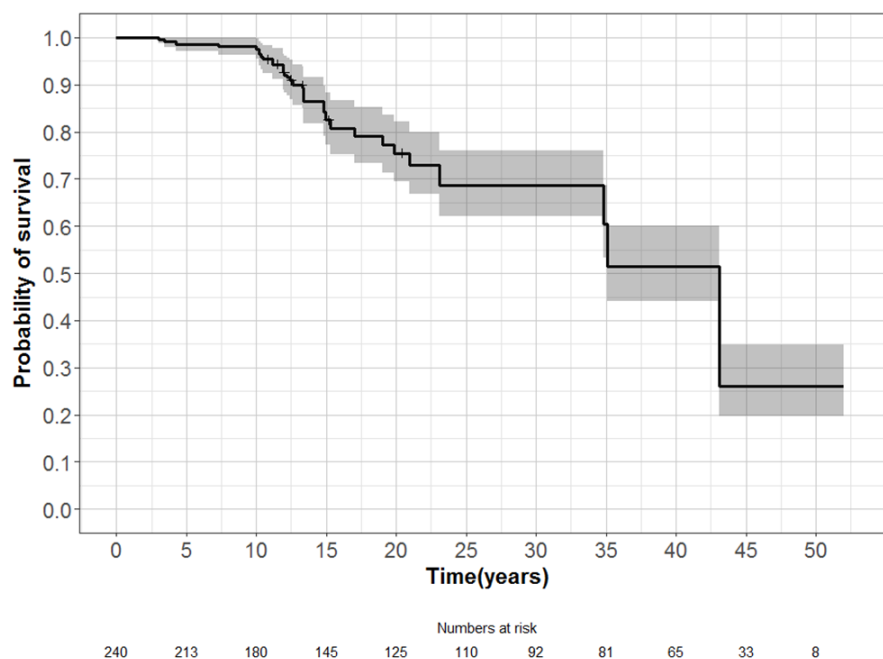
Model zakłada przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego skoliozy wśród pacjentów nieambulatoryjnych w wieku 10. i 12. lat wśród pacjentów leczonych odpowiednio standardową opieką i nusinersenem (model zakłada możliwość nieznacznego przesunięcia momentu przeprowadzenia zabiegu po zastosowaniu nusinersenu, będącego rezultatem spowolnienia progresji choroby). Wśród pacjentów ambulatoryjnych model zakłada przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego skoliozy w wieku 15 lat.

Przedstawione założenia dotyczące dyskontynuacji leczenia nusinersenem z powodu zabiegu chirurgicznego skoliozy mają nieznaczny wpływ na wyniki analizy, gdyż dotyczą niewielkiego odsetka pacjentów obserwowanych w modelu (6,4%) – aspekt wykazany w ramach analizy wrażliwości.

### 3.5.2.2.2. EKSTRAPOLACJA PRZEŻYCIA Z WYKORZYSTANIEM DANYCH ZEWNĘTRZNYCH

Po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH (15 miesięcy) do oceny przeżycia całkowitego pacjentów z typem II SMA wykorzystano modele parametryczne przeżycia najlepiej dopasowane do danych z badania [69].

Przeżycie całkowite chorych na typ II SMA włączonych do badania [69] zostało przedstawione poniżej.



Rysunek 9. Krzywa Kaplan-Meier'a na podstawie zrekonstruowanych indywidualnych danych pacjentów [69].

W celu określenia przeżycia całkowitego poza okresem obserwacji badania CHERISH, do danych z badania [69] dopasowano modele parametryczne przeżycia w analogiczny sposób jak w przypadku analizy danych z badania ENDEAR (rozdział 3.5.1.1.).

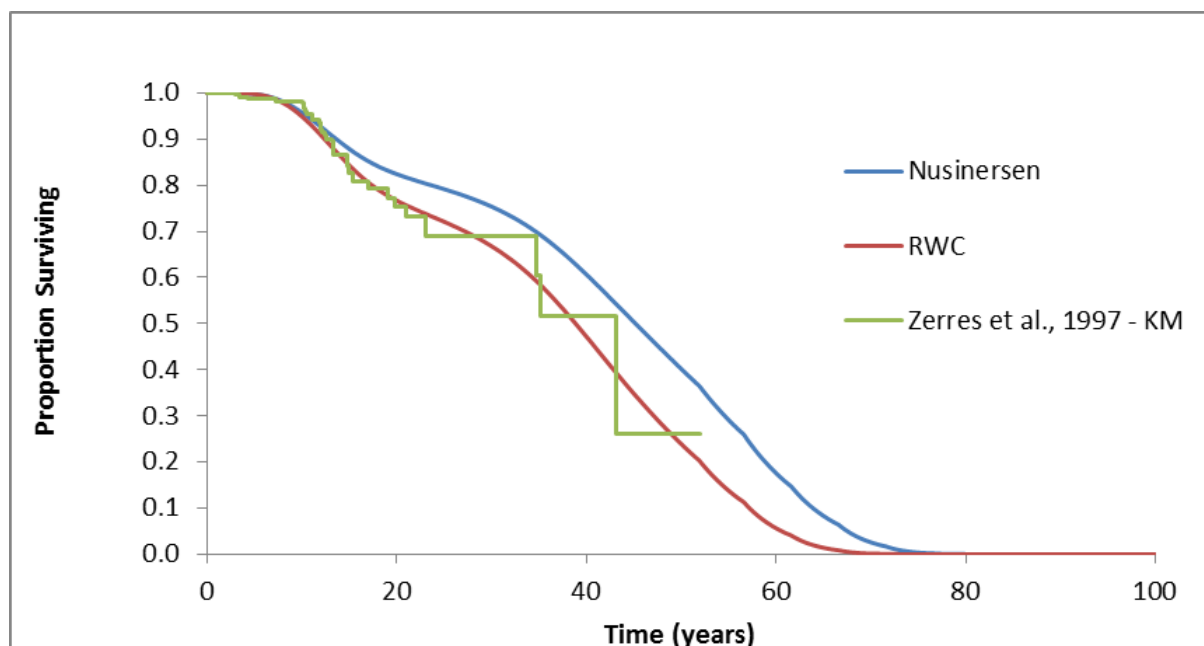
Najlepsze dopasowanie dotyczyło modelu Weibull'a uwzględniającego elastyczne sploty z dwoma węzłami (model Gompertza i standardowy model Weibull'a testowano w analizie wrażliwości).

W ramach analizy podstawowej w obydwu porównywanych grupach pacjentów uwzględniono ryzyko zgonu określone na podstawie w/w danych – nie uwzględniono potencjalnego przedłużenia życia po zastosowaniu nusinersenu ze względu na brak jednoznacznych dowodów świadczących o tym aspekcie wśród chorych na typ II SMA.

Analogicznie jak w przypadku modelu dla typu I SMA, wśród pacjentów osiągających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu III SMA uwzględniono prawdopodobieństwo zgonu będące wartością średnią pomiędzy prawdopodobieństwem zgonu wśród pacjentów z typem II SMA oraz prawdopodobieństwem zgonu wśród pacjentów z typem III SMA. Również w tym przypadku eksperci kliniczni z Polski wskazali, iż wyniki zdrowotne wśród tych pacjentów mogą być znacznie lepsze (por. rozdział 12.1.1. oraz arkusz „PL data” modelu) – wg ekspertów, odsetek ryzyka zgonu charakterystycznego dla typu III SMA powinien wynosić około 83% (zakres: 50% – 100%). Realizując konserwatywne podejście, w ramach analizy podstawowej uwzględniono najniższą z podanych wartość (50%), testując pozostałe w ramach analizy wrażliwości. Przyjęte założenie powoduje odmienną długość życia pomiędzy pacjentami leczonymi nusinersenem oraz pacjentami poddawanyymi tylko standardowej opiece.

Mając na uwadze dostępne informacje, wskazujące na brak podwyższenia ryzyka zgonu wśród pacjentów z typem III SMA [69], [89], w opracowaniu uwzględniono prawdopodobieństwa zgonu określone dla osób z populacji generalnej Polski do oceny przeżycia całkowitego pacjentów z typem III SMA (por. informacje przedstawione w rozdziale 3.5.1.3.).

Podsumowanie opisanej dotychczas predykcji przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 10. Ekstrapolacja przeżycia całkowitego uwzględniona w analizie ekonomicznej. Typ II SMA.

### 3.5.2.2.3. PROGRESJA CHOROBY

Jedynym źródłem długoterminowych efektów klinicznych stosowania nusinersenu u pacjentów z typem II SMA jest badanie kliniczne fazy 1/2a o akronimie CS12/CS2, które oceniało funkcję motoryczną przy użyciu kwestionariusza HFMSE. W badaniu, 6 chorych obserwowano przez co najmniej 1050 dni, z czego jeden chory potrafił samodzielnie chodzić [41].

Mając na uwadze ograniczone informacje na temat długoterminowych efektów klinicznych nusinersenu względem komparatora, w przypadku oceny prawdopodobieństw przejść między stanami innymi niż zgon, po 15. miesiącu uwzględniono dostępne informacje na temat zmiany HFMSE w okresie badania CHERISH (+0,27 miesięcznie w grupie badanej oraz -0,13 miesięcznie w grupie kontrolnej) oraz informacje z badania [94] w analizie wrażliwości (-0,05 miesięcznie w grupie nieleczonej nusinersenem).

Wykorzystując w/w zmiany punktacji HFMSE oraz progowe wartości dla poszczególnych stanów klinicznych określone na podstawie informacji dotyczących uczestników badania CHERISH oraz badania CS2/CS12 (tabela poniżej), określono prawdopodobieństwa przejść między stanami po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH (wartości przedstawione w rozdziale 12.3.).



**Tabela 5. Progowe wartości HFMSE wykorzystane przy kalkulacji prawdopodobieństw przejść między stanami po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH.**

Stan zdrowia	Średnia HFMSE	N	Źródło
„Worsened”	16,7	46	CHERISH, obydwie ramiona, dzień 456.
„Stabilization of Baseline Function”	16,7	46	
„Mild or Moderate Improvement”	24,9	61	
„Standing”	37,4	6	
„Walking”	51,0	1	CS2/CS12, nusinersen, dzień: 1050

### 3.5.2.3. RYZYKO ZGONU PO ZAKOŃCZENIU OKRESU OBSERWACJI ŹRÓDEŁ DANYCH DLA PACJENTÓW Z SMA

Dostępne dane dotyczące przeżycia całkowitego chorego na typ II SMA dotyczą okresu do osiągnięcia przez chorego wieku około 53 lat [69]. W ramach analizy podstawowej przy ocenie ryzyka zgonu po tym okresie uwzględniono informacje dotyczące ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski (rozdział 3.5.1.3.) skorygowane o względny hazard wynoszący 26,4 (względny hazard określony przez autorów modelu na podstawie średniego hazardu obliczonego z wykorzystaniem modelu parametrycznego przeżycia pod koniec okresu obserwacji badania [69], tj. 0,00745 oraz średniego hazardu zgonu osoby z populacji generalnej będącej w wieku 53 lat, tj. 0,00028).

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące scenariusze: względny hazard zgonu równy 1 oraz pominięcie wykorzystania danych dotyczących osób z populacji generalnej.

### 3.5.3. MODEL DLA TYPU III SMA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

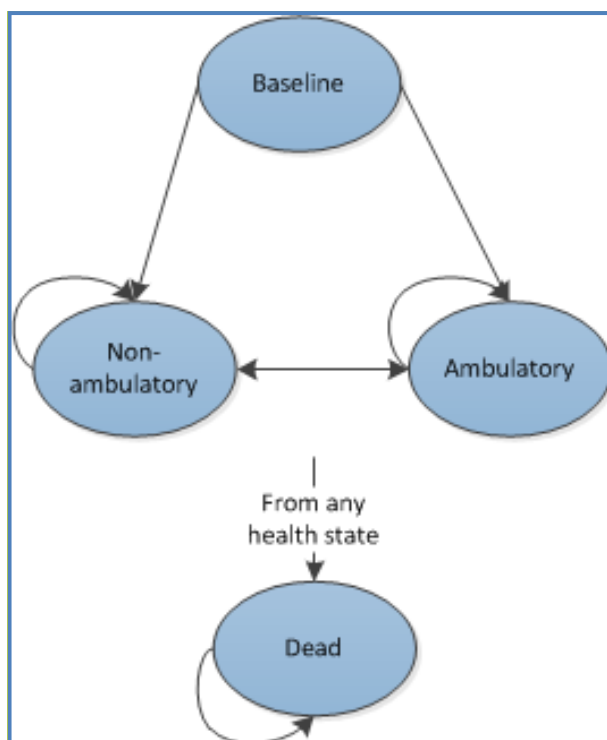
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.5.3.1. OKRES BADANIA KLINICZNEGO

Nie stwierdzono zgonów wśród pacjentów z SMA typu III w badaniu CS2/CS12 i na tej podstawie model zakładał brak zgonów w ciągu pierwszych 24 miesięcy horyzontu czasowego w obydwu porównywanych grupach pacjentów. Na podstawie wyników badania CS2/CS12 obliczono prawdopodobieństwo przejścia między stanami „Nonambulatory” i „Ambulatory” w ramieniu nusinersenu. W ciągu pierwszych 24 miesięcy w ramieniu komparatora założono brak zmiany stanu

klinicznego. Uwzględnione macierze przejść między stanami zostały przedstawione w Aneksie (rozdział 12.4.).

### **3.5.3.2. EKSTRAPOLACJA POZA OKRES BADANIA KLINICZNEGO**

#### **3.5.3.2.1. DYSKONTYNUACJA LECZENIA NUSINERSENEM**

Model uwzględnia różne scenariusze dyskontynuacji leczenia nusinersenem. Ponieważ naturalny przebieg SMA typu III kończy się utratą zdolności samodzielnego chodzenia, w ramach analizy podstawowej uwzględniono brak kontynuacji leczenia nusinersenem wśród pacjentów znajdujących się w stanie „Nonambulatory” po 30. miesiącu horyzontu czasowego analizy (wśród tych pacjentów spodziewana jest rezygnacja z leczenia, gdyż jego kontynuacja z wysokim prawdopodobieństwem nie spowoduje odzyskania zdolności chodzenia, skoro została ona utracona pomimo leczenia nusinersenem).

#### **3.5.3.2.2. PROGRESJA CHOROBY**

Pacjenta z typem III SMA nie cechuje podwyższone ryzyko zgonu w odniesieniu do populacji generalnej [69], [89]. Na tej podstawie ryzyko zgonu wśród pacjentów z typem III SMA zostało określone na poziomie ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski (rozdział 3.5.1.3.).

Po zakończeniu okresu obserwacji badania CS2/CS12 (24 miesiące) przeżycie wolne od utraty zdolności chodzenia zostało określone na podstawie modeli parametrycznych dopasowanych do danych raportowanych przez Bladen i wsp. [59].

Uwzględniono najlepiej dopasowane modele parametryczne (gamma w analizie podstawowej; log-normalny, Weibull’a i Gompertz’a w analizie wrażliwości), które zostały wykorzystane w modelu do oceny prawdopodobieństwa utraty zdolności chodzenia (przejścia do stanu „Nonambulatory”) w grupie komparatora uwzględniającego standardową opiekę bez nusinersenu.

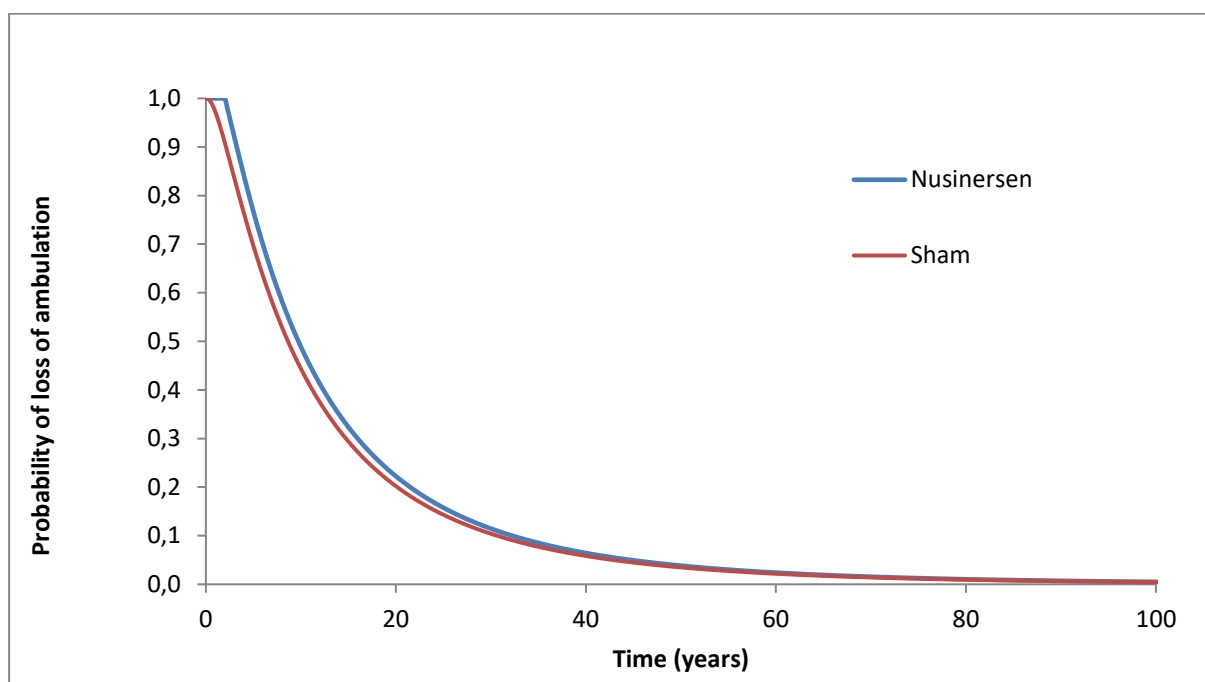
W grupie badanej uwzględniającej podawanie nusinersenu testowano różne scenariusze ekstrapolacji. Analiza podstawowa zakładała, że po okresie badania klinicznego, 50% pacjentów nadal stosujących leczenie, może odzyskać zdolność samodzielnego chodzenia w każdym cyklu. Założenie to opierało się na wynikach badania CS2/CS12, gdzie 2 z 4 pacjentów z nieambulatoryjną postacią SMA typu III odzyskało zdolność samodzielnego chodzenia. W grupie komparatora pominięto możliwość odzyskania

zdolności chodzenia po jego utracie – poza nusinersenem nie istnieją aktualnie interwencje mogące zapewnić taki efekt.

W modelu przyjęto również założenia dotyczące zmniejszenia tempa utraty zdolności chodzenia w grupie nusinersenu. Przyjęte przez autorów modelu założenia obejmowały liniową zmianę początkowej wartości względnego hazardu na poziomie 0,9 do poziomu 1,0 przez 48 miesięcy od zakończenia okresu obserwacji badania klinicznego.

Ze względu na charakter w/w założeń, poddane one zostały szerokiemu testowaniu w analizie wrażliwości – uwzględniono względny hazard z zakresu od 0,72 do 1,08 oraz brak dodatkowego efektu klinicznego po zakończeniu okresu obserwacji badania CS2/CS12.

Przeżycie wolne od utraty zdolności chodzenia zostało przedstawione na rysunku poniżej.



Rysunek 12. Modelowane przeżycie wolne od utraty zdolności chodzenia wśród pacjentów z typem III SMA.

### 3.6. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44],

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (głównie bazę raportów HTA; [www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Na uwagę zasługuje, że w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym badań klinicznych [41] odnaleziono informacje dotyczące oceny jakości życia pacjentów poddawanych terapii wnioskowaną technologią.

#### Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod; badania uwzględniające wyłącznie Peds QoL),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

W opracowaniu wykorzystano kwerendę dla źródeł informacji dotyczących jakości życia stosowaną przez *Technology Assessment Group* (TAG; grupa ekspertów oceniająca m.in. wnioski o objęcie refundacją leków składane do NICE) przedstawioną m.in. w raporcie [56]. Uwzględniony w opracowaniu filtr źródeł jakości życia został zaprojektowany dla baz OVIDSP; wykorzystując informacje przedstawione w publikacji [57] (opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED) przetłumaczono wyrażenia OVIDSP na kwerendę PubMed oraz na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)). Ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.

---



samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażeń MESH oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE).



Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtru opublikowanych źródeł informacji na temat jakości życia przedstawiono poniżej.

**Tabela 6. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.**

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
1	exp Life Tables/	1	"Life Tables"[Mesh]	1	'life table'/exp
2	exp "Quality of Life"/	2	"Quality of Life"[Mesh]	2	'quality of life'/exp
3	Health Status/	3	"Health Status"[Mesh:NoExp]	3	'health status'/de
4	exp Health Status Indicators/	4	"Health Status Indicators"[Mesh]	4	'health status indicator'/exp
5	(utilit\$ approach\$ or health gain or hui or hui2 or hui 2 or hui3 or hui 3).ti,ab.	5	utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]	5	('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti
6	(health measurement\$ scale\$ or health measurement\$ questionnaire\$).ti,ab.	6	health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]	6	('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti
7	(standard gamble\$ or categor\$ scal\$ or linear scal\$ or linear analog\$ or visual scal\$ or magnitude estmat\$).ti,ab	7	standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]	7	('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab
8	(time trade off\$ or rosser\$ classif\$ or rosser\$ matrix or rosser\$ distress\$ or hrqol).ti,ab.	8	time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]	8	('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti
9	(index of wellbeing or quality of wellbeing or qwb).ti,ab.	9	index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]	9	('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti
10	(rating scale\$ or multiattribute\$ health ind\$ or multi attribute\$ health ind\$).ti,ab.	10	rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]	10	('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti
11	(health utilit\$ index or health utilit\$ indices).ti,ab.	11	health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]	11	('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti
12	(multiattribute\$ theor\$ or multi attribute\$ theor\$ or multiattribute\$ analys\$ or multi attribute\$ analys\$).ti,ab.	12	multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]	12	('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti
13	(health utilit\$ scale\$ or classification of illness state\$ or 15d or 15 d or 15 dimension).ti,ab.	13	health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab]	13	('health utilit\$ scale\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti

Nr	OIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
			OR 15 dimension[tiab]		
14	(health state\$ utilit\$ or 12d or 12 d or 12 dimension).ti,ab.	14	health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]	14	('health state\$ utilit\$' or '12d' or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti
15	well year\$.ti,ab.	15	well year*[tiab]	15	'well year\$':ab,ti
16	(multiattribute\$ utilit\$ or multi attribute\$ utilit\$).ti,ab.	16	multiattribute* utilit*[tiab] OR multi attribute* utilit*[tiab]	16	('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti
17	health utilit\$ scale\$.ti,ab.	17	health utility* scale*[tiab]	17	'health utilit\$ scale\$':ab,ti
18	(qol or 5d or 5-d or 5 dimension or quality of life or eq-5d or eq5d or eq 5d or euroqol).ti,ab.	18	qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]	18	(qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti
19	(qualy or qaly or qualys or qalys or quality adjusted life year\$).ti,ab.	19	qualy[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]	19	(qualy or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti
20	life year\$ gain\$.ti,ab.	20	life year* gain*[tiab]	20	'life year\$ gain\$':ab,ti
21	willingness to pay.ti,ab.	21	willingness to pay[tiab]	21	'willingness to pay':ab,ti
22	(hye or hyes or health\$ year\$ equivalent\$).ti,ab.	22	hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]	22	(hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti
23	(person trade off\$ or person tradeoff\$ or time tradeoff\$ or time trade off\$).ti,ab.	23	person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]	23	('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti
24	theory utilit\$.ti,ab.	24	theory utilit*[tiab]	24	'theory utilit\$':ab,ti
25	life table\$.ti,ab.	25	life table*[tiab]	25	'life table\$':ab,ti
26	health state\$.ti,ab.	26	health state*[tiab]	26	'health state\$':ab,ti
27	(sf36 or sf 36).ti,ab.	27	sf36[tiab] OR sf 36[tiab]	27	(sf36 or 'sf 36'):ab,ti
28	(short form 36 or shortform 36 or sf thirtysix or sf thirty six or shortform thirtysix or shortform thirty six or short form thirtysix or short form thirty six).ti,ab.	28	short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]	28	('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty six'):ab,ti
29	(6d or 6-d or 6 dimension).ti,ab.	29	6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab]	29	(6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti
30	or/1-29	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR	30	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.com
			#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29		#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29
31	letter.pt.	31	letter[pt]	31	letter:it
32	editorial.pt.	32	editorial[pt]	32	editorial:it
33	historical article.pt.	33	historical article[pt]	33	'historical article':it
34	comment.pt.	34	comment[pt]	34	comment:it
35	or/31-34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34	35	#31 OR #32 OR #33 OR #34
36	30 not 35	36	#30 NOT #35	36	#30 NOT #35
37	Animals/	37	animals[mesh:noexp]	37	'animal'/de
38	Humans/	38	humans[mesh]	38	'human'/exp
39	37 not (38 and 37)	39	#37 NOT (#37 AND #38)	39	#37 NOT (#37 AND #38)
40	36 not 39	40	#36 NOT #39	40	#36 NOT #39

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

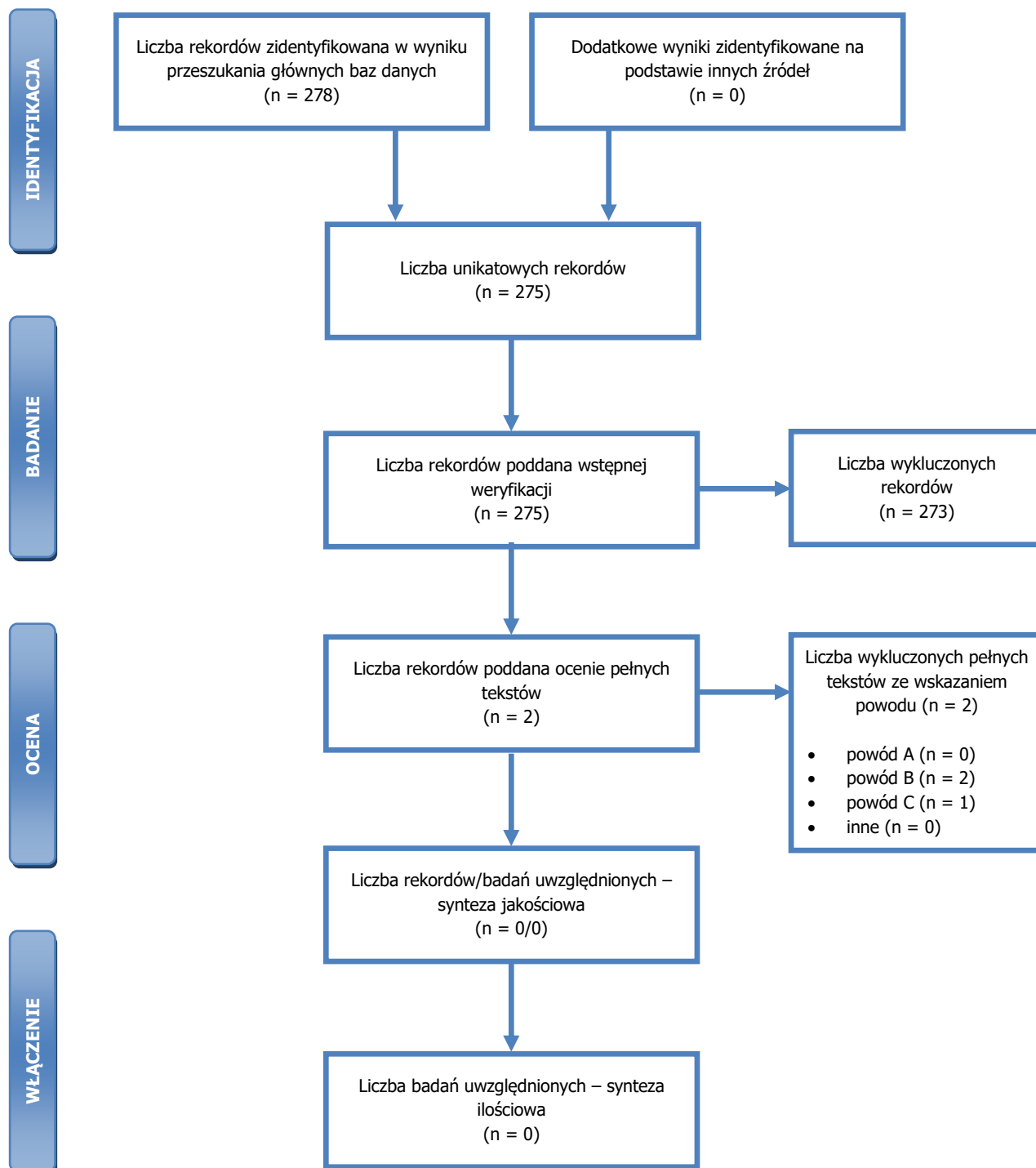
**Tabela 7. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 25.07.2017).**

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	<p><b>Populacja</b>            PubMed: "Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh] OR "Spinal Muscular Atrophies of Childhood"[Mesh] OR ("autosomal recessive proximal spinal muscular"[tiab] OR "5q spinal muscular"[tiab] OR "Spinal Muscular"[tiab]) AND (atrophy OR atrophies) OR "Werdnig-Hoffmann"[tiab] OR "Kugelberg-Welander"[tiab]            EMBASE: 'hereditary spinal muscular atrophy'/exp</p>	5 761	2 305
#2	<p><b>Interwencja</b>            spinraza OR nusinersen OR bib058 OR bib 058 OR isis-396443 OR isis 396443 OR biib 058 OR biib058 OR isis smnrx OR isis-smnrx OR ionis-smnrx OR ionis smnrx OR smnrx OR ionis smn rx OR isis smn</p>	35	33
#3	<p><b>Filtr TAG</b>            PubMed: ("Life Tables"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Health Status"[Mesh:NoExp] OR "Health</p>	565 505	707 064

	Kwerendy	Wynik
	<p><b>Status Indicators</b> [Mesh] OR (utility* approach*[tiab] OR health gain[tiab] OR hui[tiab] OR hui2[tiab] OR hui 2[tiab] OR hui3[tiab] OR hui 3[tiab]) OR (health measurement* scale*[tiab] OR health measurement* questionnaire*[tiab]) OR (standard gamble*[tiab] OR category* scal*[tiab] OR linear scal*[tiab] OR linear analog*[tiab] OR visual scal*[tiab] OR magnitude estmat*[tiab]) OR (time trade off*[tiab] OR rosser* classif*[tiab] OR rosser* matrix[tiab] OR rosser* distress*[tiab] OR hrqol[tiab]) OR (index of wellbeing[tiab] OR quality of wellbeing[tiab] OR qwb[tiab]) OR (rating scale*[tiab] OR multiattribute* health ind*[tiab] OR multi attribute* health ind*[tiab]) OR (health utilit* index[tiab] OR health utilit* indices[tiab]) OR (multiattribute* theor*[tiab] OR multi attribute* theor*[tiab] OR multiattribute* analys*[tiab] OR multi attribute* analys*[tiab]) OR (health utilit* scale*[tiab] OR classification of illness state*[tiab] OR 15d[tiab] OR 15 d[tiab] OR 15 dimension[tiab]) OR (health state* utilit*[tiab] OR 12d[tiab] OR 12 d[tiab] OR 12 dimension[tiab]) OR (well year*[tiab]) OR (qol[tiab] OR 5d[tiab] OR 5-d[tiab] OR 5 dimension[tiab] OR quality of life[tiab] OR eq-5d[tiab] OR eq5d[tiab] OR eq 5d[tiab] OR euroqol[tiab]) OR (qaly[tiab] OR qaly[tiab] OR qualys[tiab] OR qalys[tiab] OR quality adjusted life year*[tiab]) OR (life year* gain*[tiab]) OR (willingness to pay[tiab]) OR (hye[tiab] OR hyes[tiab] OR health* year* equivalent*[tiab]) OR (person trade off*[tiab] OR person tradeoff*[tiab] OR time tradeoff*[tiab] OR time trade off*[tiab]) OR (theory utilit*[tiab] OR (life table*[tiab]) OR (health state*[tiab]) OR (sf36[tiab] OR sf 36[tiab]) OR (short form 36[tiab] OR shortform 36[tiab] OR sf thirtysix[tiab] OR sf thirty six[tiab] OR shortform thirtysix[tiab] OR shortform thirty six[tiab] OR short form thirtysix[tiab] OR short form thirty six[tiab]) OR (6d[tiab] OR 6-d[tiab] OR 6 dimension[tiab])) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt] OR comment[pt]) NOT (animals[mesh:noexp] NOT (animals[mesh:noexp] AND humans[mesh]))</p> <p>EMBASE: ('life table'/exp OR 'quality of life'/exp OR 'health status'/de OR 'health status indicator'/exp OR ('utilit\$ approach\$' or 'health gain' or hui or 'hui2' or 'hui 2' or hui3 or 'hui 3'):ab,ti OR ('health measurement\$ scale\$' or 'health measurement\$ questionnaire\$'):ab,ti OR ('standard gamble\$' or 'categor\$ scal\$' or 'linear scal\$' or 'linear analog\$' or 'visual scal\$' or 'magnitude estmat\$'):ti,ab OR ('time trade off\$' or 'rosser\$ classif\$' or 'rosser\$ matrix' or 'rosser\$ distress\$' or hrqol):ab,ti OR ('index of wellbeing' or 'quality of wellbeing' or qwb):ab,ti OR ('rating scale\$' or 'multiattribute\$ health ind\$' or 'multi attribute\$ health ind\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ index' OR 'health utilit\$ indices'):ab,ti OR ('multiattribute\$ theor\$' or 'multi attribute\$ theor\$' or 'multiattribute\$ analys\$' or 'multi attribute\$ analys\$'):ab,ti OR ('health utilit\$ scale\$' or 'classification of illness state\$' or 15d or '15 d' or '15 dimension'):ab,ti OR ('health state\$ utilit\$' or 12d or '12 d' or '12 dimension'):ab,ti OR 'well year\$':ab,ti OR ('multiattribute\$ utilit\$' or 'multi attribute\$ utilit\$'):ab,ti OR 'health utilit\$ scale\$':ab,ti OR (qol or 5d or '5-d' or '5 dimension' or 'quality of life' or 'eq-5d' or 'eq5d' or 'eq 5d' or euroqol):ab,ti OR (qaly or qaly or qualys or qalys or 'quality adjusted life year\$'):ab,ti OR 'life year\$ gain\$':ab,ti OR 'willingness to pay':ab,ti OR (hye or hyes or 'health\$ year\$ equivalent\$'):ab,ti OR ('person trade off\$' or 'person tradeoff\$' or 'time tradeoff\$' or 'time trade off\$'):ab,ti OR 'theory utilit\$':ab,ti OR 'life table\$':ab,ti OR 'health state\$':ab,ti OR (sf36 or 'sf 36'):ab,ti OR ('short form 36' or 'shortform 36' or 'sf thirtysix' or 'sf thirty six' or 'shortform thirtysix' or 'shortform thirty six' or 'short form thirtysix' or 'short form thirty</p>	

	Kwerendy	Wynik	
	<i>six</i> ):ab,ti OR (6d or '6-d' or '6 dimension'):ab,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR 'historical article':it OR comment:it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'/exp))		
#4	<b>Wynik przeszukania z limitem dla embase.com</b> PubMed: #3 AND (#1 OR #2) EMBASE: #3 AND (#1 OR #2) AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	247	31
	<b>Suma rekordów</b>	278	
	<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>	275	
	<b>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/ albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:</b>	0	
	<b>Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska): ZANIK MIĘŚNI RDZENIOWY + JAKOŚĆ ŻYCIA</b>	0	
	<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>	275	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>	275	
	<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>	2	
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie**:</b>	2	
	<b>wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):</b>	0	
	<b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/ albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):</b>	2 (PubMed id 27074445, 25301022: SF-36)	
	<b>z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):</b>	1 (PubMed id 25301022: nie tylko SMA)	
	<b>inne:</b>	0	
	<b>Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>	0 (0)	

\* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; \*\* tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



**Rysunek 13. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).**

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opublikowanych badań raportujących wagi użyteczności pacjentów z analizowanej populacji. Na uwagę zasługuje, że model firmy Biogen

opracowany w czerwcu 2017 roku przez RTI Health uwzględnia niepublikowane informacje dotyczące wag użyteczności. Trzy badania określające wagi użyteczności zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym:

- badanie Bastida i wsp., 2016 [70] oceniające wagi użyteczności pacjentów z SMA i ich opiekunów przy uwzględnieniu kwestionariusza EQ-5D;
- badanie winietowe jakości życia oparte na kwestionariuszu EQ-5D wśród 5 ekspertów klinicznych;
- mapowanie wyników kwestionariusza PedsQL uwzględnionego w badaniu CHERISH na indeksy EQ-5D zgodnie z algorytmem opisanym w [66].

Wyniki badania Bastida i wsp., 2016 [70] zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Wyniki badania Bastida i wsp., 2016 [70].**

	Hiszpania	Wielka Brytania	Francja	Niemcy
<b>SMA, wszystkie typy, N</b>	81	34	27	25
<b>Indeks EQ-5D, pacjenci</b>	0,158	0,167	0,116	0,532
<b>Indeks EQ-5D, opiekunowie</b>	0,485	0,845	0,814	0,463
<b>EQ-5D VAS, pacjenci</b>	54,09	75,44	69,76	59,16
<b>EQ-5D VAS, opiekunowie</b>	69,10	80,47	71,93	65,61
<b>SMA typ I, N</b>	8	7	5	11
<b>Indeks EQ-5D, pacjenci</b>	0,07	0,19	0,21	0,8
<b>Indeks EQ-5D, opiekunowie</b>	0,68	0,85	0,29	0,98
<b>EQ-5D VAS, pacjenci</b>	30,66	81,66	32,5	65,71
<b>EQ-5D VAS, opiekunowie</b>	36,00	65,00	44,00	78,66
<b>SMA typ II, N</b>	60	20	12	13
<b>Indeks EQ-5D, pacjenci</b>	-0,01	0,1	-0,01	0,36
<b>Indeks EQ-5D, opiekunowie</b>	0,47	0,88	0,59	0,65
<b>EQ-5D VAS, pacjenci</b>	53,03	73,07	64,00	75,44
<b>EQ-5D VAS, opiekunowie</b>	69,93	87,00	71,80	65,14
<b>SMA Typ III, N</b>	13	7	9	1
<b>Indeks EQ-5D, pacjenci</b>	0,66	0,54	0,27	0,26
<b>Indeks EQ-5D, opiekunowie</b>	0,48	0,63	0,29	0,91
<b>EQ-5D VAS, pacjenci</b>	63,45	81,50	59,85	47,00
<b>EQ-5D VAS, opiekunowie</b>	73,77	71,00	62,50	79,00

Zarówno eksperci kliniczni z Polski (por. rozdział 12.1.1.) jak i eksperci kliniczni konsultujący założenia modelu oryginalnego (por. rozdział 6.1.) są zgodni co do założenia, że pacjenci w stanach zdrowotnych związanych z etapami rozwoju ruchowego charakterystycznego dla typu II SMA mogą mieć jakość życia podobną do pacjentów z typem II SMA, a pacjenci osiągający etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu III SMA mogą mieć jakość życia podobną do pacjentów z typem III SMA, niezależnie od własnego fenotypu choroby. Jednakże oczekiwania, że pacjenci z typu III SMA będą mieli wyższe wagi użyteczności niż pacjenci z typem II, którzy z kolei mieliby lepsze

użyteczności niż pacjenci z typem I, nie zostały potwierdzone przez wyniki badania przeprowadzonego przez Bastida i wsp., 2016 [70] (najprawdopodobniej z powodu niskiej liczebności pacjentów i opiekunów włączonych do badania).

Mając na uwadze ograniczoną dostępność informacji oraz przedstawione powyżej niezgodności, firma Biogen przeprowadziła badanie winiet wykorzystujące przy opisie poszczególnych stanów domeny kwestionariusza EQ-5D.

Otrzymane wartości (przedstawione w tabeli poniżej) odzwierciedlały oczekiwania ekspertów klinicznych i zostały wykorzystane w ramach analizy podstawowej modelu dotyczącego pacjentów z typem I SMA.

**Tabela 9. Wyniki badania winietowego przeprowadzonego przez Biogen.**

Stan	Średnia	SD	N	SE
<b>Typ I SMA</b>				
„Worsened”	-0,260	0,15	4	0,075
„Stabilization of Baseline Function”	-0,120	0,19	5	0,085
„Improvement”	-0,170	0,19	4	0,095
„Sits without support”	-0,030	0,13	4	0,065
„Stands with assistance”	0,050	0,11	4	0,055
„Walks with assistance”	0,470	0,26	4	0,130
„Stands/Walks unaided”	0,720	0,11	4	0,055
„Loss of type II/IIIa motor function” *	-0,260	0,15	4	0,075
<b>Typ II lub III SMA</b>				
„Worsened”	-0,130	0,06	4	0,030
„Stabilization of Baseline Function”	0,040	0,10	5	0,045
„Mild Improvement”	0,070	0,08	4	0,040
„Moderate Improvement” / „Nonambulatory”	0,100	0,10	4	0,050
„Stands/Walks with assistance”	0,530	0,23	4	0,115
„Stands unaided” / „Ambulatory”	0,770	0,07	4	0,035
„Walks unaided” / „Ambulatory”	0,770	0,07	4	0,035
„Loss of type II/IIIa motor function”	-0,090	0,15	4	0,075

\* przyjęto na takim samym poziomie jak dla stanu „Worsened”

W ramach analizy podstawowej modeli ekonomicznych dla pacjentów z typem I i typem II SMA waga użyteczności opiekunów została określona na podstawie średniej wagi określonej wśród opiekunów pacjentów z Wielkiej Brytanii (uwzględniono najwyższą wartość z raportowanych) [70].



Z dostępnych informacji na temat jakości życia pacjentów z SMA, najszerzej wykorzystywanym wydaje się być kwestionariusz PedsQL. W prospektywnym wielośrodkowym badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych jakość życia została zbadana przy użyciu kwestionariusza PedsQL w kohorcie 79 pacjentów z typem II lub III SMA. Średni wiek pacjentów wynosił 11,3 lat; dzieci raportowały jakość życia (średnia = 55,4; SE = 11,3) wyższą niż ich rodzice (średnia = 47,1; SE = 11,9) [94]. Badanie Klug i in. (2016) raportowało także wyniki PedsQL wśród 189 pacjentów z SMA (typ I: n = 12, typ II: n = 73, typ III: n = 104) [67].

Wyniki mapowania PedsQL określonego w badaniu CHERISH na wagi użyteczności zostały przedstawione w tabeli poniżej i w Aneksie (rozdział 12.5.).

**Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu wyniki mapowania PedsQL z badania CHERISH na wagi użyteczności.**

Stan	Średnia	SD	N	SE
„Worsened”	0,730	0,18	131	0,013
„Stabilization of Baseline Function”	0,734	0,21	142	0,018
„Mild Improvement”	0,734	0,21	142	0,018
„Moderate Improvement” / „Nonambulatory”	0,764	0,18	154	0,014
„Stands/Walks with assistance”	0,806	0,17	67	0,021
„Stands unaided”	0,806	0,17	67	0,021
„Walks unaided” / „Ambulatory”	0,878	0,64	10	0,030
„Loss of type II/IIIa motor function”	0,774	0,18	11	0,030

Wszystkie wymienione powyżej źródła informacji zostały wykorzystane w niniejszej analizie. W ramach analizy podstawowej do oceny wag użyteczności opiekunów chorych na SMA wykorzystano informacje z badania Bastida i wsp., 2016 [70]. Przy ocenie wag użyteczności pacjentów z SMA uwzględniono: badanie winietowe w przypadku pacjentów z typem I lub III oraz wyniki mapowania PedsQL w przypadku pacjentów z typem II.

Wagi użyteczności opiekunów pacjentów uwzględniono wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

Wszystkie założenia modelu i zestawy wag użyteczności przedstawiono w arkuszach „Utility T1”, „Utility T2” i „Utility T3” modelu dołączonego do opracowania.

### **3.7. OCENA KOSZTÓW**

Celem analizy jest porównanie kosztów leczenia pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni spełniających pozostałe kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Spinraza® w połączeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej – standardowej opieki pacjentów bez podawania nusinersenu (por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych), perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) oraz perspektywy społecznej (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów:

- bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorcy;
- bezpośrednich niemedycznych istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy oraz
- pośrednich istotnych z perspektywy społecznej.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych, informacji uzyskanych od Fundacji SMA (por. rozdział 12.1.) oraz dostępnej literatury.

W ramach analizy podstawowej koszty bezpośrednie medyczne zostały określone na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1.2.) – ekspertów poproszono o wskazanie częstotliwości zużywania podstawowych zasobów medycznych wśród pacjentów różniących się fenotypem SMA. Dodatkowe informacje na temat kosztów bezpośrednich

istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy, kosztów utraconej produktywności w płatnej pracy (opiekunowie chorych rezygnujący z pracy) i kosztów opieki nieformalnej (czas krewnych lub przyjaciół przeznaczony na pomoc w opiece nad chorym) określono na podstawie przekrojowych informacji uzyskanych od przedstawicieli Fundacji SMA (por. rozdział 12.1.1.).

Szczegółowe informacje na temat respondentów badań, ich metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.1. oraz w arkuszu „Dane PL” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Dane kosztowe uwzględnione w ramach analizy podstawowej zebrano w okresie czerwiec - lipiec 2017 roku.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono także dane dotyczące kosztu opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określone w ramach badań [63] (tylko koszt opieki końca życia, Wielka Brytania, 2014 rok, waluta: GBP), [67] (całkowity koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, Niemcy, 2013 rok, waluta: EUR), [70] (całkowity koszt opieki nad pacjentami z analizowanej populacji, Europa, 2014 rok, waluta: EUR).

Przy ocenie aktualnego kosztu w PLN na podstawie w/w źródeł uwzględniono następujące informacje:

- średni kurs GBP (5,1934 PLN) i EUR (4,1852 PLN) w 2014 roku na podstawie informacji opublikowanych przez Narodowy Bank Polski [55];
- indeksy parytetów siły nabywczej w 2013 roku dla PLN i EUR (1,762045 i 0,774784) [58];
- średnie roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w sektorze zdrowia (101,8% w 2013, 100,2% w 2014, 101,9% w 2015 i 99,2% w 2016) [88].

Dane źródłowe z badań [63], [67], [70] zostały przekonwertowane do PLN i następnie przekształcone na wartości aktualne na koniec 2016 roku.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [46], [47], [49], [50], [53], [54] (lipiec 2017). Koszt leczenia szpitalnego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) określono na podstawie średniego kosztu hospitalizacji w ramach danej grupy w 2016 roku [48].

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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 późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu

refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 lipca 2017 roku [37].

Koszt wyrobów medycznych określono na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia [52].

W ramach niniejszej analizy przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania wśród ekspertów klinicznych oraz dostępnej literatury,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania wśród ekspertów klinicznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie wskazanym przez ekspertów świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Mając na uwadze ograniczone informacje na temat kosztów opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji w modelu przyjęto założenie, że niezależnie od wejściowego fenotypu choroby osiągnięcie etapów rozwoju ruchowego charakterystyczne dla danego typu SMA będzie wiązało się z generowaniem takiego samego kosztu opieki jak w przypadku pacjentów z danym typem SMA. Przykładowo założono, że jeżeli pacjent z typem I SMA osiągnie etap rozwoju ruchowego obserwowany dotychczas wyłącznie wśród pacjentów z typem II SMA, wówczas będzie generował koszty jak pacjent z typem II SMA.

Przyjęte założenie wynika z braku informacji umożliwiających osobną ocenę kosztów wśród pacjentów z danym typem SMA osiągających poszczególne etapy rozwoju ruchowego. Przyczyną braku informacji jest dotychczasowy brak osiągnięcia niektórych etapów rozwoju ruchowego przez pacjentów z typem I lub II SMA (np. zdolność samodzielnego chodzenia/stania u chorego z typem I lub odzyskanie zdolności chodzenia u chorego z łagodniejszą formą SMA), ale również niska liczebność pacjentów z

analizowanej populacji uniemożliwiająca przeprowadzenie wiarygodnej i długoterminowej oceny kosztów w praktyce klinicznej.

Tym samym w ramach wszystkich badań kosztowych przeprowadzonych w warunkach polskich powielono w/w założenie umożliwiając przeprowadzenie wiarygodnej adaptacji modelu do warunków polskich.

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym dołączonym do niniejszego opracowania (m.in. arkusze: „PL data”, „Country Specific Sheet T1”, „Country Specific Sheet T2” i „Country Specific Sheet T3”).

Założenia dotyczące kosztów dostępne są z poziomu modelu dołączonego do opracowania w arkuszach „Cost T1”, „Cost T2” i „Cost T3”.

### **3.7.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU**

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z SMA w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy, płatnika publicznego i/albo społecznej.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Kategorie kosztów bezpośrednich niemedywnych i kosztów pośrednich uwzględniono wyłącznie w ramach analizy z perspektywy społecznej.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie nusinersenu i procedury umożliwiającej jego podawanie;
- finansowanie wyrobów medycznych;
- finansowanie fizjoterapii i rehabilitacji;
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne);
- finansowanie świadczeń kontraktowanych odrębnie (np. domowe żywienie);
- świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt prywatnych konsultacji z lekarzem specjalistą, prywatnych zabiegów fizjoterapeutycznych lub rehabilitacyjnych, koszt przystosowania mieszkań i samochodu, koszt transportu pacjenta do ośrodka oraz koszty niemedyczne wynikające z potrzeb chorego.

Z perspektywy społecznej zidentyfikowano dodatkowo koszt utraconej produktywności wynikający z SMA.

Wycenę jednostki rozliczeniowej świadczeń z analizowanych zakresów (np. punkt w Ambulatoryjnej Opiece Specjalistycznej, AOS w zakresie neurologii) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami w 2017 roku [45]. W obliczeniach uwzględniono dane od 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego charakteryzujących się najwyższym kontraktem z NFZ w danym zakresie (por. część 4. arkusza „PL data” modelu dołączonego do opracowania).

Dysponując w/w danymi określono średnią cenę jednostki rozliczeniowej ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa świadczeniodawców o najwyższych kontraktach z NFZ, określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].**

Jednostka rozliczeniowa	Koszt jednostki z perspektywy płatnika publicznego
<b>Punkt w lecznictwie szpitalnym (JGP)</b>	Nie dotyczy – uwzględniono dane z [48]
<b>Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie / świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie (14.2141.026.04)</b>	164,79 PLN/dzień
<b>AOS świadczenia w zakresie neurologii</b>	8,98 PLN/pkt
<b>Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/ oddziale dziennym</b>	1,05 PLN/pkt
<b>Rehabilitacja neurologiczna</b>	1,07 PLN/pkt
<b>Świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej</b>	26,17 PLN/dzień
<b>Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie</b>	164,71 PLN/dzień
<b>Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych</b>	10,96 PLN/pkt
<b>Fizjoterapia domowa</b>	0,96 PLN/pkt

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszu „PL data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

**Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.**

Świadczenie / jednostka	Punkty	Kwota	Perspektywa / uwagi
<b>A30 - Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni, 5.51.01.0001030</b>	-	6 727,07 PLN	NFZ / średni ważony koszt w 2016 roku [48]
<b>A86 - Choroby neuronu ruchowego, 5.51.01.0001086</b>	-		
<b>H51 - Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa, 5.51.01.0008051</b>	-	17 008,00 PLN	NFZ / zabieg chirurgiczny skoliozy – średni ważony koszt w 2016 roku [48]
<b>H52 - Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów, 5.51.01.0008052</b>	-		
<b>H53 - Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów, 5.51.01.0008053</b>	-		
<b>Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie / świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie (14.2141.026.04)</b>	-	164,71 PLN	NFZ / za dzień [50]
<b>Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych, 11.0000.048.02 - 5.10.00.0000050, żywienie dojelitowe w warunkach domowych</b>	8	87,68 PLN	NFZ / za dzień [49]
<b>Żywnienie pozajelitowe w warunkach domowych, 11.0000.047.02 - 5.10.00.0000008, żywienie pozajelitowe dzieci w warunkach domowych</b>	35	383,60 PLN	NFZ / za dzień [49]
<b>F04 - Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego, 5.51.01.0006004; F07 - Choroby przełyku, 5.51.01.0006007</b>		1 835,19 PLN	NFZ / zabieg leczenia refluksu – średni ważony koszt w 2016 roku [48]
<b>W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, 5.30.00.0000011</b>	3,5	31,43 PLN	NFZ / [46]
<b>Rehabilitacja dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego w ośrodku/oddziale dziennym, 5.11.02.9000045 – osobodzień</b>	70	73,50 PLN	NFZ / za dzień [54]
<b>Fizjoterapia domowa (05.1310.209.02): porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych, 5.11.00.0000002</b>	36	34,56 PLN	NFZ / za wizytę [54]
<b>Fizjoterapia domowa (05.1310.209.02): wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych, 5.11.00.0000004</b>	18	17,28 PLN	NFZ / za wizytę [54]
<b>Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu - kategoria I,</b>	200	13 482,00 PLN	NFZ / za leczenie [53]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich



Świadczenie / jednostka	Punkty	Kwota	Perspektywa / uwagi
<b>5.11.02.9100032</b>			
<b>Orteza</b>	-	700,00 PLN	NFZ / na poziomie limitu finansowania [52]
<b>Pionizator</b>	-	2 000,00 PLN	
<b>Wózek inwalidzki</b>	-	600,00 PLN	
<b>Godzina utraconej produktywności w płatnej pracy</b>	-	14,85 PLN	Spółeczna / PKB na pracownika w 2016, z uwzględnieniem produkcji krańcowej i okresu frykcyjnego [82]
<b>Utracona produktywność w opiece nieformalnej (jeden dzień)</b>	-	26,17 PLN	Spółeczna / na poziomie wyceny świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej – osobodzień, 14.2142.026.04 [50]
<b>Osobodzień domowej fizjoterapii</b>	-	100,00 PLN	Świadczeniobiorca / przegląd zasobów internetowych
<b>Koszt prywatnej konsultacji lekarskiej</b>	-	150,00 PLN	Świadczeniobiorca / przegląd zasobów internetowych

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

### 3.7.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM NUSINERSENU

#### 3.7.2.1. KOSZT PRODUKTU SPINRAZA®

Zgodnie z wnioskowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w ramach programu lekowego (por. rozdział 2.1).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędową cenę leku i limit refundacji dla ocenianego produktu (por. tabela poniżej).

**Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Spinraza®.**

Kategoria	Wartość (PLN)
<b>Sugerowana cena zbytu netto</b>	██████████
<b>Urzędowa cena zbytu*</b>	██████████
<b>Cena hurtowa brutto**</b>	██████████

\* cena zbytu netto powiększona o podatek VAT równy 8%; \*\* również limit finansowania, zgodnie z uwzględnionym sposobem refundacji (por. rozdział 2.1), a także przy uwzględnieniu art. 15. ust. 11. ustawy o refundacji [30].

Koszt 1 opakowania Spinraza® z perspektywy płatnika publicznego ustalono na poziomie ██████████ PLN. W opracowaniu uwzględniono również proponowane porozumienie podziału ryzyka (ang. *Risk*



*Sharing Scheme*; RSS) zapewniające sprzedaż wnioskowanej technologii po cenie nieprzekraczającej

### 3.7.2.2. KOSZT ŚWIADCZEŃ ZWIĄZANYCH Z PODANIEM LEKU

Nusinersen podawany jest w formie wlewu dooponowego przez nakłucie lędźwiowe i może wymagać sedacji [87]. Z uwagi na brak aktualnie leków podawanych tą drogą w programach lekowych, w ramach panelu zapytano ekspertów klinicznych jaka powinna być wycena świadczenia obejmującego podawanie wnioskowanej technologii pacjentom (por. informacje przedstawione w rozdziale 12.1.2. i arkuszu „PL data” modelu dołączonego do opracowania). Eksperti wskazali, że średni koszt takiego świadczenia powinien wynieść około 866,67 PLN (zakres: 500 – 1400), przy wymaganej hospitalizacji u każdego pacjenta.

Średnią wartość wskazaną przez ekspertów uwzględniono w ramach analizy podstawowej, przyjmując dodatkowo w/w koszt jako koszt za jeden dzień pobytu pacjenta w szpitalu związanego z podaniem nusinersenu. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono skrajne wartości wyceny tego świadczenia oraz scenariusze zakładające 2- lub 3-dniowy pobyt pacjenta w szpitalu.

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii obejmuje pacjentów z SMA, którzy ze względu na swój stan poddawani są zintensyfikowanemu leczeniu zarówno w warunkach ambulatoryjnych jak i szpitalnych. Pacjenci ci, najrzadziej co 3 miesiące poddawani są szczegółowym badaniem diagnostycznym, często w warunkach szpitalnych.

Tak więc, z wysokim prawdopodobieństwem podawanie pacjentowi leku Spinraza® odbywać się będzie obok rutynowych pobytów w szpitalu lub przy okazji wizyt w ambulatoryjnych poradniach przyszpitalnych – założono, że podawanie nusinersenu nie będzie generować dodatkowych kosztów związanych z transportem chorego do szpitala lub dodatkowych kosztów pośrednich.

Projekt proponowanego programu lekowego uwzględnia standardowe badania diagnostyczne wykonywane obecnie wśród pacjentów z analizowanej populacji. Nawet w przypadku ustalenia rocznego ryczałtu za diagnostykę, realizacja proponowanego programu lekowego nie będzie związana z dodatkowym kosztem dla płatnika publicznego – obserwowana będzie tylko alokacja zasobów finansowych z aktualnego sposobu rozliczania (np. w ramach JGP, AOS, czy pobytu w szpitalu) do rozliczania w ramach świadczeń związanych z programem lekowym.

Uznano, że w/w kategorii kosztu (transportu, utraconej produktywności, świadczeń diagnostycznych) zostały już uwzględnione w ramach wyceny świadczenia podawania nusinersenu i/lub kosztu opieki standardowej opisanego w kolejnym rozdziale.

### **3.7.3. KOSZT OPIEKI STANDARDOWEJ**

W ramach analizy podstawowej koszt standardowej opieki nad pacjentami z analizowanej populacji został określony na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.1.2.). Dodatkowe informacje na temat kosztów bezpośrednich istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy, kosztów utraconej produktywności w płatnej pracy (opiekunowie chorych rezygnujący z pracy) i kosztów opieki nieformalnej (czas krewnych lub przyjaciół przeznaczony na pomoc w opiece nad chorym) określono na podstawie przekrojowych informacji uzyskanych od przedstawicieli Fundacji SMA (por. rozdział 12.1.1.).

Do uzyskanych na podstawie w/w źródeł częstotliwości zużywania poszczególnych świadczeń wśród pacjentów z różnym typem SMA przypisano koszt z uwzględnieniem kosztów jednostkowych przedstawionych w Tabeli 12. Szczegółowe kalkulacje kosztu przedstawiono w arkuszu „PL data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztu jednostkowego utraty produktywności w obliczeniach uwzględniono okres frykcyjny na poziomie 3 miesięcy, współczynnik wartości krańcowej oraz Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego pracującego [1].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez Ministerstwo Finansów, PKB w 2016 roku wyniosło 1851,2 mld PLN, a przeciętna liczba osób zatrudnionych w tym okresie wyniosła 10 050 tys. osób. Uwzględniając dodatkowo korektę produkcji krańcowej (0,65) i okres frykcyjny (3/12) określono, że utrata produktywności wynosi 14,85 PLN za godzinę pracy (przy uwzględnieniu 2016 godzin pracy w 2016 roku) [82].

W opracowaniu nie uwzględniono dynamiki zmian w/w wartości w horyzoncie analizy, co należy traktować jako podejście konserwatywne, gdyż opierając się na prognozach przedstawionych w [82] można ocenić, że koszt utraconej produktywności w przyszłości wzrośnie.

Koszt opieki nieformalnej ustalono na poziomie wyceny świadczenia w pielęgniarstwie w opiece długoterminowej domowej (14.2142.026.04 [50]), tj. 26,17 PLN za dzień.

Wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Roczne koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – dane od ekspertów i Fundacji SMA. Wartości w PLN.**

	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA
<b>Wentylacja mechaniczna</b>	51 136,28	19 552,11	12 032,07
<b>Hospitalizacje (diagnostyka, infekcje)</b>	28 830,31	12 108,73	6054,37
<b>Porady neurologiczne</b>	83,81	72,29	56,57
<b>Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych</b>	27 221,35	3202,51	106,75
<b>Żywnienie pozajelitowe w warunkach domowych</b>	1401,10	0,00	0,00
<b>Zabieg refluksu</b>	284 879,53	33 515,24	1117,17
<b>Rehabilitacja w ośrodku dziennym</b>	311,15	2579,85	1146,60
<b>Rehabilitacja w domu</b>	1156,77	491,25	69,98
<b>Rehabilitacja stacjonarna</b>	674,10	11 459,70	6066,90
<b>Wyroby medyczne</b>	1200,00	1915,50	185,00
<b>Transport</b>	1000,00	1000,00	1000,00
<b>Opieka nieformalna</b>	1365,51	1638,62	1911,72
<b>Bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca</b>	19 204,17	11 387,50	3742,50
<b>Utrata produktywności</b>	31 558,53	31 200,39	12 253,60
<b>Pozostałe koszty bezpośrednie niemedyczne</b>	10 000,00	8000,00	6000,00

W ramach analizy podstawowej koszt prywatnych konsultacji lekarskich i zabiegów fizjoterapeutycznych określono na podstawie wyników panelu ekspertów klinicznych; w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dane uzyskane od Fundacji SMA.

Odsetek pacjentów wentylowanych mechanicznie i odsetek pacjentów żywionych dojelitowo w ramach analizy podstawowej został określony na podstawie wyników panelu ekspertów.

Bezpośrednie dane wejściowe przypisane pacjentom z grupy komparatora (standardowa opieka bez nusinersenu) zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Roczny koszt opieki w grupie komparatora.**

Kategoria, perspektywa	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA
<b>Koszt wentylacji i hospitalizacji, NFZ</b>	79 966,59	31 660,84	18 086,43
<b>Koszt konsultacji i żywienia, NFZ</b>	313 585,79	36 790,04	1280,50
<b>Koszt rehabilitacji i wyrobów medycznych, NFZ</b>	3342,02	16 446,30	7468,48
<b>Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca</b>	19 204,17	11 387,50	3742,50
<b>Koszt transportu</b>	1000,00	1000,00	1000,00
<b>Koszt opieki nieformalnej</b>	1365,51	1638,62	1911,72
<b>Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobiorca</b>	10 000,00	8000,00	6000,00
<b>Koszt utraconej produktywności</b>	31 558,53	31 200,39	12 253,60

Zgodnie z założeniami modelu wśród pacjentów stosujących nusinersen uwzględniono raportowaną w badaniu ENDEAR redukcję ryzyka konieczności wentylowania pacjenta oraz jego hospitalizacji.

Odsetek pacjentów poddawanych wentylacji został zredukowany przez czynnik 0,66 (95% CI: 0,32 – 1,37); średnia liczba hospitalizacji w przeliczeniu na osoborok została zredukowana przez czynnik 0,76 (95% CI: 0,55 – 1,05). Dolne i górne granice przedziału ufności tych parametrów uwzględniono w analizie wrażliwości.

Otrzymane wypadkowe koszty opieki wśród pacjentów stosujących nusinersen zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Roczny koszt opieki w grupie nusinersenu.**

Kategoria, perspektywa	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA
<b>Koszt wentylacji i hospitalizacji, NFZ</b>	<b>55 632,15</b>	<b>22 094,92</b>	<b>12 536,43</b>
<b>Koszt konsultacji i żywienia, NFZ</b>	313 585,79	36 790,04	1280,50
<b>Koszt rehabilitacji i wyrobów medycznych, NFZ</b>	3342,02	16 446,30	7468,48
<b>Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca</b>	19 204,17	11 387,50	3742,50
<b>Koszt transportu</b>	1000,00	1000,00	1000,00
<b>Koszt opieki nieformalnej</b>	1365,51	1638,62	1911,72
<b>Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobiorca</b>	10 000,00	8000,00	6000,00
<b>Koszt utraconej produktywności</b>	31 558,53	31 200,39	12 253,60

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła informacji na temat kosztu opieki – wyniki badań [67] i [70] przekonwertowane do PLN, przy cenach z 2016 roku.

W analizie wrażliwości dla wszystkich typów SMA testowano również scenariusz uwzględniający wyłącznie koszty najważniejszych zdarzeń klinicznych (por. rozdział 3.5.1.). W ramach tego wariantu koszt zdarzeń określono na podstawie informacji przedstawionych w Tabeli 12. opracowania, a odsetek pacjentów, u których występują te zdarzenia określono na podstawie wyników badania Bladen i wsp. dotyczących pacjentów z SMA z Polski [59].

### **3.8. DYSKONTOWANIE**

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3].

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

### 3.9. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

W przypadku braku informacji na temat zakresu zmienności wartości uwzględnionej w analizie podstawowej przyjmowano błąd standardowy na poziomie 10% wartości danego parametru oraz wynikający z tego założenie zakres zmienności testowany w ramach deterministycznej analizy wrażliwości na poziomie  $\pm 19,6\%$ .

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w poniżej i modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze z nazwą rozpoczynającą się na „DSA”). W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zdefiniowano w tabelach poniżej.

**Tabela 17. Scenariusze analizy wrażliwości.**

Scenariusz	Parametr / opis scenariusz	Wartość parametru
<b>Typ I SMA</b>		
<b>DSA 01</b>	Wejściowy wiek pacjenta, w miesiącach	LCI
<b>DSA 02</b>		UCI
<b>DSA 03</b>	Odsetek kobiet	LCI
<b>DSA 04</b>		UCI
<b>DSA 05</b>	Stopy dyskontowe = 0%	
<b>DSA 06</b>	Horyzont czasowy	Okres badania klinicznego
<b>DSA 07</b>		Maksymalny
<b>DSA 08</b>	Pominięcie kosztów bezpośrednich niemedycznych i pośrednich	
<b>DSA 09</b>	Definicja odpowiedzi na podstawie kwestionariusza	HINE
<b>DSA 10</b>		HINE lub CHOP INTEND
<b>DSA 11</b>	Model przeżycia całkowitego w okresie badania klinicznego	<i>Gompertz</i>
<b>DSA 12</b>		<i>Log-Normal</i>

Scenariusz	Parametr / opis scenariusz	Wartość parametru
DSA 13		<i>Kaplan-Meier</i>
DSA 14		Flexible spline-based Weibull (2 knots)
DSA 15	Pominięcie adiustacji względem śmiertelności osób z populacji generalnej	
DSA 16	Źródło danych na temat przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	Brak (ekstrapolacja modeli dopasowanych do wyników badania klinicznego)
DSA 17		<i>Gregoretti (2013): No respiratory support</i>
DSA 18		<i>Gregoretti (2013): Invasive ventilation</i>
DSA 19		<i>Gregoretti (2013): Non-invasive respiratory aid</i>
DSA 20		<i>Weighted Gregoretti (2013)</i>
DSA 21	Model przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu badania klinicznego	<i>Flexible spline-based Weibull (3 knots)</i>
DSA 22		<i>Generalised Gamma</i>
DSA 23	Stany zdrowia z których pacjent kończy leczenie nusinersenem	<i>Worsened and Stabilization of Baseline Function (II)</i>
DSA 24		<i>I, II, and loss of type II/III motor milestones</i>
DSA 25	Miesiąc dyskontynuacji leczenia	min
DSA 26		max
DSA 27	Odsetek pacjentów, u których przeprowadzane są zabiegi chirurgiczne	1%
DSA 28		5%
DSA 29	Wiek przeprowadzenia operacji skoliozy wśród pacjentów nieambulatoryjnych	Taki sam w obydwu grupach
DSA 30		Skrajny scenariusz: min
DSA 31		Skrajny scenariusz: max
DSA 32	Wiek przeprowadzenia operacji skoliozy wśród pacjentów ambulatoryjnych	Skrajny scenariusz: min
DSA 33		Skrajny scenariusz: max
DSA 34	Dodatkowy efekt nusinersenu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	<i>Apply In-Trial HR Indefinitely</i>
DSA 35		<i>Apply HR = 1.00 After Trial Follow-Up</i>
DSA 36	HR dla przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	LCI
DSA 37		UCI
DSA 38	HR dla przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego – dane z grup badania klinicznego ENDEAR	<i>Age at symptom onset ≤ 12 weeks of age</i>
DSA 39		<i>Age at symptom onset &gt; 12 weeks of age</i>
DSA 40		<i>Disease duration ≤ 12 weeks</i>
DSA 41		<i>Disease duration &gt; 12 weeks</i>
DSA 42	Okres, w którym zanika dodatkowy efekt kliniczny nusinersenu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	-100%
DSA 43		+100%
DSA 44	Pominięcie założenia dotyczącego zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów osiągających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla łagodniejszych form SMA	
DSA 45	Stopień zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów osiągających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla łagodniejszych form SMA	Średnia z panelu ekspertów
DSA 46		0 (brak)
DSA 47		1
DSA 48	Scenariusz progresji pacjentów po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	Brak progresji – utrzymanie stanów takich jak pod koniec okresu badania
DSA 49	Miesięczna zmiana wartości CHOP INTEND w grupach	Skrajny scenariusz: min
DSA 50		Skrajny scenariusz: max
DSA 51	Źródło dotyczące zmiany wartości CHOP INTEND w grupie komparatora	Finkel et al., 2014

Scenariusz	Parametr / opis scenariusz	Wartość parametru
<b>DSA 52</b>	Pominięcie koszty niewykorzystanej części fiołki	
<b>DSA 53</b>	Długość pobytu pacjenta w szpitalu w związku z podaniem nusinersenu	2 dni
<b>DSA 54</b>		3 dni
<b>DSA 55</b>	Koszt podawania nusinersenu	min
<b>DSA 56</b>		max
<b>DSA 57</b>	Scenariusz oceny kosztu	Tylko najważniejsze zdarzenia kliniczne
<b>DSA 58</b>	Źródło danych na temat kosztu opieki standardowej	Klug et al., 2016
<b>DSA 59</b>		Bastida 2016
<b>DSA 60</b>	Przyjęcie takiego samego kosztu dla wszystkich etapów rozwoju ruchowego	
<b>DSA 61</b>	Iloraz ryzyka konieczności wentylowania pacjenta po zastosowaniu nusinersenu	LCI
<b>DSA 62</b>		UCI
<b>DSA 63</b>	Iloraz ryzyka konieczności hospitalizacji pacjenta po zastosowaniu nusinersenu	LCI
<b>DSA 64</b>		UCI
<b>DSA 65</b>	Wszystkie parametry dotyczące kosztów	LCI
<b>DSA 66</b>		UCI
<b>DSA 67</b>	Koszt prywatnych konsultacji lekarskich i fizjoterapii na podstawie informacji z Fundacji SMA	
<b>DSA 68</b>	Koszt przypisane stanowi „Loss of type II/IIIa motor function”	Koszty dla typu II SMA
<b>DSA 69</b>		Koszty dla typu III SMA
<b>DSA 70</b>	Uwzględnienie kosztu końca życia	
<b>DSA 71</b>	Zestawy wag użyteczności	<i>Bastida 2016 - Health utility index measure for all SMA types in the UK*</i>
<b>DSA 72</b>		<i>Bastida 2016 - Health utility index measure for each type of SMA in the UK</i>
<b>DSA 73</b>		<i>Bastida 2016 - EQ-5D visual analogue scale for each type of SMA in the UK</i>
<b>DSA 74</b>	Wagi użyteczności przypisane pacjentom	LCI
<b>DSA 75</b>		UCI
<b>DSA 76</b>	Waga użyteczności stanu „Stands/Walks unaided”	LCI
<b>DSA 77</b>		UCI
<b>DSA 78</b>	Waga użyteczności stanu „Worsened”	LCI
<b>DSA 79</b>		UCI
<b>DSA 80</b>	Wagi użyteczności przypisane opiekunom	LCI
<b>DSA 81</b>		UCI
<b>DSA 82</b>	Względny hazard zgonu dla pacjentów z SMA względem populacji generalnej (od 20. roku życia)	min
<b>DSA 83</b>		max
<b>Typ II SMA</b>		
<b>DSA 01</b>	Wejściowy wiek pacjenta, w miesiącach	LCI
<b>DSA 02</b>		UCI
<b>DSA 03</b>	Odsetek kobiet	LCI
<b>DSA 04</b>		UCI
<b>DSA 05</b>	Stopy dyskontowe = 0%	
<b>DSA 06</b>	Horyzont czasowy	Okres badania klinicznego
<b>DSA 07</b>		Maksymalny
<b>DSA 08</b>	Pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyycznych i pośrednich	
<b>DSA 09</b>	Modele parametryczne przeżycia	Gompertz
<b>DSA 10</b>		Weibull

Scenariusz	Parametr / opis scenariusz	Wartość parametru
<b>DSA 11</b>	Pominięcie adiustacji względem śmiertelności osób z populacji generalnej	
<b>DSA 12</b>	Stany z których pacjent kończy leczenie nusinersenem	Worsened and Stabilization of Baseline Function (II)
<b>DSA 13</b>		I, II, and loss of type II/III motor milestones
<b>DSA 14</b>	Miesiąc po których pacjent kończy leczenie nusinersenem	min
<b>DSA 15</b>		max
<b>DSA 16</b>	Odsetek pacjentów z operacją skoliozy	min
<b>DSA 17</b>		max
<b>DSA 18</b>	Wiek przeprowadzenia operacji skoliozy wśród pacjentów nieambulatoryjnych	Taki sam w obydwu grupach
<b>DSA 19</b>		Skrajny scenariusz: min
<b>DSA 20</b>		Skrajny scenariusz: max
<b>DSA 21</b>	Wiek przeprowadzenia operacji skoliozy wśród pacjentów ambulatoryjnych	Skrajny scenariusz: min
<b>DSA 22</b>		Skrajny scenariusz: max
<b>DSA 23</b>	Względny hazard przeżycia całkowitego	LCI
<b>DSA 24</b>		UCI
<b>DSA 25</b>	Pominięcie założenia dotyczącego zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów osiągniętych etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla łagodniejszych form SMA	
<b>DSA 26</b>	Stopień zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów osiągniętych etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla łagodniejszych form SMA	Panel ekspertów
<b>DSA 27</b>		0
<b>DSA 28</b>		1
<b>DSA 29</b>	Scenariusz progresji pacjentów po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	Brak progresji – utrzymanie stanów takich jak pod koniec okresu badania
<b>DSA 30</b>	Miesięczna zmiana HFMSE w obydwu grupach	Skrajny scenariusz: min
<b>DSA 31</b>		Skrajny scenariusz: max
<b>DSA 32</b>	Źródło danych na temat miesięcznej zmiany HFMSE w grupie komparatora	Kaufmann et al., 2012
<b>DSA 33</b>	Pominięcie kosztu niewykorzystanej części fiołki	
<b>DSA 34</b>	Długość pobytu pacjenta w szpitalu związanego z podaniem nusinersenu	2 dni
<b>DSA 35</b>		3 dni
<b>DSA 36</b>	Koszt podawania nusinersenu	min
<b>DSA 37</b>		max
<b>DSA 38</b>	Scenariusz oceny kosztów	Tylko największe zdarzenia kliniczne
<b>DSA 39</b>	Źródło danych na temat kosztu opieki standardowej	Klug et al., 2016
<b>DSA 40</b>		Bastida 2016
<b>DSA 41</b>	Taki sam koszt niezależnie od osiągniętych etapów rozwoju ruchowego	
<b>DSA 42</b>	Iloraz ryzyka konieczności wentylowania pacjenta po zastosowaniu nusinersenu	Brak wpływu; 1,0
<b>DSA 43</b>		LCI
<b>DSA 44</b>		UCI
<b>DSA 45</b>	Iloraz ryzyka konieczności hospitalizacji pacjenta po zastosowaniu nusinersenu	Brak wpływu; 1,0
<b>DSA 46</b>		LCI
<b>DSA 47</b>		UCI
<b>DSA 48</b>	Wszystkie parametry dotyczące kosztu	LCI
<b>DSA 49</b>		UCI
<b>DSA 50</b>	Koszt prywatnych konsultacji lekarskich i fizjoterapii na podstawie informacji z Fundacji SMA	
<b>DSA 51</b>	Koszt stanu „Loss of type II/IIIa motor function”	Koszt dla typu III SMA
<b>DSA 52</b>	Uwzględnienie kosztu końca życia	



Scenariusz	Parametr / opis scenariusz	Wartość parametru
DSA 53	Zestawy wag użyteczności	<i>Bastida 2016 - Health utility index measure for all SMA types in the UK*</i>
DSA 54		<i>Bastida 2016 - Health utility index measure for each type of SMA in the UK</i>
DSA 55		<i>Bastida 2016 - EQ-5D visual analogue scale for each type of SMA in the UK</i>
DSA 56		<i>Clinical experts - EQ-5D-Y vignette study</i>
DSA 57	Wagi użyteczności pacjentów	LCI
DSA 58		UCI
DSA 59	Waga użyteczności stanu „Stands/Walks with assistance”	LCI
DSA 60		UCI
DSA 61	Waga użyteczności stanu „Worsened”	LCI
DSA 62		UCI
DSA 63	Waga użyteczności stanu „Loss of type II/IIIa motor function”	LCI
DSA 64		UCI
DSA 65	Wagi użyteczności opiekunów	LCI
DSA 66		UCI
DSA 67	Względny hazard zgonu w odniesieniu do populacji generalnej	min
DSA 68		max
<b>Typ III SMA</b>		
DSA 01	Wejściowy wiek pacjenta, w miesiącach	LCI
DSA 02		UCI
DSA 03	Odsetek kobiet	LCI
DSA 04		UCI
DSA 05	Stopy dyskontowe = 0%	
DSA 06	Horyzont czasowy	Okres badania klinicznego
DSA 07		Maksymalny
DSA 08	Pominięcie kosztów bezpośrednich niemedyycznych i pośrednich	
DSA 09	Źródło danych na temat przeżycia bez utraty zdolności chodzenia	Zerres et al. (1997)
DSA 10	Model parametryczny przeżycia bez utraty zdolności chodzenia	Log-Normal
DSA 11		Weibull
DSA 12		Gompertz
DSA 13	Miesiąc dyskontynuacji leczenia nusinersenem z wybranego stanu	min
DSA 14		max
DSA 15	Względny hazard przeżycia wolnego od utraty zdolności chodzenia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego	Dolna granica
DSA 16		Górna granica
DSA 17	Okres zanikania dodatkowego efektu nusinersenu	min
DSA 18		+100%
DSA 19	Prawdopodobieństwa przejść między stanami niezwiązanymi ze zgonem po zakończeniu okresu badania klinicznego	Dolna granica
DSA 20		Górna granica
DSA 21	Pominięcie kosztu niewykorzystanej części fiołki	
DSA 22	Długość pobytu pacjenta w szpitalu związanego z podaniem nusinersenu	2 dni
DSA 23		3 dni
DSA 24	Koszt podawania nusinersenu	min
DSA 25		max

Scenariusz	Parametr / opis scenariusz	Wartość parametru
DSA 26	Scenariusz oceny kosztów opieki	Tylko najważniejsze zdarzenia kliniczne
DSA 27	Źródło danych na temat kosztu opieki standardowej	Klug et al., 2016
DSA 28		Bastida 2016
DSA 29	Taki sam koszt niezależnie od osiągniętych etapów rozwoju ruchowego	
DSA 30	Iloraz ryzyka konieczności wentylowania pacjenta po zastosowaniu nusinersenu	Brak wpływu, 1,0
DSA 31		LCI
DSA 32		UCI
DSA 33	Iloraz ryzyka konieczności hospitalizacji pacjenta po zastosowaniu nusinersenu	Brak wpływu, 1,0
DSA 34		LCI
DSA 35		UCI
DSA 36	Wszystkie parametry dotyczące kosztów	LCI
DSA 37		UCI
DSA 38	Koszt prywatnych konsultacji lekarskich i fizjoterapii na podstawie informacji z Fundacji SMA	
DSA 39	Uwzględnienie kosztu końca życia	
DSA 40	Zestawy wag użyteczności	<i>Bastida et al. (2016) - health utility index measure for each type SMA in the UK</i>
DSA 41		<i>Bastida et al. (2016) - EQ-5D visual analogue scale for each type SMA in the UK</i>
DSA 42		<i>Mapping CHERISH study - CHERISH PedsQL to EQ-5D</i>
DSA 43	Wagi użyteczności pacjentów	LCI
DSA 44		UCI
DSA 45	Waga użyteczności stanu „Ambulatory”	LCI
DSA 46		UCI
DSA 47	Wagi użyteczności opiekunów	LCI
DSA 48		UCI

### 3.10. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

**Tabela 18. Parametry i założenia analizy podstawowej.**

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
<b>Wspólne założenia modeli dla typu I, II i III SMA</b>		
<b>Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów</b>	3,5% i 5%	Wytyczne AOTMiT [1]
<b>Horyzont czasowy analizy</b>	Dożywni (typ I: 40 lat; typ II i typ III: 80 lat)	Założenie oparte na analizie dostępnych danych na temat długości życia pacjenta oraz wyników modelowania
<b>Próg opłacalności</b>	130 002 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1], ustawa o refundacji [30], obwieszczenie Prezesa GUS [36]
<b>Uwzględnione kategorie kosztów</b>	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna: bezpośrednie medyczne Perspektywa społeczna: bezpośrednie medyczne, bezpośrednie niemedyczne, pośrednie	Założenie; panel ekspertów (rozdział 12.1.2.); informacje z Fundacji SMA (rozdział 12.1.1.); analizy kosztów SMA z innych krajów [67], [70]
<b>Ocena użyteczności stanów zdrowia</b>	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna: tylko wśród pacjentów Perspektywa społeczna: wśród pacjentów i opiekunów	Założenie
<b>Dawkowanie wnioskowanej technologii</b>	4 dawki na etapie indukcji (w dniach: 0., 14., 28. i 63.); następnie podanie dawki co 4 miesiące na etapie podtrzymania	Charakterystyka produktu [87]
<b>Wysokość zużycia wnioskowanej technologii</b>	1 opakowanie na podanie (uwzględniono koszt potencjalnie niewykorzystanej części fiołki)	Założenie
<b>Koszt wnioskowanej technologii (z VAT i marżą hurtową)</b>	XXXXXXXXXX	Wniosek refundacyjny
<b>Koszt i charakter podawania wnioskowanej technologii</b>	100% w ramach hospitalizacji 1-dniowej; 866,67 PLN za dzień	Panel ekspertów (rozdział 12.1.2.)
<b>Dodatkowe koszty związane z realizacją programu lekowego lub podawaniem nusinersenu</b>	Brak (założono w koszcie podawania i/lub koszcie opieki standardowej)	Założenie (por. rozdział 3.7.2.2.)
<b>Źródła danych na temat dodatkowego efektu nusinersenu</b>	Typ I: ENDEAR; typ II: CHERISH; typ III: CS2/CS12	Model oryginalny; Analiza kliniczna [41]
<b>Modelowany przebieg choroby po zakończeniu</b>	Możliwość dalszego pogorszenia lub dalszej poprawy stanu klinicznego pacjenta	Badania kliniczne CS3A, CS2/CS12 [41];

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																																				
<b>okresów badań klinicznych uwzględnionych przy ocenie dodatkowe efektu wnioskowanej technologii</b>		opublikowane badania dla naturalnego przebiegu choroby [59], [62], [63], [64], [68], [69], [90], [93], [94], [95]																																				
<b>Źródła danych na temat przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu obserwacji badań klinicznych</b>	Typ I: Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995 [68] (do 20. roku analizy); Zerres i wsp., 1997 [69] (do 53. roku analizy); typ III: nie dotyczy	Założenie modelu oryginalnego																																				
<b>Korelacja pomiędzy etapami rozwoju ruchowego wśród pacjentów z danym typem SMA a kosztem opieki standardowej</b>	Uwzględniono zmianę kosztu opieki standardowej, jeżeli pacjent osiąga etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla łagodniejszych form SMA	Panel ekspertów (rozdział 12.1.2.); eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)																																				
<b>Wpływ nusinersenu na koszt wentylacji mechanicznej i koszt hospitalizacji</b>	Redukcja kosztu odpowiednio do poziomu 0,66 i 0,76 wartości przypisanych standardowej opiece	Badanie ENDEAR [41]																																				
<b>Zależny od typu SMA roczny koszt opieki standardowej, w PLN</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategoria, perspektywa</th> <th>Typ I SMA</th> <th>Typ II SMA</th> <th>Typ III SMA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Koszt wentylacji i hospitalizacji, NFZ</td> <td>79966,59</td> <td>31660,84</td> <td>18086,43</td> </tr> <tr> <td>Koszt konsultacji i żywienia, NFZ</td> <td>313585,79</td> <td>36790,04</td> <td>1280,50</td> </tr> <tr> <td>Koszt rehabilitacji i wyrobów medycznych, NFZ</td> <td>3342,02</td> <td>16446,30</td> <td>7468,48</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca</td> <td>19204,17</td> <td>1 387,50</td> <td>3742,50</td> </tr> <tr> <td>Koszt transportu</td> <td>1000,00</td> <td>1000,00</td> <td>1000,00</td> </tr> <tr> <td>Koszt opieki nieformalnej</td> <td>1365,51</td> <td>1638,62</td> <td>1911,72</td> </tr> <tr> <td>Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobiorca</td> <td>10000,00</td> <td>8000,00</td> <td>6000,00</td> </tr> <tr> <td>Koszt utraconej produktywności</td> <td>31558,53</td> <td>31200,39</td> <td>12253,60</td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria, perspektywa	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA	Koszt wentylacji i hospitalizacji, NFZ	79966,59	31660,84	18086,43	Koszt konsultacji i żywienia, NFZ	313585,79	36790,04	1280,50	Koszt rehabilitacji i wyrobów medycznych, NFZ	3342,02	16446,30	7468,48	Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca	19204,17	1 387,50	3742,50	Koszt transportu	1000,00	1000,00	1000,00	Koszt opieki nieformalnej	1365,51	1638,62	1911,72	Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobiorca	10000,00	8000,00	6000,00	Koszt utraconej produktywności	31558,53	31200,39	12253,60	Panel ekspertów (rozdział 12.1.2.); informacje z Fundacji SMA (rozdział 12.1.1.); analizy kosztów SMA z innych krajów [67], [70]; Bladen, 2014 [59]
Kategoria, perspektywa	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA																																			
Koszt wentylacji i hospitalizacji, NFZ	79966,59	31660,84	18086,43																																			
Koszt konsultacji i żywienia, NFZ	313585,79	36790,04	1280,50																																			
Koszt rehabilitacji i wyrobów medycznych, NFZ	3342,02	16446,30	7468,48																																			
Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobiorca	19204,17	1 387,50	3742,50																																			
Koszt transportu	1000,00	1000,00	1000,00																																			
Koszt opieki nieformalnej	1365,51	1638,62	1911,72																																			
Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobiorca	10000,00	8000,00	6000,00																																			
Koszt utraconej produktywności	31558,53	31200,39	12253,60																																			
<b>Koszt opieki końca życia</b>	Nie uwzględniony	Założenie (brak istotnego wpływu – horyzont dożywności)																																				
<b>Działania niepożądane stosowania nusinersenu</b>	Nie uwzględniono wpływu na wagi użyteczności i koszty (założono uwzględnienie w koszcie podawania i/lub koszcie opieki standardowej)	Założenie, Analiza kliniczna [41]																																				
<b>Adiustacja przeżycia z uwzględnieniem ryzyka zgonu osób z populacji generalnej</b>	Uwzględniona po zakończeniu okresu, dla którego dostępne są dane przeżycia całkowitego pacjentów z SMA (typ I lub II) lub po zakończeniu okresu badania klinicznego wśród pacjentów z typem III, niecechującym się podwyższonym ryzykiem zgonu; Typ I: po 20. roku analizy z HR = 557,9; typ II: po 53. roku analizy z HR = 26,4; typ III: po 24. miesiącu analizy z HR = 1,0	Założenie; tablice trwania życia GUS [51]; Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995 [68]; Zerres i wsp., 1997 [69];																																				

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
<b>Model dla typu I</b>		
<b>Podstawowe okresy modelowania</b>	Okres obserwacji badania klinicznego do 13. miesiąca analizy; okres obserwacji dostępnych źródeł danych na temat przeżycia do 20. roku analizy okres ekstrapolacji na podstawie pozostałych informacji: po 20. roku analizy	-
<b>Definicja odpowiedzi na leczenie w okresie badania klinicznego</b>	Skala CHOP INTEND	Badanie ENDEAR [41]
<b>Skala wykorzystana przy ocenie osiągniętych etapów rozwoju ruchowego w okresie badania</b>	HINE	Badanie ENDEAR [41]
<b>Średni wiek i odsetek kobiet</b>	5,6 miesięcy / 55%	Badanie ENDEAR [41]
<b>Przeżycie całkowite w okresie badania klinicznego</b>	Model Weibull'a z elastycznymi splotami (1 węzeł) dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania ENDEAR	Badanie ENDEAR [41]
<b>Przeżycie całkowite po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego (od 13. mies. do 20. roku analizy)</b>	Model Weibull'a z elastycznymi splotami (2 węzły) dopasowany do indywidualnych danych pacjentów badania Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995 [68]	Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995 [68]
<b>HR dla zgonu: typ I SMA vs. populacja generalna</b>	557,9	Porównanie hazardów pod koniec obserwacji badania Zerres i Rudnik-Schoneborn, 1995 [68]
<b>Redukcja ryzyka zgonu w sytuacji osiągnięcia etapu rozwoju ruchowego charakterystycznego dla łagodniejszych form SMA</b>	Uwzględniona – 50% ryzyka zgonu charakterystycznego dla typu I i 50% - dla typu II z modelu dla tego typu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego (czynnik korygujący określający odsetek niższego ryzyka zgonu = 0,5)	Założenie modelu oryginalnego; panel ekspertów (rozdział 12.1.2.); eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)
<b>HR przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu obserwacji badania ENDEAR</b>	Od 0,37 do 1,0 (zanikanie dodatkowego efektu nusinersenu w okresie 50 miesięcy)	Badania ENDEAR, CS3A [41]
<b>Reguła dyskontynuacji leczenia nusinersenem po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego</b>	Ze stanu „Worsened”; po operacji skoliozy	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)
<b>Moment dyskontynuacji leczenia ze stanu „Worsened”</b>	13. mies.	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)
<b>Odsetek pacjentów dyskontynuujących leczenie nusinersenem po operacji skoliozy</b>	20%	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)
<b>Odsetek pacjentów z typem I u których przeprowadzana jest operacja skoliozy</b>	0% w obydwu grupach	Bladen i wsp., 2014 [59] (pacjenci z Polski)

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																		
<b>Wiek przeprowadzenie operacji skoliozy – pacjenci nieambulatoryjni</b>	12 lat (nusinersen) / 10 lat (opieka standardowa)	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.); Haaker i Fujak, 2013 [65]																		
<b>Wiek przeprowadzenie operacji skoliozy – pacjenci ambulatoryjni</b>	15 lat (nusinersen) / 15 lat (opieka standardowa)	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.);																		
<b>Miesięczna zmiana skali CHOP INTEND przypisana po zakończeniu okresu badania klinicznego i wykorzystana przy ocenie przejść między stanami w tym okresie</b>	+1,09 (nusinersen) / -1,58 (opieka standardowa)	Badanie ENDEAR [41]																		
<b>Progowe wartości CHOP INTEND przy ocenie prawdopodobieństw przejść między stanami</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan zdrowia</th> <th>Średnia CHOP INTEND</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Worsened”</td> <td>18,4</td> </tr> <tr> <td>„Stabilization of Baseline Function”</td> <td>25,0</td> </tr> <tr> <td>„Improvement”</td> <td>40,4</td> </tr> <tr> <td>„Able to Sit”</td> <td>51,2</td> </tr> <tr> <td>„Able to Stand”</td> <td>52,7</td> </tr> <tr> <td>„Able to Walk”</td> <td>63,0</td> </tr> </tbody> </table>	Stan zdrowia	Średnia CHOP INTEND	„Worsened”	18,4	„Stabilization of Baseline Function”	25,0	„Improvement”	40,4	„Able to Sit”	51,2	„Able to Stand”	52,7	„Able to Walk”	63,0	Badania ENDEAR, CS3A [41]				
Stan zdrowia	Średnia CHOP INTEND																			
„Worsened”	18,4																			
„Stabilization of Baseline Function”	25,0																			
„Improvement”	40,4																			
„Able to Sit”	51,2																			
„Able to Stand”	52,7																			
„Able to Walk”	63,0																			
<b>Waga użyteczności opiekunów chorych</b>	0,845 (wszystkie stany)	Założenie modelu oryginalnego; Bastida i wsp., 2016 [70]																		
<b>Waga użyteczności chorych</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Worsened”</td> <td>-0,260</td> </tr> <tr> <td>„Stabilization of Baseline Function”</td> <td>-0,120</td> </tr> <tr> <td>„Improvement”</td> <td>-0,170</td> </tr> <tr> <td>„Sits without support”</td> <td>-0,030</td> </tr> <tr> <td>„Stands with assistance”</td> <td>0,050</td> </tr> <tr> <td>„Walks with assistance”</td> <td>0,470</td> </tr> <tr> <td>„Stands/Walks unaided”</td> <td>0,720</td> </tr> <tr> <td>„Loss of type II/IIIa motor function”</td> <td>-0,260</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Użyteczność	„Worsened”	-0,260	„Stabilization of Baseline Function”	-0,120	„Improvement”	-0,170	„Sits without support”	-0,030	„Stands with assistance”	0,050	„Walks with assistance”	0,470	„Stands/Walks unaided”	0,720	„Loss of type II/IIIa motor function”	-0,260	Badanie winietowe przeprowadzone przez Biogen (EQ-5D; 5 ekspertów klinicznych)
Stan	Użyteczność																			
„Worsened”	-0,260																			
„Stabilization of Baseline Function”	-0,120																			
„Improvement”	-0,170																			
„Sits without support”	-0,030																			
„Stands with assistance”	0,050																			
„Walks with assistance”	0,470																			
„Stands/Walks unaided”	0,720																			
„Loss of type II/IIIa motor function”	-0,260																			
<b>Model dla typu II</b>																				

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło
<b>Podstawowe okresy modelowania</b>	Okres obserwacji badania klinicznego do 15. miesiąca analizy; okres obserwacji dostępnych źródeł danych na temat przeżycia do 53. roku analizy okres ekstrapolacji na podstawie pozostałych informacji: po 53. roku analizy	-
<b>Średni wiek i odsetek kobiet</b>	43,7 miesięcy / 53%	Badanie CHERISH [41]
<b>Skala wykorzystana przy ocenie osiągniętych etapów rozwoju ruchowego w okresie badania</b>	HFMSE	Badanie CHERISH [41]
<b>Progowe wartości HFMSE dla poszczególnych etapów rozwoju ruchowego (1., 50. i 99. percentyl)</b>	stanie z pomocą (4,8, 7,4 i 11,4), chodzenie z pomocą (5,9, 9,0, I 13.7), stanie bez wsparcia (6,9, 10,8 i 16,9) i samodzielne chodzenie (8.2, 12.0 i 17.6)	de Onis, 2006 [92]
<b>Przeżycie całkowite w okresie badania klinicznego</b>	100% w obydwu grupach	Badanie CHERISH [41]
<b>Przeżycie całkowite po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego (od 15. mies. do 53. roku analizy)</b>	Model Weibull'a z elastycznymi splotami (2 węzły) dopasowany do indywidualnych danych pacjentów badania Zerres i wsp., 1997 [69];	Zerres i wsp., 1997 [69];
<b>HR dla zgonu: typ II SMA vs. populacja generalna</b>	26,4	Porównanie hazardów pod koniec obserwacji badania Zerres i wsp., 1997 [69];
<b>Redukcja ryzyka zgonu w sytuacji osiągnięcia etapu rozwoju ruchowego charakterystycznego dla łagodniejszych form SMA</b>	Uwzględniona – 50% ryzyka zgonu charakterystycznego dla typu II i 50% - dla typu III z modelu dla tego typu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego (czynnik korygujący określający odsetek niższego ryzyka zgonu = 0,5)	Założenie modelu oryginalnego; panel ekspertów (rozdział 12.1.2.); eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)
<b>Reguła dyskontynuacji leczenia nusinersenem po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego</b>	Ze stanu „Worsened”; po operacji skoliozy	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)
<b>Moment dyskontynuacji leczenia ze stanu „Worsened”</b>	15. mies.	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)
<b>Odsetek pacjentów dyskontynuujących leczenie nusinersenem po operacji skoliozy</b>	20%	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)
<b>Odsetek pacjentów z typem I u których przeprowadzana jest operacja skoliozy</b>	6,4% w obydwu grupach	Bladen i wsp., 2014 [59] (pacjenci z Polski)
<b>Wiek przeprowadzenie operacji skoliozy – pacjenci nieambulatoryjni</b>	12 lat (nusinersen) / 10 lat (opieka standardowa)	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.); Haaker i Fujak, 2013 [65]
<b>Wiek przeprowadzenie operacji skoliozy – pacjenci</b>	15 lat (nusinersen) / 15 lat (opieka standardowa)	Założenie modelu oryginalnego; eksperci

Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło																		
<b>ambulatoryjni</b>		kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.);																		
<b>Miesięczna zmiana skali HFMSE przypisana po zakończeniu okresu badania klinicznego i wykorzystana przy ocenie przejść między stanami w tym okresie</b>	+0,27 (nusinersen) / -0,13 (opieka standardowa)	Badanie CHERISH [41]																		
<b>Progowe wartości HFMSE przy ocenie prawdopodobieństw przejść między stanami</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan zdrowia</th> <th>Średnia HFMSE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Worsened”</td> <td>16,7</td> </tr> <tr> <td>„Stabilization of Baseline Function”</td> <td>16,7</td> </tr> <tr> <td>„Mild or Moderate Improvement”</td> <td>24,9</td> </tr> <tr> <td>„Standing”</td> <td>37,4</td> </tr> <tr> <td>„Walking”</td> <td>51,0</td> </tr> </tbody> </table>	Stan zdrowia	Średnia HFMSE	„Worsened”	16,7	„Stabilization of Baseline Function”	16,7	„Mild or Moderate Improvement”	24,9	„Standing”	37,4	„Walking”	51,0	Badania CHERISH, CS2/CS12 [41]						
Stan zdrowia	Średnia HFMSE																			
„Worsened”	16,7																			
„Stabilization of Baseline Function”	16,7																			
„Mild or Moderate Improvement”	24,9																			
„Standing”	37,4																			
„Walking”	51,0																			
<b>Waga użyteczności opiekunów chorych</b>	0,845 (wszystkie stany)	Założenie modelu oryginalnego; Bastida i wsp., 2016 [70]																		
<b>Waga użyteczności chorych</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>"Worsened"</td> <td>0,730</td> </tr> <tr> <td>"Stabilization of Baseline Function"</td> <td>0,734</td> </tr> <tr> <td>"Mild Improvement"</td> <td>0,734</td> </tr> <tr> <td>"Moderate Improvement"</td> <td>0,764</td> </tr> <tr> <td>"Stands/Walks with assistance"</td> <td>0,806</td> </tr> <tr> <td>"Stands unaided"</td> <td>0,806</td> </tr> <tr> <td>"Walks unaided"</td> <td>0,878</td> </tr> <tr> <td>"Loss of type II/IIIa motor function"</td> <td>0,774</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Użyteczność	"Worsened"	0,730	"Stabilization of Baseline Function"	0,734	"Mild Improvement"	0,734	"Moderate Improvement"	0,764	"Stands/Walks with assistance"	0,806	"Stands unaided"	0,806	"Walks unaided"	0,878	"Loss of type II/IIIa motor function"	0,774	Mapowanie PedsQL z badania CHERISH do wag użyteczności EQ-5D przeprowadzone przez Biogen
Stan	Użyteczność																			
"Worsened"	0,730																			
"Stabilization of Baseline Function"	0,734																			
"Mild Improvement"	0,734																			
"Moderate Improvement"	0,764																			
"Stands/Walks with assistance"	0,806																			
"Stands unaided"	0,806																			
"Walks unaided"	0,878																			
"Loss of type II/IIIa motor function"	0,774																			
<b>Model dla typu III</b>																				
<b>Podstawowe okresy modelowania</b>	Okres obserwacji badania klinicznego do 24. miesiąca analizy; okres ekstrapolacji na podstawie pozostałych informacji: po 24. miesiącu analizy	-																		
<b>Średni wiek i odsetek kobiet</b>	106,8 miesięcy / 59%	Badanie CS2/CS12 [41]																		
<b>Zmiana stanów zdrowia w okresie badania klinicznego</b>	Nusinersen: Indywidualne dane pacjentów z typem III SMA Standardowa opieka: brak zmian (utrzymanie początkowych stanów klinicznych)	Badanie CS2/CS12 [41]; założenie																		



Parametr / założenie	Wartość parametru	Źródło						
<b>Przeżycie całkowite w okresie badania klinicznego</b>	100% w obydwu grupach	Badanie CS2/CS12 [41]						
<b>Źródło danych na temat ryzyka utraty zdolności chodzenia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego</b>	Model gamma dopasowany do indywidualnych danych pacjentów z badania Bladen i wsp., 2014 [59]	Bladen i wsp., 2014 [59]						
<b>HR przeżycia wolnego od utraty zdolności chodzenia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego</b>	Od 0,9 do 1,0 (zanikanie dodatkowego efektu nusinersenu w okresie 48 miesięcy)	Założenie; badania CS2/CS12 [41]						
<b>Reguła dyskontynuacji leczenia nusinersenem po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego</b>	Ze stanu „Nonambulatory”	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)						
<b>Moment dyskontynuacji leczenia ze stanu „Nonambulatory”</b>	30. mies.	Założenie modelu oryginalnego; eksperci kliniczni uczestniczący w przygotowaniu modelu (por. rozdział 6.1.)						
<b>Prawdopodobieństwo poprawy stanu zdrowia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego – tylko wśród kontynuujących dane leczenie</b>	50% (nusinersen) / 0% (standardowa opieka)	Założenie; badania CS2/CS12 [41]						
<b>Waga użyteczności opiekunów chorych</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Nonambulatory”</td> <td>0,880</td> </tr> <tr> <td>„Ambulatory”</td> <td>0,630</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Użyteczność	„Nonambulatory”	0,880	„Ambulatory”	0,630	Założenie modelu oryginalnego; Bastida i wsp., 2016 [70]
Stan	Użyteczność							
„Nonambulatory”	0,880							
„Ambulatory”	0,630							
<b>Waga użyteczności chorych</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Stan</th> <th>Użyteczność</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Nonambulatory”</td> <td>0,100</td> </tr> <tr> <td>„Ambulatory”</td> <td>0,770</td> </tr> </tbody> </table>	Stan	Użyteczność	„Nonambulatory”	0,100	„Ambulatory”	0,770	Badanie winietowe przeprowadzone przez Biogen (EQ-5D; 5 ekspertów klinicznych)
Stan	Użyteczność							
„Nonambulatory”	0,100							
„Ambulatory”	0,770							

Szczegóły dotyczące w/w parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skróconym MS Excel 2016 zawierającym model decyzyjny.

#### **4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ**

##### **4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ**

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej dotyczącej dodania produktu leczniczego Spinraza® do standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji, w horyzoncie czasowym trwania życia, przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej. Typ I SMA.

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
Lata życia	7,51	7,51	3,26	4,25	4,25
QALY (pacjenci)	3,40	3,40	-0,80	4,20	4,20
QALYs (pacjenci i opiekunowie)	9,74	9,74	1,95	7,79	7,79
Koszt nusinersenu, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podawania nusinersenu, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie medyczne, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobirca	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobirca	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pośrednie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (płatnik publiczny)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (płatnik publiczny i świadczeniobirca)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (społeczeństwo)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (płatnik publiczny), PLN/QALYG				██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (płatnik publiczny i świadczeniobirca), PLN/QALYG				██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (społeczeństwo), PLN/QALYG				██████████	██████████

Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej. Typ II SMA.

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
Lata życia	20,96	20,96	19,58	1,39	1,39
QALY (pacjenci)	16,96	16,96	14,58	2,38	2,38
QALYs (pacjenci i opiekunowie)	34,68	34,68	31,12	3,56	3,56
Koszt nusinersenu, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podawania nusinersenu, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie medyczne, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobirca	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobirca	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pośrednie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (płatnik publiczny)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (płatnik publiczny i świadczenioborca)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (społeczeństwo)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (płatnik publiczny), PLN/QALYG				██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (płatnik publiczny i świadczenioborca), PLN/QALYG				██████████	██████████
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (społeczeństwo), PLN/QALYG				██████████	██████████

Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej. Tym III SMA.

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
Lata życia	26,70	26,70	26,70	0,00	0,00
QALY (pacjenci)	9,08	9,08	7,78	1,30	1,30
QALYs (pacjenci i opiekunowie)	30,19	30,19	29,38	0,81	0,81
Koszt nusinersenu, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt podawania nusinersenu, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie medyczne, NFZ	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie medyczne, świadczeniobirca	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty bezpośrednie niemedyczne, świadczeniobirca	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pośrednie	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (płatnik publiczny)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt całkowity (płatnik publiczny i świadczenioborca)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

	Spinraza (bez RSS)	Spinraza (z RSS)	Opieka Standardowa	Różnica (bez RSS)	Różnica (z RSS)
<b>Koszt całkowity (społeczeństwo)</b>					
<b>Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (płatnik publiczny), PLN/QALYG</b>					
<b>Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (płatnik publiczny i świadczeniobiorca), PLN/QALYG</b>					
<b>Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (społeczeństwo), PLN/QALYG</b>					

Tabela 22. Progowe ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 4 Rozporządzenia [3] określone dla analizy podstawowej.

Perspektywa	Typ I SMA	Typ II SMA	Typ III SMA
<b>Wariant bez RSS</b>			
<b>Płatnika publicznego</b>			
<b>Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>			
<b>Społeczna</b>			
<b>Wariant z RSS</b>			
<b>Płatnika publicznego</b>			
<b>Płatnika publicznego i świadczeniobiorcy</b>			
<b>Społeczna</b>			

Na podstawie zaprezentowanych wyników analizy podstawowej ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu proponowanych warunków finansowania wiąże się z:

- wyższą skutecznością (dłuższym zdyskontowanym życiem i życiem skorygowanym o jakość),
- wyższymi kosztami wynikającymi z: przedłużenia okresu generowania kosztów standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji (przedłużenia życia wśród pacjentów z typem I SMA) oraz kosztu nusinersenu,

w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii refundowanej (standardowa terapia bez dodatku nusinersenu) i w horyzoncie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

W ramach analizy podstawowej wykazano, że dodanie produktu leczniczego Spinraza® do standardowej opieki pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wiąże się z uzyskaniem 4,20, 2,38 i 1,30 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) odpowiednio wśród pacjentów z typem I, II i III rdzeniowego zaniku mięśni 5q. Uwzględnienie dodatkowo jakości życia opiekunów chorych modyfikuje wysokość uzyskanych QALY do poziomu: 7,79, 3,56 i 0,81 odpowiednio wśród pacjentów z typem I, II i III rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Spinraza® w ramach opieki nad pacjentem z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, wiąże się z dodatkowym kosztem bez uwzględnienia RSS (z uwzględnieniem RSS) ustalonym na poziomie:

[Redacted content]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla dołączenia produktu lekowego Spinraza® do standardowej opieki pacjentów z analizowanej populacji wyniósł w ramach wariantu bez RSS (z RSS):

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

przy uwzględnieniu proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Ustalono, że inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przekroczyły próg opłacalności wynoszący w Polsce 130 002 PLN za dodatkową jednostkę efektu zdrowotnego.

Wyniki analizy podstawowej świadczą, iż stosowanie produktu Spinraza® w skojarzeniu ze standardową opieką pacjentów z analizowanej populacji, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych (realizacji proponowanego programu lekowego) i w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest bardziej skuteczne, ale droższe niezależnie od rozpatrywanej perspektywy ekonomicznej w odniesieniu do stosowania samej standardowej opieki.

## **4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI**

### **4.2.1. DETERMINISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z danej perspektywy ekonomicznej, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w kosztach całkowitych z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych, wysokości inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z każdej z analizowanych perspektyw ekonomicznych oraz cen zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia [3] przedstawiono w arkuszach „DSA T1”, „DSA T2” i „DSA T3” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.

---



Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Obserwowany w analizie wrażliwości zakres zmienności inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) został zaprezentowany poniżej.













Nr	ICUR, bez RSS			ICUR, z RSS		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: typ III SMA.

Nr	ICUR, bez RSS			ICUR, z RSS		
	Płatnik publiczny	Wspólna	Społeczna	Płatnik publiczny	Wspólna	Społeczna
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Nr	ICUR, bez RSS			ICUR, z RSS		
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████



W ramach deterministycznej analizy wrażliwości wykazano wysoką stabilność wniosków z analizy podstawowej. Realizacja żadnego scenariusza analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku pacjentów z typem I SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania ENDEAR;
- istotnego zmniejszenia przeżycia całkowitego wśród pacjentów z analizowanej populacji po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR poprzez uwzględnienie danych z badania Gregoretti i wsp. [64] dotyczących pacjentów, u których nie przeprowadzono wentylacji mechanicznej;
- uwzględnienia względnego hazardu zgonu w grupie nusinersenu po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR na poziome wartości obserwowanej w badaniu ENDEAR wśród chorych z objawami choroby pojawiającymi się po 12. tygodniu życia;
- pominięcia dalszej poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności opartych na wynikach badania Bastida i wsp., 2016 [70] pod postacią indeksów EQ-5D (brak istotnych zmian w przypadku uwzględnienia VAS z tego badania).

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku pacjentów z typem II SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania CHERISH;
- pominięcia dyskontowania;
- pominięcia założenia obniżającego ryzyko zgonu wśród pacjentów osiągających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu III SMA;
- modyfikacji stopnia redukcji ryzyka zgonu wśród pacjentów osiągających etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu III SMA;
- pominięcia dalszej poprawy lub pogorszenia stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności;
- modyfikacji wysokości wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji, w szczególności stanu „Worsened”.

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Najwyższy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku pacjentów z typem III SMA zaobserwowano w przypadku:

- skrócenia horyzontu czasowego do okresu obserwacji badania CS2/CS12;
- modyfikacji przyjętego w opracowaniu względnego hazardu przeżycia wolnego od utraty zdolności chodzenia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego;
- realizacji opcjonalnych scenariuszy wag użyteczności.

Realizacja pozostałych scenariuszy analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczającej  $\pm 30\%$  względem analizy podstawowej.

Nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Niemniej jednak wykazano, że ze względu na charakter ocenianej jednostki chorobowej (ultrazadka) oraz innowacyjny charakter wnioskowanej technologii (jedyna opcja terapeutyczna), ocena opłacalności wnioskowanej technologii wiąże się ze stosunkowo wysoką niepewnością wynikającą przede wszystkim z braku długoterminowych informacji na temat przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorem oraz wiarygodnych informacji na temat wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji.





















































#### **4.2.2. PROBABILISTYCZNA ANALIZA WRAŻLIWOŚCI**

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wszystkich wyników analizy podstawowej przedstawiono w arkuszu „PSA” skoroszytu MS Excel 2016™ dołączonego do niniejszego opracowania.

Ze względu na obszerność wymaganych wyników analizy wrażliwości nie zostały one skopiowane do niniejszego raportu.

Zakres niepewności wyników analizy ekonomicznej został przedstawiony w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zakres zmienności podstawowych wyników analizy ekonomicznej.**

Punkt końcowy	Perspektywa	Wariant RSS	Grupa	95% LCI	95% UCI
<b>Typ I SMA</b>					
<b>QALY (pacjenci)</b>	-	-	Nusinersen	1,95	4,70
	-	-	Opieka standardowa	-1,38	-0,25
	-	-	Różnica	2,92	5,27
<b>QALY (pacjenci i opiekunowie)</b>	społeczna	-	Nusinersen	7,34	11,78
	społeczna	-	Opieka standardowa	1,27	2,74
	społeczna	-	Różnica	5,64	9,56
<b>Koszt całkowity</b>	płatnika publicznego	bez RSS	Nusinersen		
	płatnika publicznego	bez RSS	Opieka standardowa		
	wspólna	bez RSS	Nusinersen		
	wspólna	bez RSS	Opieka standardowa		
	społeczna	bez RSS	Nusinersen		
	społeczna	bez RSS	Opieka standardowa		
	płatnika publicznego	z RSS	Nusinersen		
	płatnika publicznego	z RSS	Opieka standardowa		
	wspólna	z RSS	Nusinersen		
	wspólna	z RSS	Opieka standardowa		
	społeczna	z RSS	Nusinersen		
	społeczna	z RSS	Opieka standardowa		
<b>Różnica w kosztach</b>	płatnika publicznego	bez RSS	-		
	wspólna	bez RSS	-		
	społeczna	bez RSS	-		
	płatnika publicznego	z RSS	-		
	wspólna	z RSS	-		
	społeczna	z RSS	-		
<b>ICUR</b>	płatnika publicznego	bez RSS	-		
	wspólna	bez RSS	-		
	społeczna	bez RSS	-		
	płatnika publicznego	z RSS	-		
	wspólna	z RSS	-		
	społeczna	z RSS	-		
<b>Progowa cena zbytu netto</b>	płatnika publicznego	obydwa	-		
	wspólna	obydwa	-		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



Punkt końcowy	Perspektywa	Wariant RSS	Grupa	95% LCI	95% UCI
	społeczna	obydwa	-		
<b>Typ II SMA</b>					
<b>QALY (pacjenci)</b>	-	-	Nusinersen	15,61	18,10
	-	-	Opieka standardowa	13,57	15,45
	-	-	Różnica	1,62	3,08
<b>QALY (pacjenci i opiekunowie)</b>	społeczna	-	Nusinersen	30,17	37,99
	społeczna	-	Opieka standardowa	26,81	34,04
	społeczna	-	Różnica	2,40	4,57
<b>Koszt całkowity</b>	płatnika publicznego	bez RSS	Nusinersen		
	płatnika publicznego	bez RSS	Opieka standardowa		
	wspólna	bez RSS	Nusinersen		
	wspólna	bez RSS	Opieka standardowa		
	społeczna	bez RSS	Nusinersen		
	społeczna	bez RSS	Opieka standardowa		
	płatnika publicznego	z RSS	Nusinersen		
	płatnika publicznego	z RSS	Opieka standardowa		
	wspólna	z RSS	Nusinersen		
	wspólna	z RSS	Opieka standardowa		
	społeczna	z RSS	Nusinersen		
	społeczna	z RSS	Opieka standardowa		
<b>Różnica w kosztach</b>	płatnika publicznego	bez RSS	-		
	wspólna	bez RSS	-		
	społeczna	bez RSS	-		
	płatnika publicznego	z RSS	-		
	wspólna	z RSS	-		
	społeczna	z RSS	-		
<b>ICUR</b>	płatnika publicznego	bez RSS	-		
	wspólna	bez RSS	-		
	społeczna	bez RSS	-		
	płatnika publicznego	z RSS	-		
	wspólna	z RSS	-		
	społeczna	z RSS	-		
<b>Progowa cena zbytu netto</b>	płatnika publicznego	obydwa	-		
	wspólna	obydwa	-		

Punkt końcowy	Perspektywa	Wariant RSS	Grupa	95% LCI	95% UCI
	społeczna	obydwa	-		
<b>Typ III SMA</b>					
<b>QALY (pacjenci)</b>	-	-	Nusinersen	7,01	11,39
	-	-	Opieka standardowa	5,66	10,20
	-	-	Różnica	0,54	1,88
<b>QALY (pacjenci i opiekunowie)</b>	społeczna	-	Nusinersen	23,21	35,50
	społeczna	-	Opieka standardowa	22,02	34,63
	społeczna	-	Różnica	0,33	1,23
<b>Koszt całkowity</b>	płatnika publicznego	bez RSS	Nusinersen		
	płatnika publicznego	bez RSS	Opieka standardowa		
	wspólna	bez RSS	Nusinersen		
	wspólna	bez RSS	Opieka standardowa		
	społeczna	bez RSS	Nusinersen		
	społeczna	bez RSS	Opieka standardowa		
	płatnika publicznego	z RSS	Nusinersen		
	płatnika publicznego	z RSS	Opieka standardowa		
	wspólna	z RSS	Nusinersen		
	wspólna	z RSS	Opieka standardowa		
	społeczna	z RSS	Nusinersen		
	społeczna	z RSS	Opieka standardowa		
<b>Różnica w kosztach</b>	płatnika publicznego	bez RSS	-		
	wspólna	bez RSS	-		
	społeczna	bez RSS	-		
	płatnika publicznego	z RSS	-		
	wspólna	z RSS	-		,68
	społeczna	z RSS	-		
<b>ICUR</b>	płatnika publicznego	bez RSS	-		
	wspólna	bez RSS	-		
	społeczna	bez RSS	-		
	płatnika publicznego	z RSS	-		
	wspólna	z RSS	-		
	społeczna	z RSS	-		
<b>Progowa cena zbytu netto</b>	płatnika publicznego	obydwa	-		
	wspólna	obydwa	-		
	społeczna	obydwa	-		

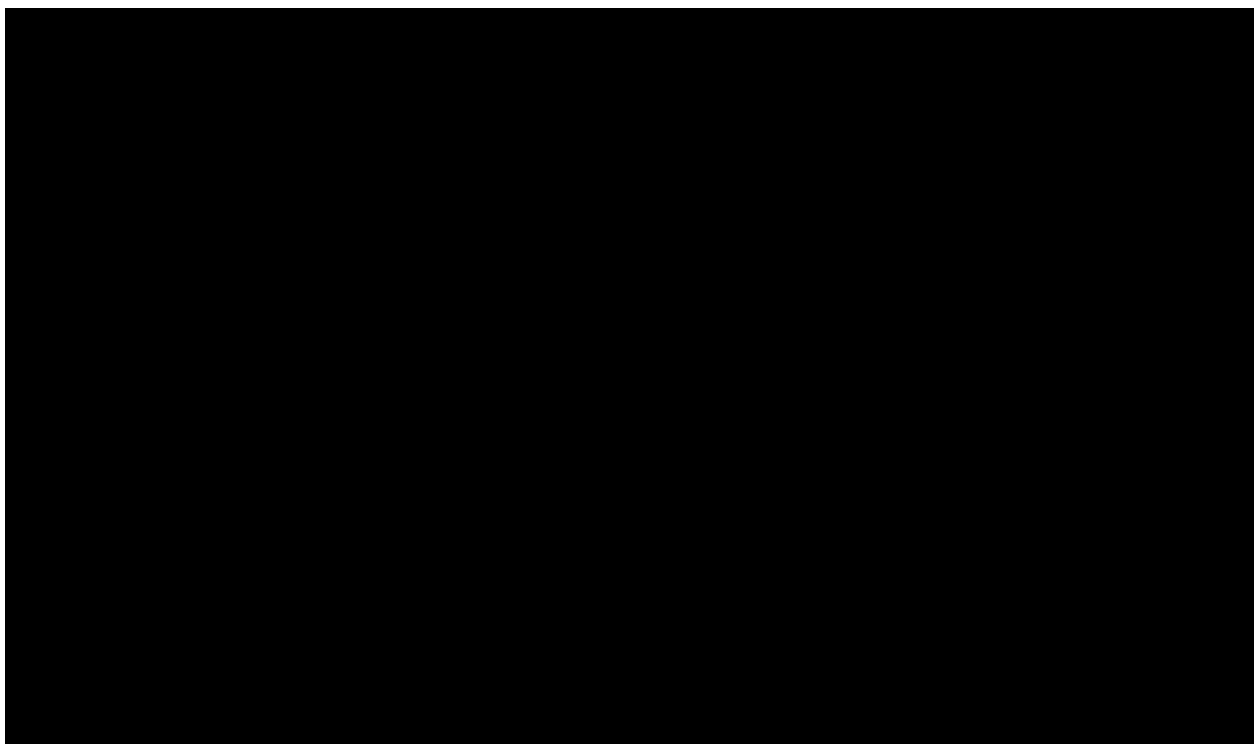
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.

---



[Redacted text]

[Large redacted area]



Wyniki przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że przy progu opłacalności wynoszącym 130 002 PLN, stosowanie wnioskowanej technologii nie jest kosztowo-użyteczne z prawdopodobieństwem wynoszącym 100%.

Zaobserwowano, że przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu zdrowotnego wyższej lub równej inkrementalnym współczynnikom kosztów-użyteczności określonym w ramach analizy podstawowej, zastosowanie wnioskowanej technologii w miejsce komparatora jest kosztowo-użyteczne z wybranej perspektywy ekonomicznej.

## **5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY**

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych zastosowania nusinersenu w analizowanym wskazaniu [41].

W przypadku modelu dla typu I SMA dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii określone zostały przy uwzględnieniu stosunkowo małej liczby pacjentów (122 przypadków z randomizacją, 80 w grupie nusinersenu i 42 w grupie kontrolnej) i krótkiego okresu obserwacji (13 miesięcy). 83% pacjentów z grupy badanej oraz 58% pacjentów z grupy kontrolnej nadal żyło po zakończeniu badania. Wysoka proporcja żyjących pacjentów i stosunkowo długi okres bez zdarzeń, obserwowany na krzywej Kaplan-Meier'a przeżycia całkowitego w obydwu ramionach, zmniejszyły możliwość wiarygodnej

ekstrapolacji wyników badania poza okres badania klinicznego z wykorzystaniem standardowych metod (ekstrapolacja z uwzględnieniem modeli parametrycznych dopasowanych do wyników badania). Chociaż model wykorzystywał dane zewnętrzne do ekstrapolacji przeżycia całkowitego po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego, długoterminowe dane dostępne w literaturze różniły się znacząco w zależności od źródła. Prawdopodobnie powodem obserwowanych rozbieżności były różnice w schematach opieki standardowej oraz stosunkowo niska liczebność prób badań. Z tego powodu wybór źródła danych ma istotny wpływ na wyniki analizy. Niemniej jednak, dane wykorzystane w analizie podstawowej cechowały się najmniejszym długoterminowym przeżyciem całkowitym pacjentów. Tym samym wybór innych źródeł spowoduje wyższe przewidywania dotyczące przeżycia i wyższe uzyskane efekty po zastosowaniu wnioskowanej technologii, gdyż są one determinowane względnym hazardem przeżycia po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR. Przejścia między stanami zdrowia po okresie obserwacji badania klinicznego ENDEAR były oparte na ograniczonych 3-letnich danych z badania CS3A.

Poza niepewnością dotyczącą długotrwałych wyników zdrowotnych wśród pacjentów z analizowanej populacji, niepewność dotycząca różnic w kosztach i wagach użyteczności pomiędzy stanami zdrowia, była kolejnym głównym czynnikiem wpływającym na opłacalność nusinersenu. Analiza podstawowa zakładała, że pacjenci z typem I SMA osiągający etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dla typu II lub III SMA będą generować koszty i mieć wagę użyteczności podobną do pacjentów z typem II lub III SMA. Jednakże stopień zmniejszenia potrzeb w zakresie wykorzystania zasobów medycznych i poprawy jakości życia nie jest znany.

Do ograniczeń modelowania należy zaliczyć również dostępność informacji na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu nie uwzględniono korelacji wysokości kosztu opieki ze stanem klinicznym pacjenta – wysoce prawdopodobne jest zdarzenie, że pacjenci odpowiadający na leczenie będą cechować się wyższą redukcją kosztu niż uwzględniono w opracowaniu.

Analogiczne ograniczenia dotyczą również pozostałych modeli dotyczących pacjentów z typem II lub III SMA. Dodatkowo w przypadku pacjentów z typem III SMA modelowanie zostało przeprowadzone w oparciu o porównanie wyników jednoramiennego badania klinicznego CS2/CS12 z dostępnymi informacjami na temat naturalnego przebiegu choroby wśród pacjentów z tym fenotypem.



5. Ograniczenia niniejszej analizy

6.1. Walidacja wewnętrzna

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych – przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych



Wszystkie w/w ograniczenia wynikają z charakteru ocenianej jednostki chorobowej (choroba ultrazadka) i wnioskowanej technologii lekowej (pierwszy skuteczny lek dla pacjentów z analizowanej populacji). Konsekwencją tych aspektów są ograniczone i często heterogenne informacje na temat długoterminowych wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji oraz brak kompletnych informacji na temat kosztów ich opieki czy wag użyteczności.

## **6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA**

### **6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA**

Struktura modelu oryginalnego została poddana pozytywnej weryfikacji przez ekspertów klinicznych (dr Chiara Marini Betolo, dr Imelda Hughes) i ekspertów ekonomicznych (Andrew Briggs, Alan Brennan) z Wielkiej Brytanii, niezwiązanych z autorami modelu.

Skonstruowany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Również w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach poszczególnych symulacji przy progu wynoszącym  $p=0,05$ .

Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez autorów niniejszego opracowania oraz autorów modelu oryginalnego (Chris Knight i Santiago Zuluaga, RTI Health Solutions) po wprowadzeniu zmian wynikających z adaptacji do warunków polskich.

### **6.2. OCENA KONWERCENCJI WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI ANALOGICZNYCH PORÓWNAŃ EKONOMICZNYCH – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH**

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez [embase.com](http://embase.com)), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; [www.crd.york.ac.uk/crdweb](http://www.crd.york.ac.uk/crdweb)), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database ([http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp)), *The Cost-Effectiveness Analysis*

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



*Registry*, CEAR [44], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)) oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja,
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, Belgia,
- *National Center for Pharmacoeconomics (NCPE)*, Irlandia,
- *State Institute for Drug Control (SUKL)*, Czechy.

#### Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania nusinersenu w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji; uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne, publikacje pełno-tekstowe jak i oceny technologii medycznych (pełne raporty lub streszczenia z raportów),
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

#### Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz

punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna, również jako części raportu oceny technologii lekowej).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [57] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez [www.embase.com](http://www.embase.com)).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujących filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects* ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu [embase.com](http://embase.com) nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez [embase.com](http://embase.com)).

**Tabela 27. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE [57].**

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli poniżej i na rysunku poniżej.

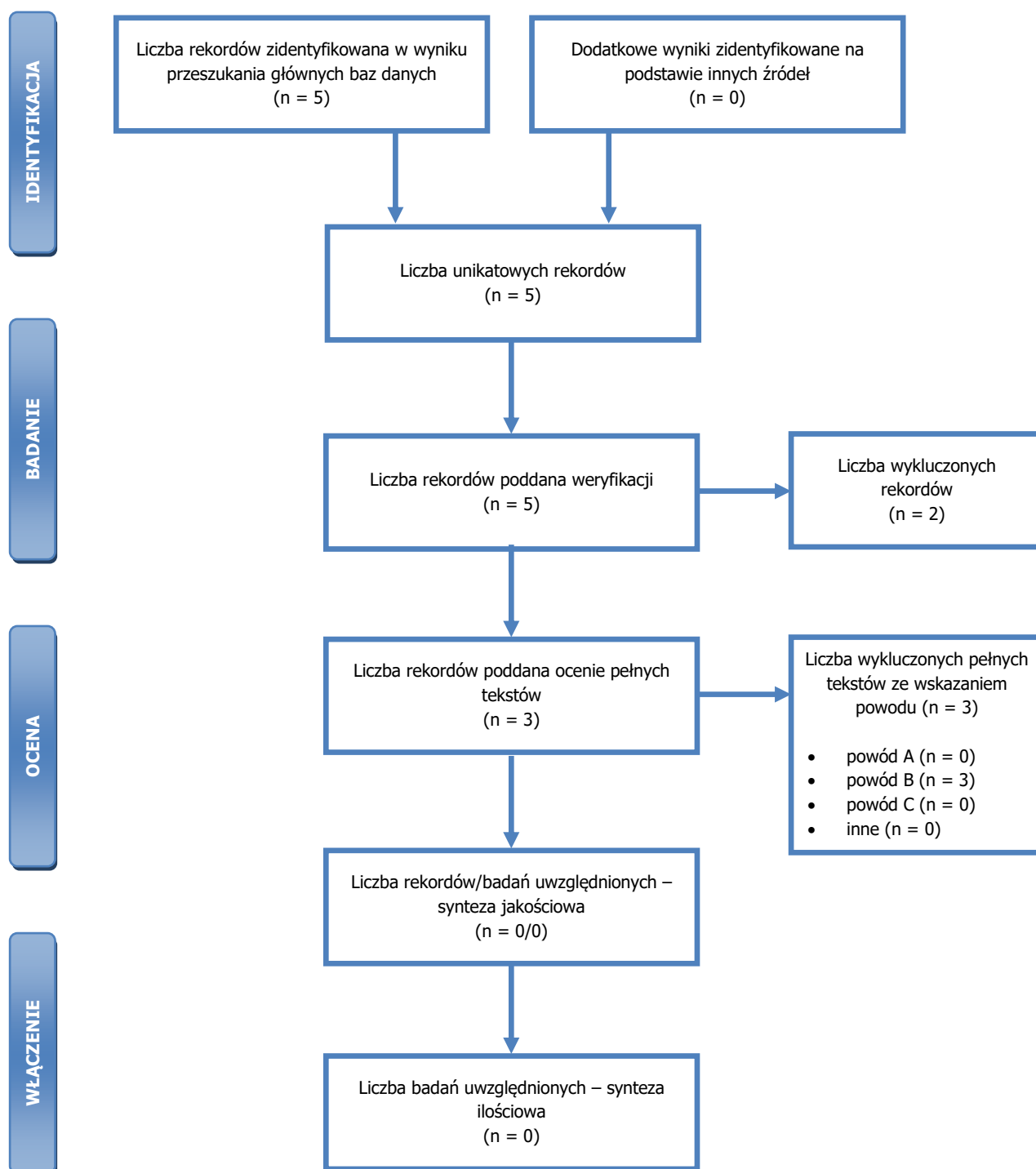
**Tabela 28. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 25.07.2017).**

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	<b>Interwencja</b> <i>spinraza OR nusinersen OR bib058 OR bib 058 OR isis-396443 OR isis 396443 OR biib 058 OR biib058 isis smnrx OR isis-smnrx OR ionis-smnrx OR ionis smnrx OR smnrx OR ionis smn rx OR isis smn</i>	2	35	33
#2	<b>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</b> PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab]) OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	680 876	931 117

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<b>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</b>			
#3	<b>Podsumowanie CRD: #1  PubMed: #1 AND #2  EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Suma rekordów</b>		<b>2 + 1 + 2 = 5</b>		
<b>Liczba unikatowych rekordów:</b>		<b>5</b>		
<b>Dodatkowe źródła informacji*:</b>		<b>0</b>		
<b>Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:</b>		<b>5</b>		
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:</b>		<b>5</b>		
<b>Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):</b>		<b>3</b>		
<b>Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:</b>	<b>sumarycznie:</b>	<b>3</b>		
	• <b>z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):</b>	<b>0</b>		
	• <b>z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego nie wnoszącego dodatkowych informacji (powód B):</b>	<b>3</b>		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<ul style="list-style-type: none"> <li>z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):</li> </ul>		0	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne:</li> </ul>		0	
<b>Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:</b>			0	

\* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 17. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.



W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 unikatowych rekordów. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 3 rekordy, z których wszystkie zostały wykluczone z powodu odrębnego typu badania.

Nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej rozważanego problemu decyzyjnego i nie przeprowadzono walidacji konwergencji.

### **6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA**

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich. Model został poddany walidacji zewnętrznej przy uwzględnieniu źródeł informacji wykorzystanych w analizie oraz źródeł danych niestanowiących danych wejściowych modelu.

Zestawienie wyników modelu ekonomicznego w zakresie przeżycia całkowitego w odniesieniu do opublikowanych informacji przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 29. Przeżycie całkowite pacjentów z typem I SMA.**

	Model: nusinersen	Model: opieka standardowa	Zerres and Rudnik-Schoneborn (1995) [68]	Gregoretti et al. (2013) [64]	Gregoretti et al. (2013) [64]	Gregoretti et al. (2013) [64]	Oskoui et al. (2007) [90]	Oskoui et al. (2007) [90]	Ge et al. (2012) [89]
<b>Okres badania</b>	-	-	Po 1985	1992-2010	1999-2010	1999-2010	1995-2006	1980-1994	2003-2008
<b>Kraj</b>	-	-	Niemcy	Włochy (inwazyjna wentylacja)	Włochy (nieinwazyjną wentylacją)	Włochy (brak wentylacji)	US	US	Chiny
<b>Liczba pacjentów</b>	-	-	287 <sup>b</sup>	42	31	121	78	65	107
<b>Wiek, w latach</b>	<b>Przeżycie całkowite w danym wieku</b>								
<b>1</b>	85%	63%	-	-	-	-	79%	37%	45%
<b>2</b>	76%	47%	32%	95%	68%	1,3%	74%	31%	38%
<b>4</b>	62%	29%	18%	89%	45%	0%	65%	26%	33%
<b>5</b>	57%	24%	-	-	-	-	-	-	29%
<b>10</b>	40%	13%	8%	-	-	-	50%	25%	20%
<b>20</b>	23%	5%	0%	-	-	-	0%	18%	-

**Tabela 30. Przeżycie całkowite pacjentów z typem II SMA.**

Study	Model: nusinersen	Model: opieka standardowa	Zerres et al. (1997) [69]	Ge et al. (2012) [89]
<b>Okres badania</b>	-	-	1985/1960 to NR	2003-2008
<b>Kraj</b>	-	-	Niemcy Polska Wszyscy pacjenci	Chiny
<b>Liczba pacjentów</b>	-	-	133 107 240	105
<b>Wiek, w latach</b>	<b>Przeżycie całkowite w danym wieku</b>			
<b>2</b>	100%	100%	-	100%
<b>4</b>	100%	100%	-	-
<b>5</b>	100%	100%	99,1% 97,8%	97%

Study	Model: nusinersen	Model: opieka standardowa	Zerres et al. (1997) [69]	Ge et al. (2012) [89]
			98,5%	
<b>10</b>	96%	95%	99,1% 96,1% 97,8%	-
<b>15</b>	88%	85%	87,1% 77,5% 82,8%	-
<b>20</b>	83%	77%	79,6% 68,2% 75,1%	-
<b>25</b>	79%	72%	75,4% 59,1% 68,5%	-
<b>40</b>	61%	48%	- - 52%	-

Przedstawione informacje świadczą o stosunkowo wysokiej heterogenności danych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów z analizowanej populacji. Niemniej jednak mając na uwadze charakter ocenianej jednostki chorobowej uznano, że model ekonomiczny w zadowalającym stopniu pozwalał prognozować przeżycie całkowite pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q.

Dodatkowe informacje potwierdzające zgodność wyników modelu ekonomicznego z danymi źródłowymi wykorzystanymi przy jego tworzeniu dostępne są w arkuszach „Validation T1”, „Validation T2” i „Validation T3” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

## 7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna stosowania produktu Spinraza® w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Oceniono adekwatność ceny i proponowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje nieopublikowane uzyskane od firmy Biogen lub informacje od ekspertów klinicznych i przedstawicieli Fundacji SMA.

Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające ocenić wysokość kosztów i efektów zdrowotnych zastosowania porównywanych interwencji, w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie długości trwania życia pacjenta z analizowanej populacji.

Wnioskowana technologia okazała się droższa, ale bardziej efektywna niż zastosowanie opcjonalnej technologii refundowanej ze wszystkich rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

W ramach modelowania wykazano, że 52% i 47% pacjentów z typem I SMA leczonych nusinersenem osiągnęło etapy rozwoju ruchowego charakterystyczne dotychczas wyłącznie dla pacjentów z odpowiednio typem II i III SMA; w grupie kontrolnej w/w odsetki wynosiły tylko 3% i 0%.

Analogicznie w przypadku pacjenta z typem II SMA, rozwój ruchowy obserwowany wśród pacjentów z typem III zaobserwowano aż u 59% pacjentów leczonych nusinersenem i tylko u 19% pacjentów z

grupy komparatora. W przypadku typu III SMA zdolność chodzenia obserwowana była u 93% pacjentów leczonych nusinersenem oraz u 76% pacjentów z grupy komparatora.

Pomimo tak istotnych efektów zdrowotnych, w analizie wykazano, że wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przekraczała przyjęty w opracowaniu próg opłacalności niezależnie od perspektywy ekonomicznej.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Na uwagę zasługuje charakter analizowanej jednostki chorobowej oraz wnioskowanej technologii. Leczenie nusinersenem jest pierwszą, przełomową interwencją stosowaną wśród pacjentów z SMA. Stosunkowo wysoka cena wnioskowanej technologii, której rezultatem jest przekroczenie standardowego progu opłacalności, wynika z charakteru wnioskowanej technologii obejmującej stosowanie leku sierocego zarejestrowanego do stosowania w chorobie ultrazadkowej. Nie ma możliwości osiągnięcia typowego stopnia zwrotu środków zainwestowanych w opracowanie leku (koszt badań przedklinicznych i klinicznych) w przypadku standardowego modelu sprzedaży, ze względu na niską liczebność populacji docelowej i dotychczasowy brak finansowania wnioskowanej technologii w Polsce.

Finansowanie substancji czynnych w programie lekowym oznacza precyzyjne i jednorodne dla całego kraju kryteria i zasady kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz jasne zdefiniowanie kryteriów monitorowania i odpowiedzi pacjenta na leczenie. Pozwala to płatnikowi publicznemu lepiej kontrolować wydatki na leczenie. W przypadku jasno zdefiniowanej populacji chorych taka właściwość zasad funkcjonowania programów lekowych wydaje się mieć duże znaczenie biorąc pod uwagę ograniczony budżet płatnika publicznego.

## **8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE**

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu Spinraza® ze standardową opieką w ramach proponowanego programu lekowego w horyzoncie czasu trwania życia pacjenta z analizowanej populacji jest: bardziej skuteczne i droższe w odniesieniu do standardowej terapii niezależnie od przyjętej perspektywy ekonomicznej, realizacji porozumienia podziału ryzyka czy fenotypu rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

Wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej co najmniej ██████████ próg opłacalności przyjęty na poziomie 130 002 PLN za dodatkową jednostkę efektu klinicznego.

Dodanie produktu leczniczego Spinraza® do standardowej opieki pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego wiąże się z uzyskaniem dodatkowo 4,20, 2,38 i 1,30 zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) odpowiednio wśród pacjentów z typem I, II i III rdzeniowego zaniku mięśni 5q. Uwzględnienie dodatkowo jakości życia opiekunów chorych modyfikuje wysokość zyskanych QALY do poziomu: 7,79, 3,56 i 0,81 odpowiednio wśród pacjentów z typem I, II i III rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

W horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Spinraza® w ramach opieki pacjenta z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q, przy wpisaniu ocenianego produktu do Katalogu leków refundowanych stosowanych w programach lekowych, [REDACTED]

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności w przypadku dołączenia produktu lekowego Spinraza® do standardowej opieki wyniósł w ramach wariantu bez RSS (z RSS) w przybliżeniu:

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność wnioskowania z analizy podstawowej. Nie zaobserwowano zmian wniosków w przypadku realizacji wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl) (dostęp: czerwiec 2017).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- $\beta$  and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2017).
- [34] Huserau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. M.P.2016.1030.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, [www.mp.pl](http://www.mp.pl) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2017).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://www.osoz.pl/osoz-www/leki/szukaj> (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2017).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, czerwiec 2017 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, czerwiec 2017 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [43] Komunikat DGL z 21.06.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2015 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: [www.cearegistry.org](http://www.cearegistry.org) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2017).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2017 roku, [aplikacje.nfz.gov.pl/umowy](http://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy) (ostatnia aktualizacja: czerwiec 2017).
- [46] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [47] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 1/2017/DSOZ Prezesa NFZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [48] Statystyki JGP, 2016. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [49] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 73/2016/DSOZ Prezesa NFZ, z dnia 30 czerwca 2016 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)
- [50] Katalog świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych dla świadczeń gwarantowanych. Załącznik 1 do zarządzenia Prezesa NFZ, z dnia 29 czerwca 2016 r. Nr 60/2016/DSOZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl).
- [51] GUS. Trwanie życia w 2015 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-2,10.html>.
- [52] ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 6 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. Min.Zdr. Poz 1655).
- [53] Katalog Jednorodnych Grup Pacjentów w stacjonarnej rehabilitacji leczniczej. Załącznik nr 1r do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 grudnia 2013 r.
- [54] Katalog zakresów świadczeń. Załącznik nr 1n do zarządzenia Nr 80/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 16 grudnia 2013 r.
- [55] NBP [http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch\\_a.html](http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/arch_a.html)



- [56] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [57] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [58] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 2017. Purchasing Power Parity index for actual individual consumption. Available at: [http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA\\_TABLE4#](http://stats.oecd.org/Index.aspx?datasetcode=SNA_TABLE4#). Accessed 30 May 2017
- [59] Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol*. 2014;261:152-63.
- [60] Davis RH, Godshall BJ, Seffrood E, Marcus M, LaSalle BA, Wong B, et al. Nutritional practices at a glance: spinal muscular atrophy type I nutrition survey findings. *J Child Neurol*. 2014 Nov;29(11):1467-72.
- [61] De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, Young SD, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016 Nov;26(11):754-759.
- [62] Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014 Aug 26;83(9):810-7.
- [63] Georghiou T, Bardsley M. Exploring the cost of care at the end of life. London: Nuffield Trust Research Report. 2014 Sep. <https://www.nuffieldtrust.org.uk/files/2017-01/end-of-life-care-web-final.pdf>
- [64] Gregoretti C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Rava L, Bignamini E, et al. Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*. 2013 May;131(5):e1509-14.
- [65] Haaker G, Fajak A. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet*. 2013 Nov 14;6(11):113-20. doi: 10.2147/TACG.S53615.
- [66] Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters J, Boyle SE. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL™ generic core scales. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(7):693-706.
- [67] Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):58
- [68] Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol*. 1995 May;52(5):518-23.
- [69] Zerres K, Rudnik-Schoneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997 Feb 27;146(1):67-72.
- [70] Bastida J; Research Team. Social economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy in Europe. 2016. Data on File.
- [71] Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, Braun KP, Schoenmakers MA, van den Berg LH, Dooijes D, van der Pol WL. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):365-367. doi: 10.1136/jnnp-2016-314292.
- [72] Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr*. 2009 May;98(5):865-72.
- [73] Chung B, Wong V, Ip P. Prevalence of neuromuscular diseases in Chinese children: a study in southern China. *J Child Neurol*. 2003 Mar;18(3):217-9.
- [74] Szlagatys-Sidorkiewicz A, Popińska K, Toporowska-Kowalska E, Borkowska A, Sibilska M, Gębora-Kowalska B, Kłęk S, Hapyn E, Kierkuś J, Grzybowska-Chlebowczyk U, Więcek S, Daukszewicz A, Jakubczyk M, Lembas-Sznabel M, Wilczyński M, Zagożdżon I, Matras P, Zmarzły A, Książyk J. Home enteral nutrition in children--2010 nationwide survey of the Polish Society for Clinical Nutrition of Children. *Eur J Pediatr*. 2012 Apr;171(4):719-23.
- [75] Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, Jurek M, Hausmanowa-Petrusewicz I. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol*. 2009;56(1):103-8.
- [76] Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Zagożdżon P, Kostera-Pruszczyk A, Borkowska J, et al. Incidence of spinal muscular atrophy in Poland--more frequent than predicted? *Neuroepidemiology*. 2010;34(3):152-7
- [77] C. Jones.M. Oskoui. D. Zielinski. L. Vinikoor. W. Farwell. PP09.1 – 2352: Systematic review of incidence and prevalence of spinal muscular atrophy (SMA). *European Journal of Paediatric Neurology*. Volume 19, Supplement 1, May 2015, Pages S64-S65. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30213-0. AND Poster presented at the Cure SMA 19th Annual Researcher Meeting; June 18-20, 2015. Kansas City, MO.
- [78] Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):3175-86.
- [79] GUS. Ludność i ruch naturalny w 2016. Warszawa, dnia 23.03.2017 r. [www.stat.gov.pl](http://www.stat.gov.pl)

- [80] Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, Schwersenz I, Bellis G, Cottet C. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2017 May;27(5):428-438. doi:10.1016/j.nmd.2017.01.018.
- [81] Shawky RM. Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2011;12(1):25-30. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2011.02.015
- [82] Wytyczne dotyczące stosowania jednolitych wskaźników makroekonomicznych będących podstawą oszacowania skutków finansowych projektowanych ustaw. Aktualizacja: maj 2017. <http://www.mf.gov.pl/documents/764034/1002167/Wytyczne+zapewniaj%C4%85ce+stosowanie+jednolitych+wskazniki+aktualizacja+V+2017>
- [83] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34—57.
- [84] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf)
- [85] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> (kwiecień 2017).
- [86] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. [https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf).
- [87] Charakterystyka produktu leczniczego Spinraza®. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (czerwiec 2017)
- [88] Central Statistical Office. Statistical Bulletin no 12/2016, 12/2012, 12/2010, 12/2008 i 12/2007. Available at: [stat.gov.pl](http://stat.gov.pl)
- [89] Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. *J Child Neurol.* 2012 Apr;27(4):471-7.
- [90] Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology.* 2007 Nov 13;69(20):1931-6.
- [91] Jackson C, Stevens J, Ren S, Latimer N, Bojke L, Manca A, et al. Extrapolating survival from randomized trials using external data: a review of methods. *Med Decis Making.* 2017 May;37(4):377-390.
- [92] Onis M. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr.* 2006 Apr 1;95(S450):86-95.
- [93] Mercuri E, Finkel R, Montes J, Mazzone E, Sormani MP, Main M, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:126-31.
- [94] Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012 Oct 30;79(18):1889-97.
- [95] Mazzone E, Bianco F, Main M, Van den Hauwe M, Ash M, De Vries R, Mata JF, Stein S, De Sanctis R, D'Amico A, Palermo C. Six minute walk test in Type III spinal muscular atrophy: a 12 month longitudinal study. *Neuromuscular Disorders.* 2013 Aug 31;23(8):624-8.
- [96] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2017 roku.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1. Wejściowa charakterystyka pacjentów z analizowanej populacji.....	18
Tabela 2. Definicje stanów modelu Markowa dla typu I SMA.....	29
Tabela 3. Progowe wartości CHOP INTEND wykorzystane przy kalkulacji prawdopodobieństw przejść między stanami po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego ENDEAR.....	40
Tabela 4. Prawdopodobieństwo zgonu osoby z populacji generalnej – liczba zgonów na 1 tys. osób [51].....	41
Tabela 5. Progowe wartości HFMSE wykorzystane przy kalkulacji prawdopodobieństw przejść między stanami po zakończeniu okresu obserwacji badania klinicznego CHERISH.....	49
Tabela 6. Uwzględniony filtr źródeł jakości życia.....	57
Tabela 7. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 25.07.2017).....	59
Tabela 8. Wyniki badania Bastida i wsp., 2016 [70].....	63
Tabela 9. Wyniki badania winietowego przeprowadzonego przez Biogen.....	64
Tabela 10. Uwzględnione w opracowaniu wyniki mapowania PedsQL z badania CHERISH na wagi użyteczności.....	65
Tabela 11. Koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne [45].....	70
Tabela 12. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.....	71
Tabela 13. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Spinraza®.....	72
Tabela 14. Roczne koszty opieki nad pacjentem z analizowanej populacji – dane od ekspertów i Fundacji SMA. Wartości w PLN.....	75
Tabela 15. Roczny koszt opieki w grupie komparatora.....	75
Tabela 16. Roczny koszt opieki w grupie nusinersenu.....	76
Tabela 17. Scenariusze analizy wrażliwości.....	77
Tabela 18. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	83
Tabela 19. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej. Typ I SMA.....	91
Tabela 20. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej. Typ II SMA.....	91
Tabela 21. Wyniki analizy ekonomicznej: zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy inkrementalnej. Tym III SMA.....	92
Tabela 22. Progowe ceny zbytu netto, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt. 4 Rozporządzenia [3] określone dla analizy podstawowej.....	93
Tabela 23. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: typ I SMA.....	97
Tabela 24. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: typ II SMA.....	100
Tabela 25. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości: typ III SMA.....	102
Tabela 26. Określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości zakres zmienności podstawowych wyników analizy ekonomicznej.....	107
Tabela 27. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE [57].....	116
Tabela 28. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 25.07.2017).....	117
Tabela 29. Przeżycie całkowite pacjentów z typem I SMA.....	122
Tabela 30. Przeżycie całkowite pacjentów z typem II SMA.....	122
Tabela 31. Informacje uzyskane od Fundacji SMA.....	134
Tabela 32. Eksperci od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.....	136
Tabela 33. Kwestionariusz przesłany uczestnikom badania.....	138
Tabela 34. Wyniki ankiet uzyskanych od 8 ekspertów – dane raportowane w ankietach.....	141

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



---

Tabela 35. Wyniki badania. Fioletowym wypełnieniem oznaczono dane uzyskane w ramach grupowego podejmowania decyzji. „-” oznacza zatwierdzenie wyników etapu indywidualnego badania, bez konieczności wprowadzania istotnej korekty. .... 145

Tabela 36. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT. .... 163

## 11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat modelu Markowa. Typ I SMA.....	28
Rysunek 2. Krzywe Kaplan-Meier 'a dla przeżycia całkowitego w ramach badania klinicznego ENDEAR.....	31
Rysunek 3. Ocena dopasowania modeli na podstawie kryterium informacyjnego Akaikiego. ....	32
Rysunek 4. Ocena poprawności dopasowania modeli parametrycznych do danych przeżycia całkowitego badania ENDEAR. ....	33
Rysunek 5. Porównanie przeżycia całkowitego określonego na podstawie modelu parametrycznego (model Weibull'a z elastycznym splotem, z brakiem efektu nusinersenu po zakończeniu okresu badania klinicznego, uwzględnioną śmiertelnością osób z populacji generalnej) z danymi z badania [68]. ....	35
Rysunek 6. Krzywa Kaplan-Meier 'a na podstawie zrekonstruowanych indywidualnych danych pacjentów [68]. ....	36
Rysunek 7. Ekstrapolacja przeżycia całkowitego uwzględniona w analizie ekonomicznej. Typ I SMA. ....	38
Rysunek 8. Schemat modelu markowa. Typ II SMA. ....	44
Rysunek 9. Krzywa Kaplan-Meier'a na podstawie zrekonstruowanych indywidualnych danych pacjentów [69]. ....	46
Rysunek 10. Ekstrapolacja przeżycia całkowitego uwzględniona w analizie ekonomicznej. Typ II SMA. ....	48
Rysunek 11. Struktura modelu Markowa. Typ III SMA. ....	51
Rysunek 12. Modelowane przeżycie wolne od utraty zdolności chodzenia wśród pacjentów z typem III SMA. ....	53
Rysunek 13. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).....	62
Rysunek 14. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności. Typ I SMA. ....	110
Rysunek 15. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności. Typ II SMA.....	110
Rysunek 16. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności. Typ III SMA.....	111
Rysunek 17. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie. ....	120

## 12. ANEKS

### 12.1. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADAŃ

















#### 12.1.1. INFORMACJE UZYSKANE OD FUNDACJI SMA

Mając na uwadze brak informacji na temat kosztów medycznych, niemedycznych i pośrednich wśród polskich pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q zwrócono się do Fundacji SMA ([www.fsma.pl](http://www.fsma.pl)) z prośbą o przedstawienie przekrojowej sytuacji standardowego pacjenta z analizowanej populacji.

Uzyskane dane kwestionariuszowe przedstawiono w tabeli poniżej oraz arkuszu „PL data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów w zależności od fenotypu choroby i/lub osiągniętych etapów rozwoju zdolności motorycznych zastosowano podejście analogiczne do tego zaimplementowanego w modelu analizy ekonomicznej (por. rozdział 3.7.).

**Tabela 31. Informacje uzyskane od Fundacji SMA.**

<p>Poniżej proszę o podanie przekrojowych informacji na temat chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>Spinal Muscular Atrophy</i>, SMA) z Polski, w zależności od typu choroby <b>lub</b> osiągniętych przez chorego (niezależnie od typu SMA) etapów rozwoju zdolności motorycznych (proszę o wskazanie które podejście Państwo wybrali).</p> <p>Proszę o podanie <b>szacunkowych</b> średnich wartości w przeliczeniu na 1 pacjenta lub odsetka pacjentów. Podane wartości pozwolą na zaprojektowanie badania ankietowego wśród chorych.</p> <p>W najbliższym czasie postaramy się dostarczyć Państwu adres ankiety internetowej do rozesłania pośród chorych lub ich opiekunów.</p>			
	SMA 0/1	SMA 2	SMA 3 / 4
Chory:	leżący	siedzący	samodzielnie chodzący
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na transport do ośrodka medycznego <u>w ciągu roku</u>:</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na sprzęt medyczny <u>w ciągu roku</u>:</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na prywatne konsultacje lekarskie <u>w ciągu roku</u>:</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na prywatne zabiegi fizjoterapeutyczne <u>w ciągu roku</u>:</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na dostosowanie mieszkania i samochodu do potrzeb chorego <u>w ciągu roku</u>:</li> </ul>			
			

• Wydatki z portfeli opiekunów/chorych na inne potrzeby wynikające z SMA w ciągu roku:			
• % rodzin z chorym zatrudniających płatną pomoc domową/pielęgniarkę:			
• % rodzin, w których jeden opiekun całkowicie rezygnuje z pracy z powodu SMA:			
• % rodzin, w których jeden opiekun całkowicie redukuje wymiar czasu pracy co najmniej o połowę:			
• % rodzin, w których jeden opiekun redukuje wymiar czasu pracy o mniej niż połowę:			
• Średnia liczba godzin pracy opuszczona w tygodniu z powodu SMA wśród pracujących opiekunów/dorosłych chorych			
• % chorych objętych tzw. opieką nieformalną (pomocą krewnych [z pominięciem rodziców chorego] lub przyjaciół bez wynagrodzenia):			

### 12.1.2. PANEL EKSPERTÓW KLINICZNYCH

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii i zużycia zasobów medycznych wśród polskich chorych na rdzeniowy zanik mięśni brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii czołowych ekspertów klinicznych z Polski.

Badanie przeprowadzono w ramach zmodyfikowanej techniki grupy nominalnej z uwzględnieniem rozdzielonych czasowo etapów składających się na indywidualne i grupowe podejmowanie decyzji w zakresie brakujących danych na temat chorych na SMA z Polski.

Uczestnicy byli czołowymi ekspertami klinicznymi z Polski, mającymi pod swoją opieką pacjentów z SMA.

Podejmowanie decyzji w zakresie poszczególnych danych na poziomie indywidualnym odbyło się w oparciu o przygotowany wcześniej kwestionariusz, dostarczony uczestnikom co najmniej tydzień przed planowanym spotkaniem grupy (Tabela 33.).

Dzień przed planowanym spotkaniem grupy, indywidualne odpowiedzi uczestników zostały opracowane (określono średnie z odpowiedzi, 95% przedziały ufności oraz zakres).

Na spotkaniu grupowym:

- dokładnie wyjaśniono poszczególne pytania;
- zaprezentowano uczestnikom wyniki etapu indywidualnego;

- pod koordynacją autorów badania (PH lub PK) przeprowadzono dyskusję na temat każdego pytania z identyfikacją charakteru odpowiedzi indywidualnych – zachęcano uczestników do podzielenia się metodami w jaki sposób określili dane na etapie indywidualnym, przypominając, że dane poparte analizą np. kart pacjentów cechują się wyższą wiarygodnością.

Ostateczne dane (odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu) określono w ramach grupowego podejmowania decyzji poprzez konsensus. W przypadku braku możliwości uzyskania dokładnych danych (np. estymacji punktowych dla wartości brakujących parametrów), identyfikowano aspekty umożliwiające uzyskanie takich danych (np. heterogenność chorych leczonych w ośrodkach; niektóre ośrodki obejmujące opieką wyłącznie najmłodszych pacjentów).

Spotkanie grupowe odbyło się 16 maja 2017 roku, w Warszawie.

W ramach etapu indywidualnego podejmowania decyzji udział wzięło 8 ekspertów

**Tabela 32. Eksperti od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.**

Ekspert	Informacje na temat eksperta
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]
■	[Redacted]

[Redacted]

Wyniki indywidualnych ankiet ekspertów zaprezentowano w Tabeli 34. oraz arkuszu „PL data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Na drodze konsensusu ustalono najbardziej prawdopodobne odpowiedzi na zadane pytanie, ze wskazaniem zakresu, jeżeli estymacje punktowe nie były możliwe do określenia. Wyniki badania



---

zostały zaprezentowane w Tabeli 35. oraz arkuszu „PL data” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

W trakcie dyskusji najwyższą wagę przywiązywano do opinii opartych na podstawie przeglądu kart pacjentów.

Eksperti kliniczni zwrócili także uwagę, iż informacje dostępne na portalach internetowych lub w literaturze popularno-naukowej w zakresie epidemiologii lub charakterystyki chorych na SMA z Polski nie są poparte dowodami naukowymi lub ich własnymi obserwacjami. Przykładowo, estymacje chorobowości SMA w Polsce przeprowadzone przez organizacje chorych lub fundacje są zawyżone.

Powodem powyższego może być metoda oceny chorobowości, np. estymacje nie uwzględniają występowania ognisk chorych wynikających przede wszystkim z zamieszkania chorych w pobliżu ośrodków medycznych. Ekstrapolacja danych z ognisk chorobowych na całą Polskę może istotnie zawyżyć wskaźniki chorobowości.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



**Tabela 33. Kwestionariusz przesłany uczestnikom badania.**

Kwestionariusz dotyczy chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ang. <i>Spinal Muscular Atrophy, SMA</i> ).					
Proszę o wypełnienie kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje lub dostępne wiarygodne źródła informacji odnoszące się do przedstawionych zagadnień.					
Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i nazwy ośrodka medycznego:					
<i>Pani/Pana dane osobowe zostaną udostępnione wyłącznie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na jej prośbę, ale nie zostaną przedstawione publicznie w żadnym opracowaniu.</i>					
Proszę o odpowiedź na poniższe pytania dotyczące epidemiologii SMA.					
Ilu w Pani/Pana opinii chorych na SMA żyje w <u>Polsce</u> ?					
Ilu chorych na SMA objętych jest opieką w <u>Pani/Pana ośrodku</u> ?					
Ilu w Pani/Pana opinii chorych na SMA jest diagnozowanych w <u>Polsce</u> rocznie?					
Ilu chorych na SMA diagnozowanych jest w <u>Pani/Pana ośrodku</u> lub rozpoczyna w nim leczenie rocznie?					
Proszę o wskazanie odsetka pacjentów z danym typem SMA w momencie diagnozy oraz wśród wszystkich chorych objętych opieką w Pani/Pana ośrodku w chwili obecnej.					
	SMA 0 / 1	SMA 2	SMA 3	SMA 4	suma
W momencie diagnozy					100%
Wśród leczonych w ośrodku					100%
Proszę o wskazanie odsetka pacjentów z danym typem SMA, u których jest wskazane stosowanie nusinersenu uwzględniając istniejące przeciwwskazania medyczne, choroby towarzyszące i potrzebę leczenia.					
	SMA 0 / 1	SMA 2	SMA 3	SMA 4	
% pacjentów:					
Czy w Pani/Pana opinii osiągnięcie tzw. kamieni milowych rozwoju zdolności motorycznych (np. pacjent leżący → siedzący bez wsparcia → stojący i chodzący bez pomocy) ma istotny wpływ na:					
<ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia pacjentów i ich opiekunów (np. pacjent chodzący bez pomocy ma wyższą jakość życia niż pacjent w tym samym wieku mogący wyłącznie siedzieć bez wsparcia)</li> </ul>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko zgonu (np. pacjent chodzący bez pomocy ma niższe ryzyko zgonu niż pacjent w tym samym wieku mogący wyłącznie siedzieć bez wsparcia)</li> </ul>					
Zakładając, że chory z danym typem SMA rozwija zdolności motoryczne dotychczas nieosiągalne dla tego typu SMA, proszę o wskazanie jak w Pani/Pana opinii wyglądałoby przeżycie takiego chorego w skali od 0 do 10, gdzie: 0 oznacza dotychczasowe przeżycie całkowite chorych na dany typ SMA, a 10 – przeżycie całkowite chorych na SMA wyższego stopnia.					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chory na SMA typ 1 rozwija zdolności motoryczne charakterystyczne tylko dla typu 2 0 – przeżycie jak dla SMA 1; 10 – przeżycie jak dla SMA 2;</li> </ul>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chory na SMA typ 2 rozwija zdolności motoryczne charakterystyczne tylko dla</li> </ul>					

typu 3 (samodzielnie chodzi) 0 – przeżycie jak dla SMA 2; 10 – przeżycie jak dla SMA 3 / osób zdrowych;			
Poniżej proszę o podanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetka pacjentów z danym typem SMA, u których wdrażane są poszczególne składowe opieki (za 100% proszę przyjąć wszystkich pacjentów z danym typem SMA) i/lub</li> <li>• średnich wskaźników zużycia zasobów medycznych (np. wizyt, hospitalizacji) wśród pacjentów z danym typem SMA</li> </ul>			
	SMA 0/1	SMA 2	SMA 3 / 4
• % pacjentów wentylowanych mechanicznie w domu:			
• Średnia liczba hospitalizacji w roku:			
Jaki jest najczęstszy powód hospitalizacji?			
• Średnia liczba wizyt w poradni specjalistycznej w roku:			
Jak najczęściej rozliczane są te wizyty z NFZ? <i>Proszę o podanie kodu świadczenia, grupy rozliczeniowej (W11, W12, ...) lub krótkiego opisu.</i>			
• Średnia liczba prywatnych konsultacji z lekarzem w roku:			
• % pacjentów z żywieniem <u>dojelitowym</u> w warunkach domowych:			
Średnia liczba dni z żywieniem dojelitowym w roku:			
• % pacjentów z żywieniem <u>pozajelitowym</u> w warunkach domowych:			
• Średnia liczba dni z żywieniem pozajelitowym w roku:			
• % wymagających leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego:			
Jaką terapię najczęściej stosuje się w leczeniu refluksu u chorych na SMA?			
• % pacjentów wymagających suplementacji witamin i minerałów:			
Jakie suplementy najczęściej stosowane są u chorych na SMA i w jakich dawkach?			
• % pacjentów rehabilitowanych <u>w ośrodku/oddziale dziennym</u> :			
Średnia liczba dni rehabilitacji w roku:			
• % pacjentów rehabilitowanych <u>w domu</u> :			
Średnia liczba domowych porad rehabilitacyjnych w roku:			
Średnia liczba wizyt/zabiegów fizjoterapeutycznych finansowanych przez NFZ w roku:			
Średnia liczba wizyt/zabiegów fizjoterapeutycznych finansowanych przez opiekunów w roku:			
• % pacjentów rehabilitowanych <u>w ramach stacjonarnej rehabilitacji neurologicznej</u> :			
• % pacjentów stosujących ortazy:			
• % pacjentów stosujących pionizatory:			
• % pacjentów wymagających wózka inwalidzkiego:			

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne – proszę o wskazanie jakie:</li> </ul>				
<p>Jaka operacja skoliozy u chorych na SMA jest przeprowadzana najczęściej?</p> <p><i>Proszę o krótką odpowiedź lub wskazanie kodu grupy wg JGP w ramach której rozliczane są te zabiegi najczęściej.</i></p>				
<p>Proszę o podanie Pani/Pana opinii na temat metod postępowania z pacjentem leczonym nusinersen w ramach programu lekowego.</p> <p>Nusinersen podawany jest w formie wlewu dooponowego przez nakłucie lędźwiowe i może wymagać sedacji.</p>				
<p>Jaki będzie odsetek podawania nusinersenu w warunkach ambulatoryjnych (u pozostałych hospitalizacja jednodniowa)?</p>				
<p>W chwili obecnej NFZ wycenia „wprowadzenia cewnika do przestrzeni nadtwardówkowej, podpajęczynówkowej lub podtwardówkowej rdzenia z przerwany lub ciągłym wlewem leku” w warunkach ambulatoryjnych (grupa Z105) na poziomie około 200 zł.</p> <p>Czy koszt podawania nusinersenu na poziomie kosztu „porady ambulatoryjnej” w ramach programu (około 100 zł) dla podawania w warunkach ambulatoryjnych oraz kosztu osobodnia hospitalizacji w ramach programu (około 500 zł) dla podawania wymagającego hospitalizacji będzie w Pani/Pana ocenie wystarczający?</p> <p>Jeżeli nie, proszę o podanie oczekiwanego kosztu podawania lub wskazanie innego świadczenia (np. Z105 dla podawania ambulatoryjnego)</p>				
<p>Dziękujemy za wypełnienie ankiety!</p>				













									(→0)
Wśród									



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



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



## 12.2. MACIERZE PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI – TYP I SMA

### Nusinersen: HINE Responder Definition

Transition Probabilities: Day 64

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Baseline	10%	48%	32%	4%					6%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 183

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	50%	25%	13%						13%
Nimp	3%	53%	33%	6%					6%
Imp	0%	21%	53%	11%					16%
Sits wo				67%				33%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 302

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	25%	25%	25%						25%
Nimp	0%	56%	38%	0%					6%
Imp	0%	15%	54%	31%					0%
Sits wo				100%	0%			0%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 394

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	100%	0%	0%						0%
Nimp	0%	71%	29%	0%					0%
Imp	0%	8%	92%	0%					0%
Sits wo				71%	14%			14%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

### Nusinersen: CHOP INTEND Responder Definition

Transition Probabilities: Day 64

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Baseline	11%	29%	49%	4%					6%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 183

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	25%	25%	25%						25%
Nimp	11%	26%	42%	5%					16%
Imp	3%	6%	81%	8%					3%
Sits wo				67%				33%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

#### Transition Probabilities: Day 302

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	25%	25%	25%						25%
Nimp	17%	17%	33%	17%					17%
Imp	0%	4%	83%	13%					0%
Sits wo				100%	0%			0%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

#### Transition Probabilities: Day 394

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	0%	0%	100%						0%
Nimp	33%	0%	67%	0%					0%
Imp	0%	7%	93%	0%					0%
Sits wo				71%	14%			14%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

#### Nusinersen: Combined Responder Definition

##### Transition Probabilities: Day 64

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Baseline	9%	20%	61%	4%					6%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

##### Transition Probabilities: Day 183

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	17%	33%	33%						17%
Nimp	0%	13%	69%	6%					13%
Imp	5%	5%	76%	7%					7%
Sits wo				67%	0%			33%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

##### Transition Probabilities: Day 302

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	0%	0%	50%						50%
Nimp	25%	0%	50%	0%					25%
Imp	0%	4%	81%	15%					0%
Sits wo				100%	0%			0%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

#### Transition Probabilities: Day 394

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	0%	0%	100%						0%
Nimp	100%	0%	0%	0%					0%
Imp	0%	6%	94%	0%					0%
Sits wo				71%	14%			14%	0%
Stands w				0%	100%	0%		0%	0%
Walks w					0%	100%	0%	0%	0%
S/W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

#### Nusinersen: After Trial Follow-up

##### Transition Probabilities

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss
Wsn	100%	0%	0%					
Nimp		72%	28%	0%				
Imp			60%	40%				
Sits wo				0%	100%			
Stands w					58%	42%		
Walks w						58%	42%	
S/W w/o						0%	100%	
Loss								100%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

#### Example Calculation

Transition probability to the next best health state from the health state Stands With Assistance:

$$\text{transition probability}_{\text{standing to walking}} = \text{Min} \left( 1, \left( \frac{\text{Rate of CI increase}_{\text{per month}} \times \text{Cycle length}}{CI_{\text{walking}} - CI_{\text{standing}}} \right) \right) = \text{Min} \left( 1, \left( \frac{1.09 \times 4}{63.0 - 52.7} \right) \right) = 42\%$$

$\text{transition probability}_{\text{standing to standing}} = 1 - \text{transition probability}_{\text{standing to walking}} = 58\%$ ,  
where CI is the mean CHOP INTEND score.

#### Real-World Care: HINE Responder Definition

##### Transition Probabilities: Day 64

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Baseline	24%	46%	17%	0%					12%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.



## Transition Probabilities: Day 183

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	29%	0%	0%						71%
Nimp	28%	50%	0%	6%					17%
Imp	0%	71%	14%	0%					14%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

## Transition Probabilities: Day 302

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	67%	17%	0%						17%
Nimp	0%	90%	0%						10%
Imp	0%	100%	0%						0%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

## Transition Probabilities: Day 394

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	100%	0%	0%						0%
Nimp	0%	100%	0%						0%
Imp	0%	0%	100%						0%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

**Real-World Care: CHOP INTEND Responder Definition**

## Transition Probabilities: Day 64

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Baseline	37%	49%	2%						12%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

## Transition Probabilities: Day 183

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	64%	0%	0%						36%
Nimp	39%	33%	0%	6%					22%
Imp	0%	0%	100%	0%					0%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



Transition Probabilities: Day 302

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	82%	0%	0%						18%
Nimp	33%	50%	17%						0%
Imp	0%	0%	100%						0%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 394

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	100%	0%	0%						0%
Nimp	100%	0%	0%						0%
Imp	0%	0%	100%						0%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

**Real-World Care: Combined Responder Definition**

Transition Probabilities: Day 64

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Baseline	34%	37%	17%						12%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 183

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	69%	0%	0%						31%
Nimp	17%	33%	8%	8%					33%
Imp	57%	29%	0%	0%					14%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 302

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	80%	0%	0%						20%
Nimp	33%	50%	17%						0%
Imp	100%	0%	0%						0%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

## Transition Probabilities: Day 394

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss	Dead
Wsn	100%	0%	0%						0%
Nimp	100%	0%	0%						0%
Imp	0%	0%	100%						0%
Sits wo				0%				100%	0%
Stands w									
Walks w									
S/W w/o									
Loss								100%	0%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

**Real-World Care: After Trial Follow-up**

## Transition Probabilities

	Wsn	Nimp	Imp	Sits wo	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss
Wsn	100%							
Nimp	95%	5%						
Imp	0%	41%	59%					
Sits wo				41%				59%
Stands w				100%	0%			0%
Walks w					61%	39%		0%
S/W w/o						61%	39%	0%
Loss								100%

Imp = improvement; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Nimp = stabilization of baseline function; S/W w/o = stands/walks unaided; Sits wo = sits without support; Stands w = stands with assistance; Walks w = walks with assistance; Wsn = worsened.

**Example Calculation**

Transition probability to the next worse health state from the health state Walks With Assistance:

$$transition\ probability_{walking\ to\ standing} = \min\left(1, \left(\frac{Rate\ of\ CI\ decrease\ per\ month \times Cycle\ length}{CI_{walking} - CI_{standing}}\right)\right) = \min\left(1, \left(\frac{1.57 \times 4}{63.0 - 52.7}\right)\right) = 61\%$$

$$transition\ probability_{walking\ to\ walking} = 1 - transition\ probability_{walking\ to\ standing} = 39\%$$

where CI is the mean CHOP INTEND score.

**12.3. MACIERZE PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI – TYP II SMA****Nusinersen**

## Transition Probabilities: Day 92

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Baseline	26%	10%	21%	31%	6%	5%		1%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

## Transition Probabilities: Day 169

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Wsn	50%	18%	9%	23%					0%
Nimp	38%	13%	38%	13%					0%
Mild	17%	6%	28%	44%	6%				0%
Mod	4%	8%	12%	73%	4%				0%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
S/W w					80%	20%		0%	0%
S w/o						100%	0%	0%	0%
W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss					100%			0%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 274

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Wsn	61%	11%	11%	11%	6%				0%
Nimp	25%	25%	38%	13%					0%
Mild	8%	0%	38%	54%					0%
Mod	0%	9%	3%	82%	6%				0%
S/W w					71%	0%		29%	0%
S w/o						100%	0%	0%	0%
W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss					0%			100%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 365

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Wsn	71%	21%	7%	0%					0%
Nimp	14%	29%	57%	0%					0%
Mild	9%	27%	36%	27%					0%
Mod	3%	5%	16%	76%					0%
S/W w					88%	0%		13%	0%
S w/o						60%	40%	0%	0%
W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss					50%			50%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 456

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Wsn	85%	8%	8%	0%					0%
Nimp	30%	10%	30%	30%					0%
Mild	27%	7%	33%	33%					0%
Mod	0%	0%	10%	90%					0%
S/W w					88%	0%		13%	0%
S w/o						100%	0%	0%	0%

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss					50%			50%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

### Nusinersen: After Trial Follow-up

#### Transition Probabilities

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss
Wsn	100%							
Nimp		100%						
Mild			87%	13%				
Mod				87%	13%			
S/W w					87%	13%		
S w/o						88%	12%	
W w/o							100%	
Loss								100%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

### Example Calculation

Transition probability to the next best health state from the health state Stands With Assistance:

$$\text{transition probability}_{\text{standing to walking}} = \text{Min} \left( 1, \left( \frac{\text{Rate of HFMSE increase per month} \times \text{Cycle length}}{\text{HFMSE}_{\text{walking}} - \text{HFMSE}_{\text{standing}}} \right) \right) = \text{Min} \left( 1, \left( \frac{0.27 \times 2}{51.0 - 37.55} \right) \right) = 12\%,$$

$$\text{transition probability}_{\text{standing to standing}} = 1 - \text{transition probability}_{\text{standing to walking}} = 88\%,$$

where HFMSE is the mean HFMSE score.

### Real-World Care

#### Transition Probabilities: Day 92

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Baseline	31%	14%	21%	14%	10%	7%	2%	0%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

#### Transition Probabilities: Day 169

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Wsn	54%	8%	23%	15%					0%
Nimp	17%	67%	0%	17%					0%
Mild	0%	33%	56%	0%	11%				0%
Mod	0%	0%	17%	83%	0%				0%

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
S/W w					50%	0%	25%	25%	0%
S w/o					33%	33%	33%	0%	0%
W w/o						100%	0%	0%	0%
Loss								100%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 274

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Wsn	63%	38%	0%	0%					0%
Nimp	38%	25%	38%	0%					0%
Mild	33%	11%	33%	22%					0%
Mod	38%	0%	13%	50%					0%
S/W w					75%	0%		25%	0%
S w/o						50%	50%	0%	0%
W w/o					50%	0%	50%	0%	0%
Loss								100%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 365

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Wsn	79%	21%	0%	0%					0%
Nimp	50%	50%	0%	0%					0%
Mild	43%	0%	57%	0%					0%
Mod	0%	17%	17%	67%					0%
S/W w					75%	25%		0%	0%
S w/o						100%	0%	0%	0%
W w/o						0%	100%	0%	0%
Loss								100%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

Transition Probabilities: Day 456

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
Wsn	71%	12%	6%	12%					0%
Nimp	57%	29%	14%	0%					0%
Mild	40%	20%	40%	0%					0%
Mod	0%	0%	0%	100%					0%
S/W w					67%	0%		33%	0%
S w/o						100%	0%	0%	0%

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss	Dead
W w/o						50%	50%	0%	0%
Loss								100%	0%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

### Real-World Care: After Trial Follow-up

#### Transition Probabilities

	Wsn	Nimp	Mild	Mod	S/W w	S w/o	W w/o	Loss
Wsn	100%							
Nimp	9%	91%						
Mild		9%	91%					
Mod			9%	91%				
S/W w					94%			6%
S w/o					6%	94%		
W w/o						6%	94%	
Loss								100%

Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Mild = mild improvement; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

### Example Calculation

Transition probability to the next best health state from the health state Stands With Assistance:

$$\text{transition probability}_{\text{standing to walking}} = \text{Min} \left( 1, \left( \frac{\text{Rate of HF MSE increase per month} \times \text{Cycle length}}{\text{HF MSE}_{\text{walking}} - \text{HF MSE}_{\text{standing}}} \right) \right) = \text{Min} \left( 1, \left( \frac{0.13 \times 1}{51.0 - 37.5} \right) \right) = 6\%$$

$$\text{transition probability}_{\text{standing to standing}} = 1 - \text{transition probability}_{\text{standing to walking}} = 94\%$$

where HF MSE is the mean HF MSE score.

## 12.4. MACIERZE PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI – TYP III SMA

### Nusinersen

Transition Probabilities: Nusinersen, Day 92

	Ambulatory	Nonambulatory
Ambulatory	100%	0%
Nonambulatory	25%	75%

Transition Probabilities: Nusinersen, Days 169 and 253

	Ambulatory	Nonambulatory
Ambulatory	100%	0%
Nonambulatory	0%	100%

Transition Probabilities: Nusinersen, Day 350

	Ambulatory	Nonambulatory
Ambulatory	100%	0%
Nonambulatory	33%	67%

Transition Probabilities: Nusinersen, Days 450 to 750

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



	Ambulatory	Nonambulatory
Ambulatory	100%	0%
Nonambulatory	0%	100%

#### Nusinersen: After Trial Follow-up

Transition Probabilities: Nusinersen, After Trial Follow-up

	Ambulatory	Nonambulatory
Nonambulatory	50%	50%

#### Real-World Care

Transition Probabilities: Real-World Care, Days 92 to 715

	Ambulatory	Nonambulatory
Ambulatory	100%	0%
Nonambulatory	0%	100%

#### Real-World Care: After Trial Follow-up

Transition Probabilities: Real-World Care, After Trial Follow-up

	Ambulatory	Nonambulatory
Nonambulatory	0%	100%

## 12.5. WYNIKI MAPOWANIA PEDSQL NA EQ-5D

Summary of Mapped EQ-5D Utility Index Score From First Algorithm by Visit: ITT Population, Main Analysis

Study Visit	Statistics	Wsn (N = 131)	Nimp (N = 146)	Mild (N = 79)	Mod (N = 154)	S/W w (N = 53)	S w/o (N = 28)	W w/o (N = 10)	Loss (N = 11)
Screening	n	0	83	0	0	10	4	0	0
	Mean		0.790			0.870	0.794		
	SE		0.0153			0.0366	0.0881		
	Min		0.464			0.642	0.612		
	Q1		0.711			0.790	0.651		
	Median		0.794			0.894	0.783		
	Q3		0.908			0.965	0.938		
	Max		1.000			1.000	1.000		
Day 92	n	29	12	21	24	7	5	1	1
	Mean	0.755	0.730	0.720	0.746	0.885	0.812	0.841	0.800
	SE	0.0262	0.0307	0.0370	0.0347	0.0436	0.0726		
	Min	0.555	0.528	0.367	0.314	0.682	0.568	0.841	0.800
	Q1	0.612	0.668	0.590	0.617	0.799	0.745	0.841	0.800
	Median	0.751	0.712	0.755	0.753	0.908	0.836	0.841	0.800
	Q3	0.880	0.811	0.815	0.891	0.991	0.953	0.841	0.800
	Max	0.992	0.888	0.995	1.000	1.000	0.957	0.841	0.800
Day 169	n	25	14	16	34	8	6	2	1
	Mean	0.711	0.793	0.737	0.773	0.799	0.845	0.977	0.787
	SE	0.0327	0.0504	0.0343	0.0282	0.0502	0.0413	0.0233	
	Min	0.305	0.441	0.362	0.428	0.534	0.688	0.953	0.787
	Q1	0.607	0.625	0.648	0.647	0.731	0.811	0.953	0.787
	Median	0.729	0.906	0.734	0.820	0.810	0.838	0.977	0.787
	Q3	0.855	0.948	0.837	0.923	0.886	0.902	1.000	0.787
	Max	0.944	0.981	0.916	0.995	1.000	0.990	1.000	0.787
Day 274	n	25	13	15	35	11	5	2	2
	Mean	0.729	0.789	0.733	0.764	0.808	0.789	0.870	0.706
	SE	0.0324	0.0335	0.0375	0.0262	0.0345	0.0678	0.1302	0.0102
	Min	0.376	0.633	0.381	0.367	0.637	0.591	0.740	0.696
	Q1	0.624	0.689	0.654	0.657	0.719	0.701	0.740	0.696
	Median	0.768	0.770	0.737	0.779	0.798	0.788	0.870	0.706
	Q3	0.824	0.868	0.816	0.896	0.898	0.889	1.000	0.716
	Max	1.000	1.000	0.955	1.000	1.000	0.976	1.000	0.716
Day 365	n	26	16	16	30	9	4	4	3
	Mean	0.717	0.710	0.679	0.778	0.779	0.791	0.851	0.764



Study Visit	Statistics	Wsn (N = 131)	Nimp (N = 146)	Mild (N = 79)	Mod (N = 154)	S/W w (N = 53)	S w/o (N = 28)	W w/o (N = 10)	Loss (N = 11)
	SE	0.0305	0.0407	0.0428	0.0373	0.0371	0.0570	0.0394	0.0466
	Min	0.313	0.318	0.370	0.309	0.592	0.688	0.750	0.675
	Q1	0.631	0.616	0.559	0.649	0.737	0.700	0.789	0.675
	Median	0.717	0.720	0.719	0.823	0.787	0.770	0.866	0.786
	Q3	0.822	0.831	0.801	0.951	0.808	0.882	0.913	0.832
	Max	0.978	0.951	0.963	1.000	1.000	0.935	0.922	0.832
Day 456	n	26	8	11	31	8	4	1	4
	Mean	0.732	0.769	0.710	0.755	0.778	0.770	0.838	0.805
	SE	0.0282	0.0521	0.0458	0.0349	0.0397	0.0694		0.0784
	Min	0.381	0.508	0.514	0.141	0.595	0.635	0.838	0.592
	Q1	0.663	0.673	0.538	0.668	0.710	0.651	0.838	0.699
	Median	0.726	0.789	0.722	0.835	0.767	0.771	0.838	0.832
	Q3	0.838	0.880	0.857	0.883	0.862	0.889	0.838	0.911
	Max	1.000	0.959	0.947	1.000	0.949	0.905	0.838	0.964
Totala	n	131	63	79	154	43	24	10	11
	Mean	0.730	0.756	0.716	0.764	0.807	0.805	0.878	0.774
	SE	0.0132	0.0188	0.0174	0.0142	0.0182	0.0256	0.0297	0.0303
	Min	0.305	0.318	0.362	0.141	0.534	0.568	0.740	0.592
	Q1	0.624	0.650	0.614	0.649	0.719	0.694	0.827	0.696
	Median	0.729	0.753	0.732	0.782	0.799	0.822	0.873	0.787
	Q3	0.849	0.888	0.827	0.909	0.898	0.903	0.953	0.832
	Max	1.000	1.000	0.995	1.000	1.000	0.990	1.000	0.964

ITT = intention to treat; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Max = maximum; Mild = mild improvement; Min = minimum; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; S w/o = stands unaided; S/W w = stands/walks with assistance; SE = standard error; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

a The summaries are calculated using all utility index values for the patients in a corresponding health state during the treatment period (i.e., day 92 through day 456).

Note: The counts in the column headers represent the number of patients in the health state with available utility values during the clinical trial period (i.e., screening through day 456). No death has been observed in the CHERISH clinical trial.

#### Summary of Mapped EQ-5D Utility Index Score From Second Algorithm by Visit: ITT Population, Main Analysis

Study Visit	Statistics	Wsn (N = 131)	Nimp (N = 146)	Mild (N = 79)	Mod (N = 154)	S/W w (N = 53)	S w/o (N = 28)	W w/o (N = 10)	Loss (N = 11)
Screening	n	0	83	0	0	10	4	0	0
	Mean		0.732			0.812	0.741		
	SE		0.0157			0.0374	0.0949		
	Min		0.408			0.579	0.556		
	Q1		0.644			0.730	0.591		
	Median		0.743			0.844	0.714		
	Q3		0.836			0.914	0.890		
	Max		1.000			0.948	0.980		
Day 92	n	29	12	21	24	7	5	1	1
	Mean	0.697	0.672	0.660	0.689	0.831	0.750	0.767	0.754
	SE	0.0274	0.0303	0.0380	0.0361	0.0452	0.0736		
	Min	0.500	0.464	0.300	0.242	0.611	0.504	0.767	0.754
	Q1	0.545	0.610	0.532	0.549	0.758	0.682	0.767	0.754
	Median	0.704	0.652	0.692	0.683	0.843	0.771	0.767	0.754
	Q3	0.816	0.758	0.763	0.838	0.917	0.891	0.767	0.754
	Max	0.948	0.824	0.943	1.000	0.967	0.901	0.767	0.754
Day 169	n	25	14	16	34	8	6	2	1
	Mean	0.653	0.738	0.673	0.713	0.740	0.779	0.930	0.721
	SE	0.0334	0.0501	0.0359	0.0285	0.0514	0.0419	0.0315	
	Min	0.242	0.373	0.281	0.370	0.470	0.624	0.898	0.721
	Q1	0.544	0.570	0.581	0.578	0.667	0.736	0.898	0.721
	Median	0.657	0.847	0.672	0.770	0.758	0.770	0.930	0.721
	Q3	0.799	0.884	0.787	0.856	0.831	0.852	0.962	0.721
	Max	0.889	0.928	0.848	0.943	0.938	0.924	0.962	0.721
Day 274	n	25	13	15	35	11	5	2	2
	Mean	0.673	0.736	0.672	0.704	0.751	0.726	0.811	0.640
	SE	0.0331	0.0345	0.0388	0.0271	0.0360	0.0687	0.1472	0.0099
	Min	0.294	0.584	0.312	0.295	0.573	0.528	0.664	0.630
	Q1	0.566	0.637	0.599	0.600	0.655	0.637	0.664	0.630

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



Study Visit	Statistics	Wsn (N = 131)	Nimp (N = 146)	Mild (N = 79)	Mod (N = 154)	S/W w (N = 53)	S w/o (N = 28)	W w/o (N = 10)	Loss (N = 11)
Day 365	Median	0.715	0.716	0.673	0.704	0.739	0.714	0.811	0.640
	Q3	0.758	0.811	0.765	0.835	0.843	0.840	0.959	0.650
	Max	0.943	0.967	0.902	1.000	0.955	0.911	0.959	0.650
	n	26	16	16	30	9	4	4	3
	Mean	0.658	0.652	0.618	0.716	0.718	0.729	0.782	0.698
	SE	0.0313	0.0412	0.0428	0.0379	0.0383	0.0571	0.0402	0.0474
	Min	0.245	0.263	0.310	0.236	0.529	0.625	0.683	0.607
	Q1	0.572	0.547	0.491	0.594	0.666	0.637	0.718	0.607
	Median	0.657	0.666	0.657	0.764	0.742	0.711	0.791	0.720
Day 456	Q3	0.762	0.771	0.730	0.893	0.759	0.821	0.846	0.766
	Max	0.925	0.900	0.909	0.953	0.938	0.871	0.863	0.766
	n	26	8	11	31	8	4	1	4
	Mean	0.676	0.708	0.648	0.695	0.710	0.705	0.765	0.739
	SE	0.0290	0.0546	0.0460	0.0359	0.0395	0.0673		0.0794
	Min	0.312	0.430	0.438	0.068	0.530	0.574	0.765	0.523
	Q1	0.603	0.609	0.483	0.613	0.638	0.590	0.765	0.631
	Median	0.678	0.731	0.666	0.768	0.706	0.702	0.765	0.765
	Q3	0.776	0.827	0.790	0.827	0.794	0.820	0.765	0.847
Totala	Max	0.955	0.904	0.896	0.979	0.876	0.841	0.765	0.901
	n	131	63	79	154	43	24	10	11
	Mean	0.672	0.699	0.655	0.704	0.747	0.741	0.814	0.709
	SE	0.0136	0.0191	0.0177	0.0145	0.0188	0.0257	0.0334	0.0309
	Min	0.242	0.263	0.281	0.068	0.470	0.504	0.664	0.523
	Q1	0.563	0.599	0.545	0.590	0.655	0.631	0.753	0.630
	Median	0.663	0.698	0.672	0.721	0.744	0.762	0.798	0.721
	Q3	0.794	0.839	0.773	0.845	0.843	0.846	0.898	0.766
	Max	0.955	0.967	0.943	1.000	0.967	0.924	0.962	0.901

ITT = intention to treat; Loss = loss of Type II/IIIa motor function; Max = maximum; Mild = mild improvement; Min = minimum; Mod = moderate improvement; Nimp = stabilization of baseline function; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; S w/o = stands/walks with assistance; SE = standard error; W w/o = walks unaided; Wsn = worsened.

a The summaries are calculated using all utility index values for the patients in a corresponding health state during the treatment period (i.e., day 92 through day 456).

Note: The counts in the column headers represent the number of patients in the health state with available utility values during the clinical trial period (i.e., screening through day 456). No death has been observed in the CHERISH clinical trial.

## 12.6. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

**Tabela 36. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.**

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań</b>				
<b>§ 2.</b>	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	lip 2017
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.7.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 lip 2017)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.6.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 3.6. i 6.2.	Ostatnie aktualizacje 25 lip 2017
<b>§ 5. ust 1.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna zawiera:</b>			
<b>pkt 1</b>	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>pkt 3</b>	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdział 6.2.	-
<b>§ 5. ust 2.</b>	<b>Czy analiza podstawowa zawiera:</b>			
<b>pkt 1 lit a</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabele 19.-22.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 1 lit b</b>	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?	TAK	Tabele 19.-22.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia	TAK	Tabele 19.-22.; Por. rozdziały	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią?		2.5. i 3.4.	
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2?</li> </ul>	TAK	Tabele 19.-22.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
<b>pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?</li> </ul>	TAK	Tabele 19.-22.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
<b>pkt 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – tabela 18.	-
<b>pkt 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3?</li> </ul>	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	-
<b>pkt 7</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii?</li> </ul>	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.10.	-
<b>§ 5. ust 3.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3?</li> </ul>	TAK	Tabele 19.-22.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
<b>§ 5. ust 4.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia</li> </ul>	TAK	Tabele 19.-22.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?			
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 6.</b>	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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?</li> </ul>	Nie dotyczy	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
<b>§ 5. ust 7.</b>	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników	TAK	Rozdział 3.8.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	zdrowotnych?			
<b>§ 5. ust 8.</b>	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>§ 5. ust 9.</b>	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach DSA T1 – T3 i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach DSA T1 – T3 i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach DSA T1 – T3 i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?</li> </ul>	TAK	Rozdział 4.2.	Szczegóły przedstawiono w arkuszach DSA T1 – T3 i „PSA” modelu dołączonego do opracowania
<b>§ 5. ust 10.</b>	<b>Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:</b>			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	świadczeń ze środków publicznych?			
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?</li> </ul>	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 10.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
<b>§ 5. ust 5.</b>	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Tabele 27. i 28.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?</li> </ul>	TAK	Tabele 6. i 7.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?</li> </ul>	TAK	Rysunek 17.	-
<b>§ 4 ust. 3 pkt 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji</li> </ul>	TAK	Rysunek 13.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?			
<b>§ 5. ust 11.</b>	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 3.6.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 6.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 3.6.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 6.2.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>§ 3. pkt 7 i 9</b>	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>§ 8.</b>	Czy analiza zawiera:			
<b>pkt 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji?</li> </ul>	TAK	Rozdział 9.	
<b>pkt 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</li> </ul>	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.1.	-
<b>Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)</b>				



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>AWA</b>	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2. i 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>AWA</b>	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.4.	-
<b>AWA</b>	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
<b>AWA</b>	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>AWA</b>	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.5., 3.4., 3.5. i 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
<b>AWA</b>	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>AWA</b>	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.7.	-
<b>AWA</b>	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>AWA</b>	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.9.	-
<b>AWA</b>	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
<b>Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)</b>				
<b>4. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 6.2.	-
<b>4. W.AOTM</b>	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazdawkim lub rzadkim?	NIE	Rozdział 4.3.	Brak „minimalnych wymagań”

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej i perspektywy społecznej stosowania produktu leczniczego Spinraza® (nusinersen) w leczeniu pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni związanym z mutacją na ramieniu długim chromosomu 5 w ramach programu lekowego w warunkach polskich.



Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
<b>4.1. W.AOTM</b>	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
<b>4.2. W.AOTM</b>	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
<b>4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.5. i 3.9.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
<b>4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
<b>4.4. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>4.4.1. W.AOTM</b>	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.6.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
<b>4.4.4. W.AOTM</b>	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
<b>4.5. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdziały 2.5.; 3.5.	-
<b>4.6. W.AOTM</b>	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
<b>4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM</b>	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.5.	-
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.5.	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
	obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?			
<b>4.7. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.7.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
<b>4.7.2. W.AOTM</b>	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.7.	-
<b>4.8. W.AOTM</b>	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.9.; szczegóły w rozd. 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	Szczegóły w modelu dołączonego do opracowania
<b>4.9. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.1.	-
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11. W.AOTM</b>	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdziały 2.2.- 2.4. i 3.5.-3.7.; podsumowanie w Rozdział 3.10.	Szczegóły w modelu dołączonego do opracowania
<b>4.11.1. W.AOTM</b>	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i> )?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
<b>4.11.2. W.AOTM</b>	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.9.; 4.2.	-
<b>4.11.1.</b>	Czy w analizie wrażliwości:	TAK	Rozdziały 3.9.;	-

Nr <sup>a</sup>	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie <sup>b</sup>	Uwagi
<b>W.AOTM</b>	zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?		4.2.	
<b>4.12. W.AOTM</b>	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
<b>4.12.1. W.AOTM</b>	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
<b>4.13. W.AOTM</b>	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

<sup>a</sup> fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ( Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytocznymi AOTMiT z 2016 roku;

<sup>b</sup> numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.