



IGNORANTIA NOCET

# Translarna<sup>®</sup> (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat

Analiza ekonomiczna  
Wersja 1.1

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Przygotowano dla:**

PTC Therapeutics International Limited

Warszawa, 9 lipca 2019 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173  
NIP: 521-352-90-98  
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:  
5 000,00 PLN  
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:  
mBank  
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 9 lipca 2019 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie AOTMiT OT.4331.19.2019.AKP.8. Pierwotnie analiza została zakończona 21 lutego 2019 r.

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

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>8</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Analiza uzasadnienia ceny leku Translarna® w Polsce.....</b>	<b>15</b>
1.1. Status leku sierociego .....	16
1.2. Waga problemu zdrowotnego.....	17
1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa.....	18
1.4. Przedstawienie kosztów badań i rozwoju realizowanych przez Zamawiającego.	19
1.5. Porównanie kosztu atalurenu do innych leków sierocych w Anglii .....	21
1.6. Brak systemowych rozwiązań w leczeniu chorób rzadkich w Polsce .....	21
1.7. Wybrane problemy aktualnej praktyki klinicznej w Polsce .....	24
1.8. Wnioski .....	26
<b>2. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....</b>	<b>26</b>
<b>3. Strategia analityczna.....</b>	<b>27</b>
<b>4. Perspektywa .....</b>	<b>28</b>
<b>5. Horyzont czasowy .....</b>	<b>28</b>
<b>6. Ocena wyników zdrowotnych.....</b>	<b>29</b>
6.1. Skuteczność kliniczna .....	29
6.2. Profil bezpieczeństwa .....	30
<b>7. Technika analityczna.....</b>	<b>32</b>
<b>8. Modelowanie.....</b>	<b>33</b>

---

---

8.1. Struktura modelu.....	34
8.2. Prawdopodobieństwa przejść.....	36
8.2.1. Modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w oparciu o wyniki 6MWT z badań klinicznych .....	36
8.2.2. Modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w oparciu o dane z rejestru STRIDE .....	42
8.2.3. Czas do rozwinięcia się skoliozy i utraty możliwości samodzielnego oddychania .....	45
8.2.4. Czas przeżycia całkowitego .....	48
8.3. Jakość życia.....	50
8.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	50
8.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i> .....	50
8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa .....	50
8.4. Masa ciała chorych .....	54
8.5. Dyskontowanie.....	57
8.6. Walidacja modelu.....	58
<b>9. Analiza kosztów.....</b>	<b>60</b>
9.1. Zużycie zasobów medycznych.....	62
9.2. Koszt atalurenu .....	65
9.3. Koszt stosowania kortykosteroidów.....	68
9.4. Koszty wydania i przepisania leków .....	69

---

---

9.5. Koszt monitorowania .....	69
9.6. Koszt fizjoterapii .....	70
9.7. Koszt utraty zdolności chodzenia .....	71
9.7.1. Wózki inwalidzkie .....	71
9.7.2. Wspomaganie oddychania .....	73
9.7.3. Operacja skoliozy .....	74
9.8. Podsumowanie kosztów .....	74
<b>10. Założenia i dane wejściowe .....</b>	<b>75</b>
<b>11. Wyniki analizy .....</b>	<b>76</b>
11.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	76
11.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji .....	78
<b>12. Jednokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>80</b>
<b>13. Wielokierunkowa analiza wrażliwości .....</b>	<b>103</b>
<b>14. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>105</b>
<b>15. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>106</b>
<b>16. Dyskusja .....</b>	<b>107</b>
<b>17. Załączniki .....</b>	<b>113</b>
17.1. Wycena kosztów .....	113
17.1.1. Prednizon .....	113
17.1.2. Deflazacort .....	114
17.2. Parametry funkcji przeżycia w modelu ekonomicznym .....	115

---

---

17.2.1. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia .....	115
17.2.2. Prawdopodobieństwo rozwinięcia skoliozy i wentylacji mechanicznej .....	116
17.2.3. Prawdopodobieństwo zgonu .....	116
17.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych .....	117
17.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych ..	117
17.3.2. Strategia wyszukiwania .....	118
17.3.3. Selekcja badań.....	118
17.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy .....	120
17.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych .....	120
17.4. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą .....	122
17.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	122
17.4.2. Strategia wyszukiwania .....	123
17.4.3. Selekcja badań.....	125
17.4.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy .....	126
17.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej	127
17.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	128
<b>18. Spis tabel .....</b>	<b>130</b>
<b>19. Spis rysunków .....</b>	<b>135</b>

---

---

<b>20. Bibliografia.....</b>	<b>137</b>
------------------------------	------------

---

## Indeks skrótów

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



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

---

## Streszczenie

### CEL I ZAKRES ANALIZY

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

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

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce atalurenu (Translarna®) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, finansowanego w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego *Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)*.

### METODYKA ANALIZY SPEŁNIAJĄCEJ WYMÓG FORMALNY

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

---

otrzymały pozytywną decyzję refundacyjną (np. w mukopolisacharydozie typu II<sup>1</sup>). Udowodnienie opłacalności stosowania atalurenu przy uwzględnieniu progów opłacalności zdefiniowanych dla chorób „powszechnych” (na poziomie trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca) jest rzeczą mało prawdopodobną w przypadku leków sierocych.

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

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

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

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

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model dostarczony przez Zamawiającego. Podstawowe rozwiązania analityczne przyjęte w modelu nie uległy zmianie w stosunku do analizy ocenianej przez AOTMiT w procesie o refundację z 2016 roku<sup>2</sup>. Główne zmiany dotyczą dostosowania czasu do utraty chodzenia do warunków polskich.






---

<sup>1</sup> *Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013*

<sup>2</sup> *Analiza Weryfikacyjna Translarna® 2016*

Ponadto, w analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia modelowano w oparciu o dostarczone przez Zamawiającego dane z rejestru STRIDE.

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

Cenę jednostkową atalurenu uzyskano od Zamawiającego.   
  
  
  


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

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

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

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

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

## WYNIKI

### Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu ATA+BSC vs BSC

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu jest [REDACTED]

### Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika publicznego na leczenie jednego chorego atalurem przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (RSS) wynosi [REDACTED]

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

Wyniki z analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej są zbliżone do perspektywy płatnika publicznego.

W wariantcie uwzględniającym dane dotyczące czasu do utraty zdolności chodzenia z rejestru STIRDE wynik ICUR w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS wyniósł [REDACTED] PLN/QALY.

## PODSUMOWANIE I WNIOSKI

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

Biorąc pod uwagę ultra-rzadkie wskazanie do stosowania leku Translarna®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak alternatywnego leczenia, które umożliwiłoby przedłużenie czasu zdolności chodzenia do zakończenia dojrzewania, finansowanie leku Translarna® z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się

---

niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć cenę leku w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

---

---

# 1. Analiza uzasadnienia ceny leku Translarna® w Polsce

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

Dotychczas jedynymi lekami, o których wiadomo, że spowalniają proces pogarszania się siły mięśniowej i funkcji ruchowych w DMD były sterydy, jednak ich skuteczność należy uznać za daleką od oczekiwań chorych i lekarzy specjalistów. Należy podkreślić, że ataluren jest pierwszym lekiem, który celuje w podstawową przyczynę choroby tj. utratę dystrofin<sup>4</sup>. Bez dystrofin mięśnie słabną prowadząc do utraty zdolności chodzenia, niewydolności sercowej i oddechowej oraz śmierci. Ponadto Translarna® posiada status leku sierocego przyznany przez EMA (rozdział 1.1.).

W niniejszym rozdziale wskazano argumenty przemawiające za refundacją leku Translarna®, przy założeniu podejścia egalitarystycznego (zakładające solidarność społeczeństwa) w podejmowaniu decyzji refundacyjnej<sup>5</sup>. Podejście egalitarystyczne zakłada, że wszyscy chorzy powinni mieć dostęp i prawo do odpowiedniego leczenia odzwierciedlając w ten sposób preferencje społeczne i potrzebę ratowania życia.

*Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Ustawa o refundacji] oraz*

---

<sup>3</sup> Bushby 2010

<sup>4</sup> Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA. To zbyt wczesne występowanie kodonu stop w sekwencji mRNA powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości. (patrz *ChPLTranslarna®*)

<sup>5</sup> Łanda 2009

---

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

## 1.1. Status leku sierocego

W maju 2005 roku EMA nadała leкови Translarna® status leku sierocego (EU/3/05/278) podkreślając jego ważną rolę w leczeniu zagrażającej życiu i chronicznie upośledzającej chorobie, która występuje nie częściej niż u 5 na 10 000 mieszkańców w Unii Europejskiej<sup>6</sup>. Dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) występuje u jednego na 3 600-6 000 urodzonych chłopców. Zgodnie z publikacją *Ferens-Sieczkowska 2011* dystrofia mięśniowa Duchenne'a z obecnością mutacji nonsensownej w genie dystrofiny dotyczy około 10-15% mutacji w DMD. Według danych z raportu rocznego PTC Therapeutics Inc. na DMD warunkowane mutacją nonsensowną w genie dystrofiny cierpi ok. 2 500 chorych na terenie Unii Europejskiej oraz 2 000 chorych na terenie Stanów Zjednoczonych. Oznacza to, że choroba ta występuje w przybliżeniu u 5 na 1 000 000 mieszkańców na terenie Unii Europejskiej<sup>7</sup>.

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

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

---

<sup>6</sup> *European Medicines Agency opinion on orphan designation*

<sup>7</sup> 2 500 chorych / 513 milionów (populacja EU wg Eurostatu)



## 1.2. Waga problemu zdrowotnego

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

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

Leczenie DMD w każdym z wyżej wymienionych etapów jest bardzo złożone i obejmuje szereg dziedzin medycyny: opiekę nerwowo-mięśniową, rehabilitację, opiekę ortopedyczną, pulmonologiczną, kardiologiczną, gastrologiczną i psychologiczną<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Bushby 2010

Do utraty zdolności chodzenia dochodzi przeważnie w wieku od 9 do 14 lat<sup>910</sup>, co jak można przypuszczać, uwarunkowane jest zróżnicowaniem standardów opieki medycznej otrzymywanej przez poszczególnych chorych. Postęp w dziedzinie leczenia DMD na przestrzeni ostatnich 50 lat umożliwił wydłużenie oczekiwanego przeżycia chorych z ok. 14 lat (w latach 60-tych) do ok. 25 lat (w latach 90-tych). Obecnie coraz powszechniejsze stają się przypadki chorych dożywających ok. 30 lat. Należy jednak podkreślić, że wydłużenie przeżycia wiąże się ze wzrostem dostępności wspomagania kardiologicznego i oddechowego, które umożliwia funkcjonowanie pacjenta w późniejszych okresach choroby, gdy mięśnie chorego w znacznym stopniu już nie funkcjonują<sup>1112</sup>.

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

### 1.3. Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Zarówno w *Analizie klinicznej* jak i w niniejszym opracowaniu (rozdział 11.1.) udowodniono, że terapia ATA umożliwia osiągnięcie znaczących korzyści zdrowotnych u chorych na DMD, wpływając przede wszystkim na jakość i długość życia chorych.

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej* lek Translarna® opóźnia progresję choroby i utratę zdolności chodzenia. Zastosowana terapia atalurem w łącznej dawce 40 mg/kg m.c./dobę spowolniła proces utraty mobilności pacjentów pediatrycznych, a różnica zmian dystansu pokonywanego przez chorych w czasie 6-minutowego marszu względem wyników w grupie placebo osiągnęła predefiniowany próg istotności klinicznej wynoszący 30 metrów (=31,3 metry). Analiza czasu w jakim nastąpiło 10% trwałe zmniejszenie dystansu pokonywanego w teście 6MWT wskazała, że u pacjentów otrzymujących ataluren choroba postępowała w statystycznie istotnie mniejszym stopniu niż w grupie kontrolnej otrzymującej placebo.

<sup>9</sup> Humbertclaude 2012

<sup>10</sup> Analiza kliniczna

<sup>11</sup> Nigro 2012

<sup>12</sup> Muscular Dystrophy Association DMD

Obserwowana różnica między grupą chorych poddanych terapii atalurem w dawce 40 mg/kg m.c./dobę, a grupą otrzymującą placebo była widoczna już we wczesnej fazie badania i utrzymywała się do jego zakończenia.

Opóźnienie procesu utraty mobilności stanowiło bezpośrednią korzyść kliniczną z terapii atalurem, co w przyszłej praktyce klinicznej może pozwolić pacjentom z dystrofią mięśniową Duchenne'a na dłuższe samodzielne funkcjonowanie. Co ważne, spowolnienie procesu utraty mobilności wiąże się z innymi korzystnymi efektami leczenia, które, jak podkreślają badacze, trudno oszacować w relatywnie krótkim czasie 48 tygodni (m.in. wydłużenie czasu do konieczności poruszania się na wózku inwalidzkim, wydłużenie czasu do wystąpienia powikłań oddechowych i co za tym idzie - wydłużenie czasu przeżycia), niemniej istotne klinicznie różnice na korzyść terapii atalurem w dawce 40 mg/kg m.c./dobę raportowano w przypadku analizy wyników testów sprawnościowych na czas, takich jak wchodzenie i schodzenie z 4 stopni oraz bieg/marsz na dystansie 10 metrów, a także w zakresie czasu spędzanego na wózku inwalidzkim oraz aktywności fizycznej w życiu codziennym. Co istotne, stosowanie atalurenu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem przypadkowych upadków w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowo, pozytywny trend (przy braku istotnej statystycznie różnicy) na korzyść stosowania atalurenu w dawce 40 mg/kg m.c./dobę w porównaniu z placebo obserwowano w przypadku oceny siły mięśniowej w badaniach miometrycznych oraz funkcjonowania fizycznego jako jednego z aspektów jakości życia chorych. Nieznaczny trend na korzyść analizowanej interwencji stwierdzono także w immunohistochemicznej analizie stopnia ekspresji dystrofiny w bioptatach tkanki mięśniowej pobranych od pacjentów.

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych w części ekonomicznej ustalono, że liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) jest

██  
██  
██

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

PTC Therapeutics International Limited (Podmiot odpowiedzialny dla leku Translarna®) jest globalną firmą biotechnologiczną, zajmującą się opracowywaniem i komercjalizacją innowacyjnych technologii, stosowanych w leczeniu poważnych, zagrażających życiu oraz

rzadkich chorób. Firma koncentruje wysiłki w zakresie badania i rozwoju leków umożliwiających modulowanie RNA i wpływanie na produkcję białek. Głównym produktem firmy jest ataluren (nazwa handlowa Translarna®) – lek stosowany w leczeniu chorych z zaburzeniami genetycznymi warunkowanymi przez mutację nonsensowną: dystrofii mięśniowej Duchenne'a oraz mukowiscydozie.

Wnioskując z publikowanych raportów finansowych *PTC Therapeutics 2014* oraz *PTC Therapeutics 2017*, firma przeznaczona duże nakłady na finansowanie obszaru badań i rozwoju technologii (R&D – ang. *research and development*), którego celem jest tworzenie skutecznych, bezpiecznych oraz wygodnych w użyciu technologii medycznych. Nakłady na finansowanie R&D w latach 2013-2017 r. przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Kategoria finansowa	Nakłady na R&D w 2017 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2016 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2015 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2014 roku (mln \$)	Nakłady na R&D w 2013 roku (mln \$)
Nakłady na R&D	117,5	117,6	121,8	79,8	54,9
Nakłady na R&D związane z lekiem Translarna®	76,0	84,6	83,5	47,1	30,3
Przychody	194,4	82,7	36,8	25,2	34,7

Na podstawie powyższej tabeli wnioskować można, że PTC Pharmaceutical Inc. (spółka macierzysta PTC Pharmaceutical International Limited) w ciągu ostatnich lat znacznie zwiększał nakłady finansowe na działania w obszarze badań i rozwoju. Nakłady inwestycyjne na R&D w 2017 roku wzrosły w stosunku do roku 2013 o ok. 114%. W latach 2013-2016 same tylko nakłady na R&D przekraczały przychody spółki.

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

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

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

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

Na podstawie *Danych dostarczonych przez Zamawiającego* do NICE określono, że koszt stosowania atalurenu mieści się w przedziale kosztowym porównywalnych leków sierocych stosowanych w populacjach o zbliżonej liczebności.

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

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

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

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

DMD należy do chorób rzadkich, to znaczy takich które dotyczą niewielki odsetek całej populacji. W Europie chorobę uznaje się za rzadką, gdy dotyka co najwyżej 1 osobę na 2 000

osób.<sup>13</sup> Komisja Europejska przyjęła 29 kwietnia 1999 r. wspólnotowy program działania w dziedzinie rzadkich chorób w ramach działań w zakresie zdrowia publicznego (1999-2003). Rozporządzenie nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z 16 grudnia 1999 r. zaznacza, że pacjenci cierpiący na rzadkie stany chorobowe powinni być uprawnieni do takiej samej jakości leczenia jak inni pacjenci.

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

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

W Polsce założenia *Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich* opracowane zostały w procesie szerokich konsultacji w 2011 roku, zaś od tego czasu trwają prace nad ostateczną wersją Planu, które planowo powinny były zakończyć się do 18 grudnia 2012 roku<sup>1415</sup>.

W Polsce prace nad Planem rozpoczęto w 2011 r., a pierwszy jego projekt trafił do Ministerstwa Zdrowia w lutym 2013 r., jednak w tej postaci nie został on zaakceptowany. Powstała nowa wersja, którą w grudniu 2017 r. Ministerstwo Zdrowia w postaci roboczego projektu skierowało do konsultacji społecznych<sup>16</sup>.

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

### A. Klasyfikacja i rejestr chorób rzadkich

- Kodyfikacja chorób rzadkich
  
- Rejestr chorób rzadkich

---

<sup>13</sup> *Medme.pl*

<sup>14</sup> *Graliński 2013*

<sup>15</sup> *Posiedzenie Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich*

<sup>16</sup> *Rynekzdrowia.pl - Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich do końca 2018 r.*

---

## B. Diagnostyka chorób rzadkich

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

## C. Opieka zdrowotna dla pacjentów z chorobami rzadkimi

- Zwiększenie dostępności wysoko-specjalistycznej opieki medycznej
- Zwiększenie dostępności terapii lekowych
- Zwiększenie dostępności do drogich technologii
- Poprawa systemu rehabilitacji

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

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

- Rozwój i wspieranie badań
- Edukacja medyczna
- Edukacja społeczna

## F. Monitorowanie realizacji planu

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

- Nie zdefiniowano celów operacyjnych planu dla chorób rzadkich. Powyższe zadania określają szeroki zakres zadań, ale nie precyzują co należy zrobić.
-

- Brak ośrodków referencyjnych dla pacjentów chorych na choroby rzadkie. Powstające ośrodki nie są przygotowane do pełnienia tych świadczeń oraz nie mają doświadczenia.

Polska jest jednym z ostatnich krajów UE, w którym tego typu program nie został wdrożony. W lutym 2018 roku, na konferencji z okazji Światowego Dnia Chorób Rzadkich, wiceminister zdrowia Marek Tombariewicz zapowiedział, że do końca 2018 roku powinien zostać przyjęty oczekiwany od dawna Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich. Mirosław Zieliński, prezes Krajowego Forum na rzecz Terapii Chorób Rzadkich, przypomniał, że w przypadku preparatów stosowanych w chorobach rzadkich, nazywanych lekami sierocymi, nie powinno się stosować tzw. utylitarnej oceny efektywności terapii, w tym QALY, z którego to powodu wiele leków sierocych nie może być finansowanych z powodu zbyt wysokiej ceny<sup>17</sup>. Zgodnie z *Zarządzeniem MZ ws. powołania zespołu do opracowania Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich*, powołany na jego mocy zespół powinien przedłożyć Ministrowi Zdrowia projekt nie później niż do dnia 28 lutego 2019 roku.

## 1.7. Wybrane problemy aktualnej praktyki klinicznej w Polsce

Leczenie DMD jest bardzo złożone i obejmuje szereg dziedzin medycyny: opiekę nerwowo-mięśniową, rehabilitację, opiekę ortopedyczną, pulmonologiczną, kardiologiczną, gastrologiczną i psychologiczną<sup>18</sup>. Ze względu na rzadkość występowania DMD oraz brak programów zdrowotnych dedykowanych chorym w analizowanym wskazaniu, najprawdopodobniej w praktyce mogą występować trudności z zapewnieniem niezbędnej opieki medycznej. Z odnalezionych w Internecie doniesień, wynika, że pacjenci w Polsce mają problemy z dostępem do badań genetycznych, rehabilitacji oraz respiratorów. Jak wynika z wywiadu udzielonego przez Katarzynę Kozłowską – członka Komisji Rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych dla portalu niepełnosprawni.pl w 2005 roku istniały znaczne bariery w leczeniu chorych na DMD: dzieci chore na DMD nie miały systemowo zapewnionych i refundowanych rehabilitacji oraz sprzętu ortopedycznego (np. ortez, gorsetów). Możliwość refundacji sprzętu ortopedycznego raz na dwa lub trzy lata nie

<sup>17</sup> Rynekzdrowia.pl - Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich do końca 2018 r.

<sup>18</sup> Bushby 2010



jest wystarczająca ze względu na szybki wzrost dzieci w czasie, gdy choroba zaczyna się objawiać. Duże obciążenie finansowe stanowiły też respiratory<sup>19</sup>. Na podstawie wywiadu udzielonego przez dr Annę Kosterę-Pruszczyk portalowi nazdrowie.pl w 2010 roku dostęp do leków i rehabilitacji był ograniczony. Steroidy, które spowalniają postęp choroby co prawda nie są drogie ale dziecko musi przyjmować te leki wiele lat, a jeden z rodziców nie pracuje, bo musi się nim opiekować co znacznie nadwyręża rodzinny budżet. Rehabilitacja zazwyczaj w ramach ubezpieczenia zdrowotnego dostępna jest na okres miesiąca, a powtórzenie cyklu leczenia dostępne jest po 2-3 miesiącach. Zdaniem dr Kostery-Pruszczyk rehabilitacja powinna być prowadzona w sposób ciągły. Lekarka zwróciła też uwagę na to, że tylko niektóre koszty związane z leczeniem domowym przewlekłej niewydolności oddechowej są refundowane a dostęp do niezbędnych urządzeń możliwy jest wyłącznie dzięki pomocy Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych<sup>20</sup>. Jak wynika z artykułu dr Anny Łusakowskiej z Katedry i Kliniki Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w 2012 roku pacjent i rodzina napotyka problemy z dostępem do rehabilitacji i badań genetycznych<sup>21</sup>.

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

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

Objęcie chorych na DMD leczeniem w ramach programu lekowego z zastosowaniem atalurenu umożliwiłoby rozwiązanie podstawowego problemu, tj. braku systemowej opieki

<sup>19</sup> *Niepelnosprawni.pl* – wózek inwalidzki bez tajemnic

<sup>20</sup> <https://nazdrowie.pl/artukul/informacje/nie-mozna-opuszczac-rak/> (dostęp online: 08.02.2019)

<sup>21</sup> Medme.pl

medycznej. Należy też mieć na uwadze, że stosowanie atalurenu opóźnia okres utraty zdolności chodzenia i tym samym odsuwa w czasie konieczność stosowania sprzętu ortopedycznego, wózków inwalidzkich oraz respiratorów.

## 1.8. Wnioski

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

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

## 2. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce atalurenu (Translarna®) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w ramach programu lekowego *Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)* zwanego dalej *Programem lekowym*. Obecnie substancja nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

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

Populacja:

- chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną dystrofiny w wieku od 2 lat.

Interwencja:

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

Komparator:

- wyłącznie leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy (BSC).

Wyniki:

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

Kortykosteroidy są obecnie jedyną terapią, wskazaną w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a, która opóźnia postęp choroby i w kontekście analiz ekonomicznych mogą być określane jako najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care* – BSC).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat.

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

### 3. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu Markowa dostarczonego przez Zamawiającego, w którym dostosowano dane kosztowe oraz komparator do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Uwzględniono w nim wyniki porównania dla atalurenu w połączeniu z leczeniem objawowym obejmującym kortykosteroidy (ATA+BSC) względem leczenia objawowego obejmującego kortykosteroidy (BSC) stosowanego obecnie w Polsce w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia (rozdział 17.3).

---

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

## 4. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia)
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

## 5. Horyzont czasowy

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

W związku z tym, że w analizie uwzględniono punkt końcowy w postaci czasu przeżycia całkowitego w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy wynoszący 50 lat i obejmujący 200 kwartalnych cykli modelowania. W ramieniu BSC modelu ekonomicznego odsetek pacjentów umierających w tym horyzoncie wynosi 0,94.

## 6. Ocena wyników zdrowotnych

### 6.1. Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności ATA w porównaniu z PLC została wykonana w oparciu o dane z *Badania 007* (publikacje *Bushby 2014*, *EMA 2014*, *Haas 2015* oraz dane od Zamawiającego: *ESD 2015*) oraz *Badania 020* (publikacje *McDonald 2017*, dane od Zamawiającego: *ESD 2015*) w czasie 48 tygodni. Ponadto przedstawiono metaanalizę *Badania 007* oraz *Badania 020* na podstawie publikacji *McDonald 2017* oraz danych od Zamawiającego, tj. abstraktu konferencyjnego *Goemans 2016* oraz *ESD 2015*.

- wyniki uzyskane w czasie 6MWT;
- odsetek chorych, u których odnotowano pogorszenie wyniku 6MWD;
- czas do progresji 6MWD;
- jakość życia związana ze zdrowiem;
- testy sprawnościowe na czas;
- zdolności do wejścia lub zejścia po 4 stopniach;
- utrata zdolności do samodzielnego poruszania się;
- aktywność fizyczna;
- ocena aktywności według kwestionariusza NSAA;
- czas spędzony na wózku inwalidzkim;
- przypadkowe upadki;
- badania miometryczne.

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

- odległość przebyta w 6MWT mierzona w metrach;

W *Badaniu 007* odległość pokonaną w czasie 6MWT oceniano w populacji ITT oraz w populacji cITT, uznanej przez EMA za słusznie wyodrębnioną. W każdej z populacji zastosowano kilka różnych metod statystycznych, zgodnie z którymi w części przypadków wykazano między grupą ATA a PLC różnicę istotną statystycznie (lub różnica była na granicy istotności statystycznej). Z kolei **różnica istotna klinicznie między grupami została spójnie wykazana w każdej z populacji**, niezależnie od przyjętej metodyki. Zgodnie

z przedstawionymi wynikami ataluren istotnie klinicznie (oraz statystycznie) opóźnia progresję mierzoną za pomocą 6MWT w czasie 48 tygodni w porównaniu z brakiem leczenia.

Różnica między grupą ATA a PLC w odniesieniu do odległości pokonanej w czasie 6MWT jest jeszcze bardziej widoczna w przypadku podgrup wyodrębnionych w *Badaniu 007* (np. podgrupa ADP, chorzy z wynikiem początkowym 6MWT poniżej 350 m lub w przedziale od 300 do 400 m), w których odnotowano różnicę istotną statystycznie i **klinicznie**. Należy także wnioskować, że ataluren wykazuje korzyści u chorych niezależnie od stopnia nasilenia choroby, przy czym w bardziej zaawansowanych stadiach, efekt ten jest bardziej widoczny, ze względu na pogłębiającą się progresję. Zgodnie z opinią EMA stosowanie atalurenu w mniej zaawansowanych stadiach choroby jest równie zasadne.

Wyniki z *Badania 020* można uznać za zbliżone do wyników z *Badania 007* – mimo że w populacji ITT nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy dla 6MWD, to przewaga atalurenu nad placebo była istotna klinicznie. **Istotne klinicznie** i statystycznie różnice obserwowano z kolei w wyodrębnionych podgrupach, tj. u chorych z wynikiem początkowym 6MWD wynoszącym od  $\geq 250$  do  $< 400$  m,  $\geq 300$  m do  $< 400$  m oraz od  $\geq 300$  m do  $< 450$  m.

Zgodnie z wynikiem metaanalizy, zarówno w populacji ADP, jak i w grupie z początkowym wynikiem 6MWD wynoszącym od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m odnotowano istotną statystycznie (i **klinicznie**) różnicę na korzyść ATA. W grupie ADP różnica wynosiła 21 m, natomiast w grupie z wynikiem początkowym 6MWD od  $\geq 300$  m do  $< 400$  m aż 45 m.

## 6.2. Profil bezpieczeństwa

### Ocena bezpieczeństwa ATA w porównaniu z leczeniem objawowym u chorych w wieku od 5 lat (badania randomizowane)

W *Badaniu 007* w żadnej z analizowanych grup chorych w czasie 48 tygodni nie odnotowano zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem powstałe w czasie 48 tygodni terapii w *Badaniu 020* wystąpiły jedynie w grupie PLC – u 1 chorego (brak istotnej statystycznie różnicy między grupami). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą ATA a grupą PLC w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia zarówno w *Badaniu 007*, jak i w *Badaniu 020* (w grupie ATA zdarzenia te odnotowano w obu przypadkach u 3,5% chorych). W *Badaniu 020* zarówno w grupie ATA, jak i w grupie PLC wśród zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia najczęściej występowały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem, tj.

---

u odpowiednio 3,5% i 6,1%. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupami dla żadnego ze zdarzeń.

Większość zdarzeń niepożądanych w *Badaniu 007* w grupie ATA wystąpiło w umiarkowanym stopniu nasilenia (54%). Zdarzenia niepożądane o łagodnym stopniu nasilenia u chorych leczonych ATA odnotowano u 28%, a zdarzenia o ciężkim nasileniu u 14%. Nie obserwowano zdarzeń zagrażających życiu. W *Badaniu 020* większość zdarzeń niepożądanych w grupie ATA miała łagodne nasilenie (53%), zdarzenia niepożądane o umiarkowanym stopniu nasilenia wystąpiły u 30%, a zdarzenia o ciężkim nasileniu u 6%. W obu badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawionych w zależności od stopnia nasilenia.

W *Badaniu 007* w grupie ATA wśród zdarzeń niepożądanych najwięcej (44%) określono jako zdarzenia o możliwym związku z leczeniem. W tej samej grupie zdarzenia prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem odnotowano u 30%, zdarzenia niezwiązane z leczeniem u 14%, a prawdopodobnie związane z leczeniem u 9%. Z kolei w *Badaniu 020* w grupie ATA wśród zdarzeń niepożądanych najwięcej (38%) określono jako zdarzenia niezwiązane z leczeniem. W tej samej grupie zdarzenia o możliwym związku z leczeniem wystąpiły u 24%, zdarzenia prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem u 17%, a prawdopodobnie związane z leczeniem u 10%. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupami dla żadnej z kategorii zdarzeń przedstawionych według prawdopodobieństwa związku z leczeniem.

W *Badaniu 007* zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia ogółem odnotowano u niemal wszystkich chorych w obu grupach. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy między grupą ATA a PLC dla żadnej z kategorii ocenianych zdarzeń. W *Badaniu 020* w grupie ATA zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u niemal 90% chorych. W grupie PLC zdarzenia te obserwowano u zbliżonego odsetka chorych, tj. u 88% (brak istotnych statystycznie różnic między grupami). W przypadku poszczególnych zdarzeń w większości przypadków nie było znamienych statystycznie różnic między grupami. Wyjątek stanowiła biegunka i krwimocz, która występowała częściej w grupie ATA oraz zaparcia, które obserwowano częściej w grupie PLC. W obu badaniach do najczęściej występujących kategorii zdarzeń w obu grupach zaliczono zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Średnie stężenie cholesterolu i trójglicerydów znajdowało się w górnym zakresie normy już na początku badania, a w czasie leczenia wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, szczególnie u chorych otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy. Jednak jedynie dla

---

zmiany stężenia cholesterolu odnotowano istotną statystycznie zmianę na niekorzyść ATA w grupie leczonej jednocześnie kortykosteroidami. Ciśnienie tętnicze krwi w czasie leczenia wzrosło znacznie w grupie ATA niż w grupie PLC, jednak nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między grupami.

### **Ocena bezpieczeństwa atalurenu u chorych w wieku $\geq 2$ do $< 5$ lat (badanie jednoramienne)**

Zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u wszystkich chorych, natomiast zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem u 36% chorych. Określono, że zdarzenia te w zdecydowanej większości miały łagodny stopień nasilenia. U żadnego chorego nie obserwowano zdarzeń o co najmniej ciężkim nasileniu oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Do najczęstszych zdarzeń zaliczono gorączkę (43%) oraz zakażenie ucha i zapalenie nosogardzieli (oba zdarzenia u 29% chorych). U wielu chorych odnotowano nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych, w tym dla AlAT, AspAT, kinazy keratynowej i/lub dehydrogenazy mleczanowej. Zdarzenia te uznano za związane z patofizjologią nmDMD oraz utratą mięśniową. Dostępne dane z *Badania 030* potwierdzają znany już profil bezpieczeństwa atalurenu. Profil bezpieczeństwa atalurenu prawdopodobnie jest zbliżony w populacji chorych od 2 do 5 r.ż. i chorych po 5 r.ż.

### **Długoterminowa ocena bezpieczeństwa atalurenu (badanie jednoramienne)**

W czasie pierwszych 48 tygodni ciężkie działania niepożądane odnotowano u 2% chorych, a działania niepożądane u 26%. Zdarzenia niepożądane obserwowano u 84%, z czego najczęstszymi, podobnie jak w przypadku badań randomizowanych, były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (38%) i zaburzenia żołądka i jelit (36%).

## **7. Technika analityczna**

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy



uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*,

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego* PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

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

## 8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ATA+BSC vs BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model ekonomiczny dostarczony przez Zamawiającego dostosowany do warunków polskiej praktyki klinicznej. Model ekonomiczny był pierwotnie oceniany przez AOTMiT w ramach procesu o refundację w 2016 roku<sup>22</sup>. Podstawowe rozwiązania analityczne w niniejszym modelu nie uległy zmianie. Główną różnicą jest sposób modelowania czasu do utraty zdolności chodzenia. W modelu uwzględniono funkcjonalność, która umożliwia dostosowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC do warunków polskiej praktyki klinicznej. Dodatkowo w analizie uwzględniono dane z rejestru STRIDE dostarczone przez Zamawiającego. W analizie wrażliwości przedstawiono wariant, w którym uwzględniono czas do utraty zdolności chodzenia na podstawie danych z rejestru.

Ponadto w stosunku do poprzednio ocenianego raportu zmieniono założenia dotyczące jakości życia.

---

<sup>22</sup> Analiza Weryfikacyjna Translarna® 2016

Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwa przejść chorego do poszczególnych stanów nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

## 8.1. Struktura modelu

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

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

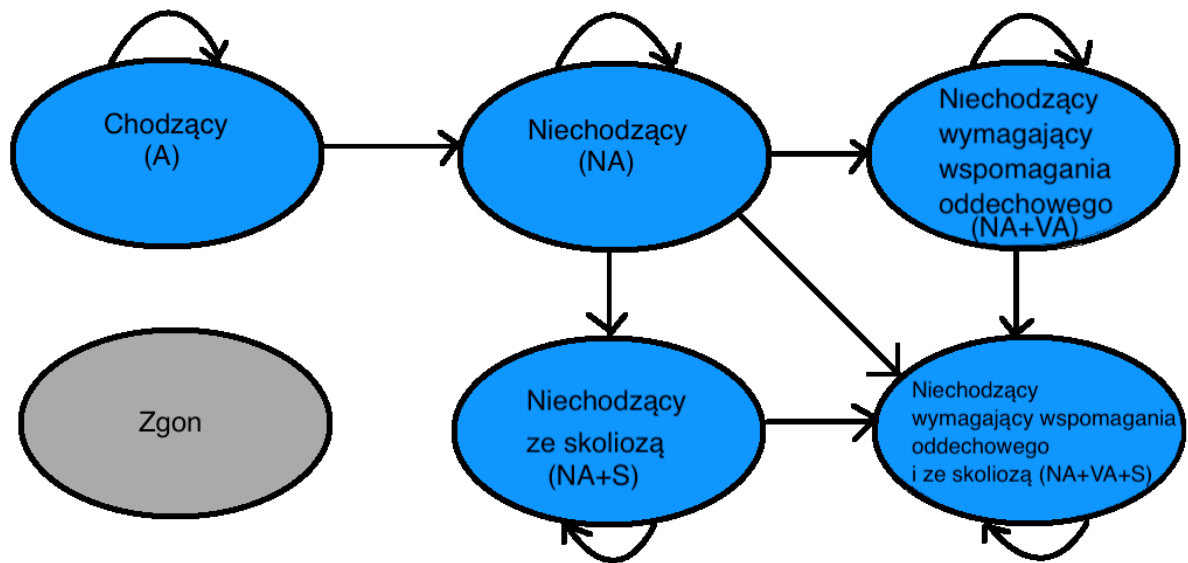
Zgodnie z przebiegiem choroby, w modelu uwzględniono sześć stanów:

1. chodzący (A),
2. niechodzący (NA),
3. niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego (NA+VA),
4. niechodzący ze skoliozą (NA+S),
5. niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego i ze skoliozą (NA+VA+S),
6. zgon

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

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

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



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

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu jest stan chodzący. Zgodnie z danymi do jakości życia z publikacji *Landfeldt 2014 uwzględniono*, że stan chodzący dzieli się na wczesny chodzący i późny chodzący. Stan późny chodzący obejmuje pacjentów od 8 r.ż. W stanie chodzącym chory może pozostać do momentu wystąpienia progresji choroby (wówczas przechodzi do stanu niechodzącego). Przejście do stanu niechodzącego modelowano wykorzystując ekstrapolację wyniku sześciominutowego marszu z badań klinicznych. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant konserwatywny, w którym przejście do stanu niechodzącego modelowano w oparciu o dostarczone przez Zamawiającego niepublikowane dane z rejestru STRIDE.

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

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

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

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

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

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

## **8.2. Prawdopodobieństwa przejść**

### **8.2.1. Modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w oparciu o wyniki 6MWT z badań klinicznych**

Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia oszacowano wykorzystując krzywą Kaplana-Meiera odczytaną z wykresu z publikacji *Ricotti 2013* dla chorych leczonych kortykosteroidami. Do danych odczytanych z wykresu dopasowano dwa rozkłady prawdopodobieństwa a następnie zmodyfikowano parametry tych rozkładów, tak aby oczekiwany wiek utraty zdolności chodzenia odpowiadał przeciętnemu wiekowi utraty zdolności chodzenia chorych w Polsce.

Następnie oszacowano przeciętną korzyść zdrowotną dla chorych stosujących ataluren, tj. opóźnienie utraty zdolności chodzenia wykorzystując dane z badań 007 i 020 dotyczących wyników testu sześciominutowego marszu. Wyniki te ekstrapolowano i uzyskano różnicę w czasie do utraty zdolności chodzenia pomiędzy atalurenem, a leczeniem objawowym. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA oszacowano poprzez przesunięcie krzywej dla BSC o wartość odpowiadającą różnicy w czasie do utraty zdolności chodzenia.

### 8.2.1.1. Ekstrapolacja nieliniowa wyników testu sześciominutowego marszu

W modelu centralnym w analizie podstawowej przyjęto, że utrata zdolności chodzenia będzie następować zgodnie z trendem liniowym oraz rozpatrzono alternatywny trend nieliniowy. Oba podejścia zostały przedstawione polskim ekspertom-klinicytom<sup>23</sup>, którzy następnie zostali poproszeni o ocenę wiarygodności tych oszacowań zgodnie ze swoją wiedzą na temat przebiegu choroby u chorych leczonych w Polsce. Klinicyści potwierdzili, że wnioskowanie na podstawie wyników testu 6MWD jest uzasadnione. Dwóch ankietowanych ekspertów jest zdania, że szacunki otrzymane z modelu nieliniowego są bardziej prawdopodobne<sup>24</sup>. W związku z powyższym uznano za zasadne uwzględnienie w analizie podstawowej modelu nieliniowego.

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

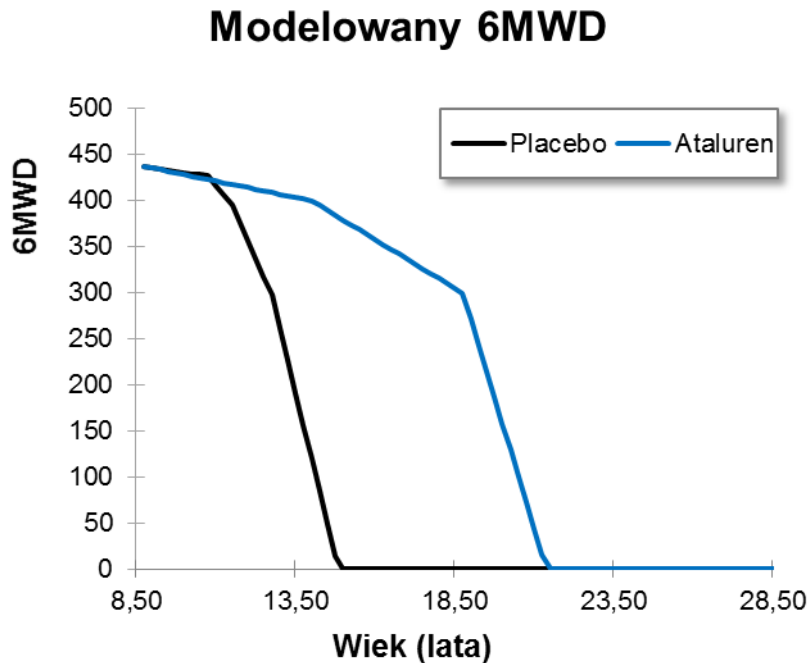
- 6MWD > 400 m - spadek 6MWD postępuje najwolniej
- 6MWD ∈ <300m, 400m> - spadek 6MWD postępuje w średnim tempie
- 6MWD < 300 m – spadek 6MWD postępuje najszybciej

Wykonawca modelu dostarczył dane z badania 007 i 020 dla ramienia BSC i ATA+BSC na podstawie, których oszacowano spadki 6MWD w każdym z powyższych przedziałów. Dane do ekstrapolacji i wykonane obliczenia zostały opublikowane w posterze *Clayton 2016*.

---

<sup>24</sup> wyniki badania ankietowego są zamieszczone w *Analizie Problemu Decyzyjnego*

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



Z wykresu wynika, że efekt zdrowotny atalurenu, tj. opóźnienie czasu do utraty zdolności chodzenia w stosunku do BSC wyniesie 7,1 lat.

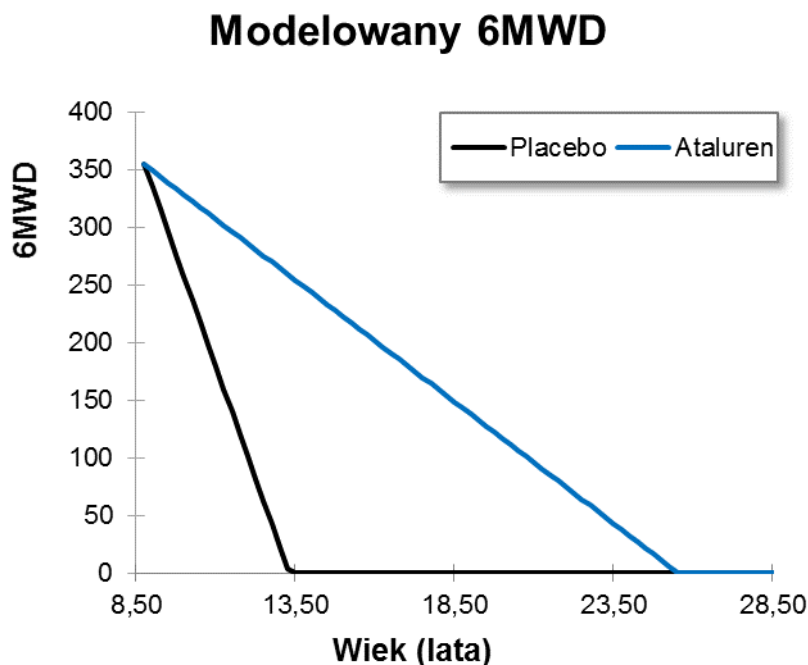
#### 8.2.1.2. Ekstrapolacja liniowa wyników testu sześciominutowego marszu

W celu oszacowania różnicy czasu do utraty zdolności chodzenia pomiędzy zastosowanymi interwencjami użyto ekstrapolacji liniowej danych z badań 007 i 020 zamieszczonych w *NICE Ataluren HST* (zdaniem komitetu oceniającego<sup>25</sup> NICE badanie 020 dostarcza cennych informacji i może przyczynić się do redukcji niepewności związanej z wynikami badania 007) dotyczących dystansu, jaki byli w stanie przejść chorzy w przeciągu 6 minut (6MWD).

Wynik ekstrapolacji wskazuje, że chorzy leczeni ATA+BSC będą zachowywali zdolność chodzenia aż o 12,2 lat dłużej względem chorych leczonych BSC (25,6vs 13,3 lat). Dane do ekstrapolacji i wykonane obliczenia zostały opublikowane w posterze *Clayton 2016*.

<sup>25</sup> ang. *Evaluation Committee*

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



Z wykresu wynika, że efekt zdrowotny atalurenu, tj. opóźnienie czasu do utraty zdolności chodzenia w stosunku do BSC wyniesie 12,2 lat.

#### 8.2.1.3. Dopasowanie rozkładów parametrycznych do czasu do utraty zdolności chodzenia

W publikacji *Ricotti 2013* przedstawiono dwie krzywe Kaplana-Meiera obrazujące czas do utraty zdolności chodzenia w zależności od reżimu stosowania kortykosteroidów. W analizie podstawowej uwzględniono krzywą Kaplana-Meiera dla chorych stosujących kortykosteroidy codziennie. Do odczytanej z wykresu krzywej dopasowano funkcje parametryczne: rozkładu log-normalnego oraz rozkładu log-logistycznego. W analizie wrażliwości zastosowano drugą krzywą, dla chorych stosujących kortykosteroidy z przerwami. W rozdziale 17.2.1 (patrz Tabela 47) przedstawiono oszacowania parametrów rozkładów.

Należy zwrócić uwagę, średnia i mediana wieku utraty chodzenia w badaniu *Ricotti 2013* wynosiła powyżej 13 lat. Z informacji otrzymanych od ekspertów-klinicystów wynika, że przeciętny wiek utraty zdolności chodzenia chłopców chorych na nmDMD wynosi 10,5 lat-11 lat, czyli mniej niż w badaniu *Ricotti 2013*.

W związku z powyższym oszacowania parametrów rozkładów przeskalowano, tak aby przy zachowaniu tego samego kształtu krzywej czasu do utraty zdolności chodzenia osiągnąć przeciętny wiek utraty zdolności wynoszący 10,5. W tym celu wykorzystano makro napisane w języku VBA<sup>26</sup>, które znajduje taką wartość parametrów skali przy zachowaniu stałych wartości parametrów kształtu dla której oczekiwany wiek utraty zdolności chodzenia osiągnie zakładany poziom.

Analogiczną metodę zastosowano, do wyznaczenia krzywej czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA+BSC. Oczekiwany wiek utraty chodzenia pacjentów stosujących ataluren oszacowano dodając do oczekiwanego wieku chorych w ramieniu BSC efekt zdrowotny atalurenu określony za pomocą ekstrapolacji nieliniowej wyniku 6MWD. W ten sposób otrzymano, że przeciętny wiek utraty chodzenia pacjentów stosujących ataluren wynoszący 17,6. Następnie odnaleziono taką wartość parametrów skali obu rozkładów przy zachowaniu stałych wartości parametrów kształtu dla których oczekiwany wiek utraty zdolności chodzenia osiągnie zakładany poziom.

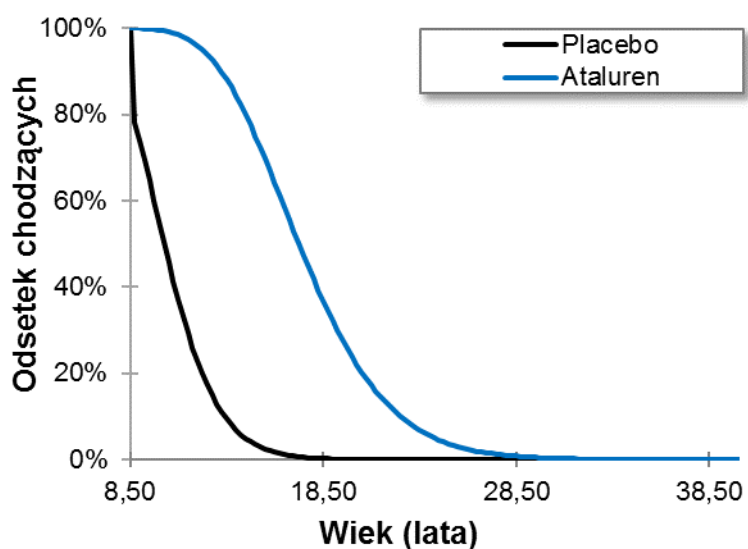
Czas do utraty zdolności chodzenia dla ATA+BSC i BSC został przedstawiony na poniższych rysunkach (dla ekstrapolacji liniowej Rysunek 5 oraz dla ekstrapolacji nieliniowej Rysunek 4). Na wykresach przedstawiono funkcję rozkładu log-normalnego wykorzystaną w analizie podstawowej<sup>27</sup>.

<sup>26</sup> *Visual Basic for Applications*

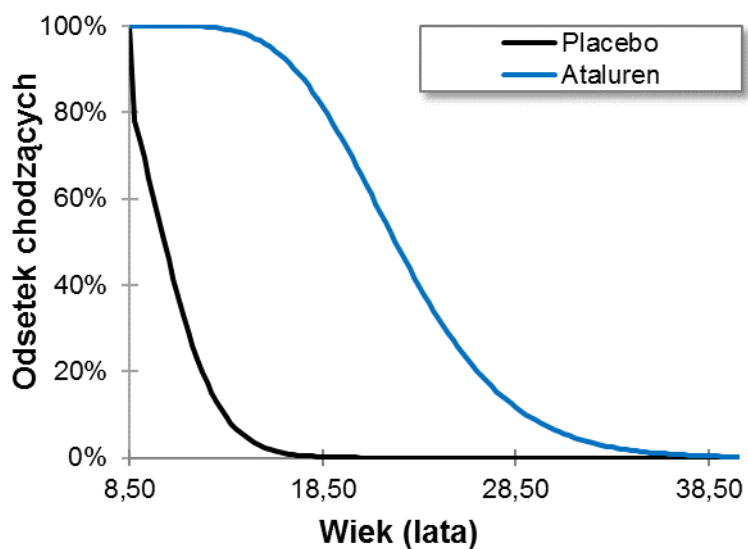
<sup>27</sup> Wnioskodawca we wniosku złożonym do NICE przedstawił modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w oparciu o rozkład Weibulla. Zespół oceny dowodów (ang. *Evidence Review Group*) NICE biorąc pod uwagę, nie tylko jakość dopasowania ale także prawdopodobieństwo wystąpienia danych krzywych w warunkach klinicznych uznał, że preferowanym rozkładem dla czasu utraty zdolności chodzenia jest rozkład log-normalny [*NICE Ataluren HST*]. W związku z powyższym w modelu dla czasu do utraty zdolności chodzenia uwzględniono tylko dwa rozkłady: log-normalny (w analizie podstawowej) oraz log-logistyczny (w analizie wrażliwości).



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



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



Parametry dopasowanych funkcji prawdopodobieństwa użytych w analizie przedstawiono w załączniku 17.2.1 (patrz Tabela 47, Tabela 49, Tabela 50, Tabela 51).

## 8.2.2. Modelowanie czasu do utraty zdolności chodzenia w oparciu o dane z rejestru STRIDE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Po utracie możliwości chodzenia, chorzy na DMD mogą przejść do stanu, w którym wymagają pomocy w oddychaniu (NA+VA), do stanu, w którym rozwinęła się u nich skolioza (NA+S), bądź do stanu, w którym wymagają pomocy w oddychaniu oraz mają rozwiniętą skoliozę (NA+VA+S). Przeprowadzone badanie kliniczne nie trwało wystarczająco długo, aby uzyskać dane pozwalające na oszacowanie prawdopodobieństw przejść chorego do poszczególnych stanów. W związku z tym, w modelu prawdopodobieństwa przejść ze stanu, w którym chory nie chodzi do pozostałych stanów (NA+VA, NA+S lub NA+VA+S) określono w oparciu o dane z publikacji *Humbertclaude 2012*. Opublikowane dane pochodziły z francuskiej bazy dystrofinopatii i obejmują 278 pacjentów z DMD ze średnim czasem obserwacji wynoszącym 14,2 lat. W publikacji tej, autorzy stwierdzili statystycznie istotną zależność pomiędzy wiekiem utraty zdolności chodzenia i diagnozowaniem skoliozy, a także wiekiem utraty możliwości chodzenia, a zdiagnozowaniem natężonej pojemności życiowej (FVC)  $\leq 30\%$ . Chory z FVC  $\leq 30\%$  ma ciężką niewydolność oddechową i wymaga pomocy w oddychaniu. W publikacji,

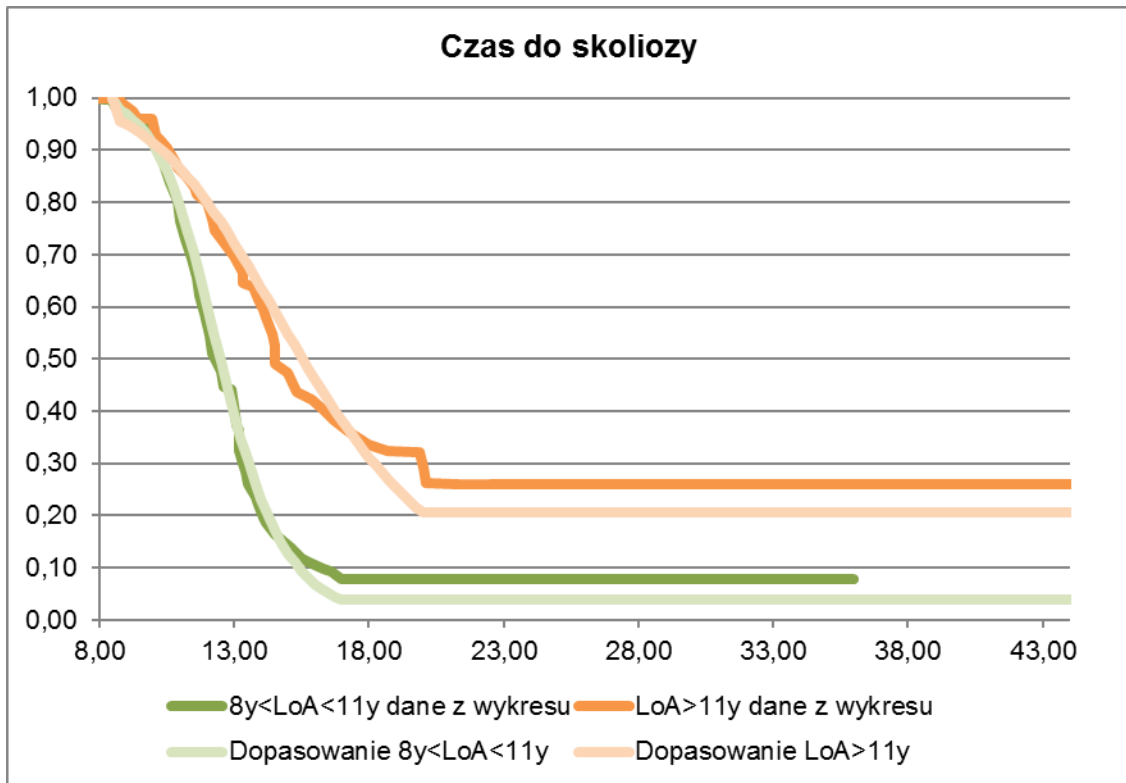
pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od wieku utraty zdolności chodzenia: pierwsza grupa to chorzy w wieku do 8 lat, druga grupa to chorzy z przedziału 8-11 lat, zaś trzecia grupa zawierała chorych powyżej 11 roku życia. Biorąc pod uwagę, że modelowana grupa składa się z chorych chodzących, dla których średnia wieku na początku badania wyniosła 8,8 lat, do analizy wykorzystano jedynie dwie grupy wiekowe: 8-11 lat oraz powyżej 11 lat.

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

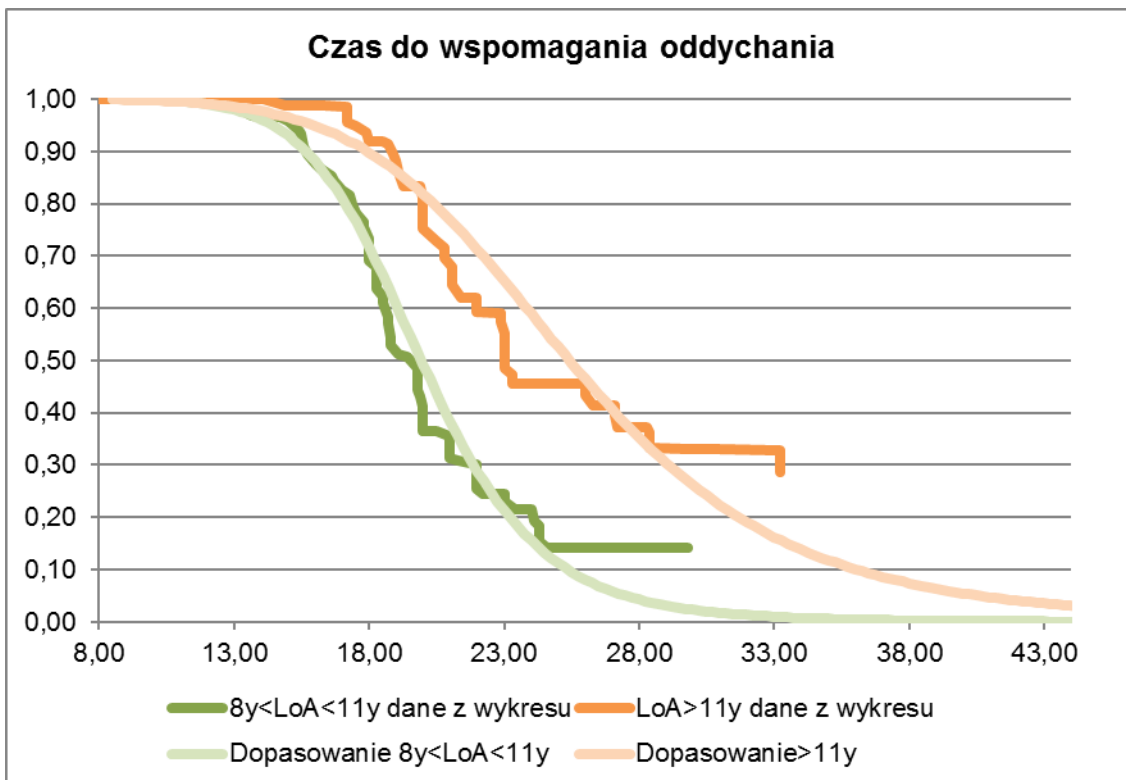
W literaturze można odnaleźć potwierdzenie faktu, że u chorych, którzy dłużej zachowują zdolność chodzenia, występują mniejsze szanse na rozwinięcie się skoliozy (*Eagle 2007, Yilmaz 2004, Kinali 2007*). Stąd też, przedłużenie czasu, w którym chorzy chodzą, jest jednym z najważniejszych czynników zapobiegania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

Zgodnie z publikacją *Humbertclaude 2012*, u chorych, którzy utracili umiejętność chodzenia w wieku 8-11 lat po 17 roku życia nie rozwija się skolioza, to znaczy krzywa dla czasu do wystąpienia skoliozy stabilizuje się na poziomie wieku 17 lat. W przypadku chorych, którzy utracili umiejętność chodzenia po 11 roku życia, skolioza nie rozwija się po osiągnięciu wieku 20 lat, oznacz to, że krzywa dla czasu do wystąpienia skoliozy stabilizuje się na poziomie 20 lat. Poniższe rysunki (Rysunek 9, Rysunek 10) przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera z publikacji *Humbertclaude 2012* wraz z dopasowanymi do nich krzywymi.

**Rysunek 9.**  
**Czas do wystąpienia skoliozy**



**Rysunek 10.**  
**Czas do utraty zdolności samodzielnego oddychania**



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

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

Prawdopodobieństwo wystąpienia skoliozy i wspomagania oddechowego modelowano za pomocą rozkładów log-logistycznych.<sup>28</sup>

Parametry dopasowanych funkcji prawdopodobieństwa użytych w analizie przedstawiono w załączniku 17.2.2 (patrz Tabela 52, Tabela 53).

#### **8.2.4. Czas przeżycia całkowitego**

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

Jeśli chory przechodzi do stanu zgon ze stanu chodzącego, przypuszcza się, że jego zgon mógł nastąpić z innych przyczyn niż z powodu DMD. Ryzyko zgonu zależne od wieku wyznaczono na podstawie danych z *Bazy demograficznej GUS*.

Przeszukano literaturę w celu odnalezienia badań dotyczących prawdopodobieństwa zgonu spowodowanego jedynie DMD w zależności od wieku chorego. Odnaleziono dwie publikacje:

---

<sup>28</sup> W analizie złożonej do NICE wnioskodawca w obu przypadkach zastosował rozkłady Weibulla (który spełnia założenie proporcjonalnego hazardu). Zgodnie z podejściem preferowanym przez zespół oceny dowodów NICE w modelu wykorzystano bardziej elastyczne formy rozkładów, tj. rozkład log-logistyczny.



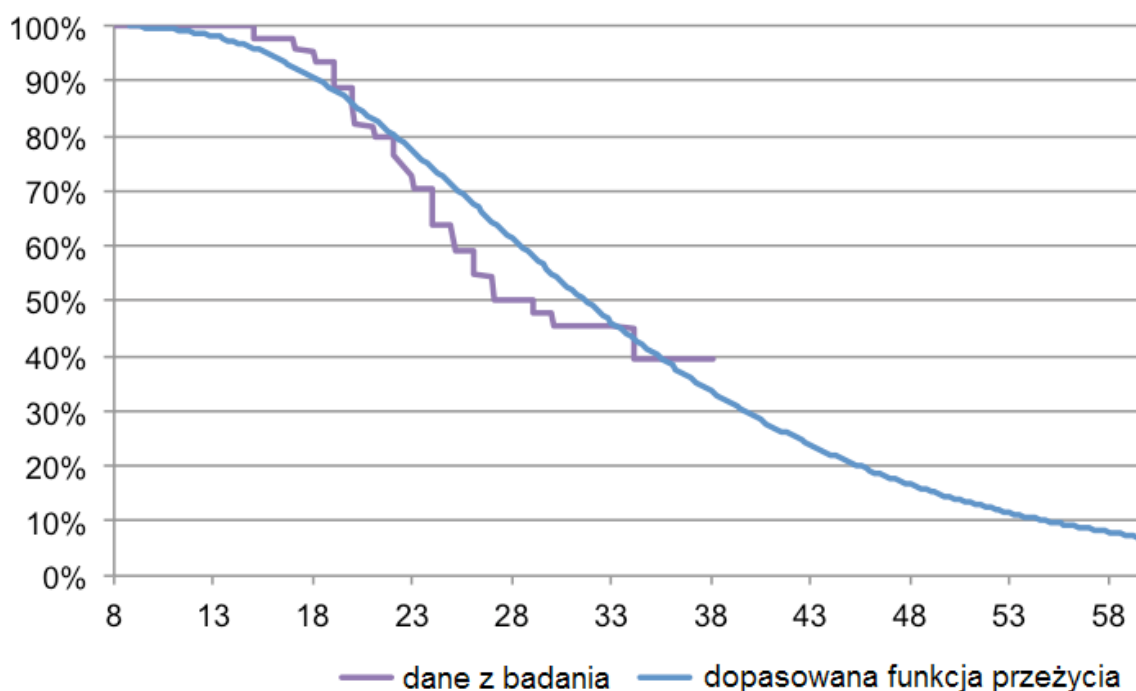
*Rall 2012* oraz *Van den Bergen 2014*, w których zostały zaprezentowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera dla chorych z DMD.

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

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

#### Rysunek 11.

#### Funkcja przeżycia dopasowana do danych z badania dotyczących czasu życia chorych



Przyjęto, że ryzyko przeżycia jest identyczne w ramieniu ATA i BSC co stanowi różnicę w stosunku do poprzednio ocenianego przez AOTMiT modelu (wówczas założono, że ryzyko względne zgonu w ramieniu ATA wynosi 0,67). Należy jednak zaznaczyć, że zgony mogą wystąpić dopiero po utracie zdolności chodzenia.

Parametry dopasowanych funkcji prawdopodobieństwa użytych w analizie przedstawiono w załączniku 17.2.3 (patrz Tabela 53).

## 8.3. Jakość życia

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

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie trzy publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 17.3.5.

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

W ramach przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej* odnaleziono jedynie badania w których analizowano obszary w zakresie codziennego funkcjonowania związane z jakością życia takie jak: chodzenie, wchodzenie po schodach, ocena kończyn górnych oraz inne (ubieranie się, skakanie, pływanie, jazda na rowerze, itp.). Ponadto oceniano funkcjonowanie emocjonalne, społeczne, funkcje poznawcze, aktywność w szkole oraz sen. Nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D lub innych miar bezpośrednich.

### 8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa

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

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

kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie publikacji *Landfeldt 2014*, ze względu na wykorzystanie w nim instrumentu pomiaru EQ-5D oraz raportowanie jakości życia dla stanów zdrowia chorego odpowiadających stanom wyszczególnionym niniejszym modelem ekonomicznym. Wybrane dane z publikacji zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (**Tabela 7**).

**Tabela 7.**  
**Użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia chorych w analizowanym wskazaniu**

Stan chorego	Średnia użyteczność	Użyteczność chorych w Wielkiej Brytanii
Wczesny chodzący (5-7 lat)	0,75	0,66*
Późny chodzący (8-11 lat)	0,65	0,58*
Wczesny niechodzący (12-15 lat)	0,24	0,25*
Późny niechodzący (powyżej 16 lat)	0,15	0,12*

\*wartości odczytane z wykresu

W analizie podstawowej wykorzystano średnie użyteczności z całej próby pacjentów w badaniu. W analizie wrażliwości natomiast zastosowane użyteczności pacjentów z Wielkiej Brytanii, które były najniższe w całym badaniu.

W publikacji *Landfeldt 2015* podano, że użyteczność pacjentów wymagających wentylacji oszacowana za pomocą HUI wynosi 0,1. Ze względu na brak oszacowań przeprowadzonych przy wykorzystaniu kwestionariusza EQ-5D podaną wartość uwzględniono w analizie jako użyteczność pacjentów wymagających wspomaganie oddechowego.

Nie odnaleziono danych opisujących jaki spadek użyteczności towarzyszy pojawieniu się skoliozy u chorego na nmDMD, jednak biorąc pod uwagę jak poważnym problemem jest skolioza oraz jej leczenie, w modelu założono, że użyteczność ulegnie zmniejszeniu. Skolioza powoduje ból, dyskomfort i trudności z oddychaniem.

W publikacji *Cheung 2018* podano, że u pacjentów z idiopatyczną skoliozą subiektywne pogorszenie stanu zdrowia w stosunku do poprzednich 9-12 miesięcy powoduje obniżenie

użyteczności o 0,08. Natomiast w publikacji Aldebeyan 2016 przedstawiono wyniki badania z których wynika, że stopień w jakiej młodzieńcza idiopatycznej skolioza wpływa na jakość życia jest porównywalny z innymi upośledzającymi chorobami, np. zapalnymi chorobami jelit czy mukowiscydozą. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku DMD skolioza jest znacznie bardziej problematyczna, ponieważ czynność płuc jest ograniczona zarówno przez skrzywienia kręgosłupa jak i osłabienie mięśni, co również wpływa na mięśnie oddechowe. W przeciwieństwie do idiopatycznej skoliozy istnieje znaczne zmniejszenie pojemności życiowej, nawet w przypadku skoliozy z niewielkim skrzywieniem (patrz *Heller 1997*). Operacja kręgosłupa przeprowadzana jest często nawet w łagodnych przypadkach, gdyż poprawia komfort siedzenia, wygląd i jakość życia (*Kinali 2006*). W związku z powyższym przyjęto, że spadek użyteczności związany ze skoliozą będzie równy różnicy pomiędzy jakością życia w stanie wczesnym niechodzącym a późnym niechodzącym (patrz **Tabela 7**).

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

W publikacji *Landfeldt 2014* oszacowano również spadek użyteczności głównego opiekuna osoby chorej niechodzącej, który wyniósł średnio 0,11. Z powodu braku dokładnych danych dotyczących konkretnej wartości spadku użyteczności w przypadku pozostałych członków rodziny lub przyjaciół opiekujących się chorym, zastosowano łączny spadek użyteczności dwóch w wysokości 0,22. Wnioskodawca w ramach procesu oceny technologii medycznej w NICE przedstawił ankietę dotyczącą wpływu DMD na opiekunów. Wyniki ankiety zostały omówione w dokumencie zawierającym ostateczną ocenę atalurenu przez ERG<sup>29</sup>. Wyniki ankiety świadczyły o detrymentalnym wpływie DMD na szereg aspektów życia opiekunów, w tym: zdrowie psychiczne, emocjonalne, dbanie o siebie oraz zdolność do pozostania w związkach. Wyniki wskazują, że opiekunowie odczuwają zmęczenie, niepokój, stany depresyjne [*NICE Ataluren HST*].

W ramach omawianej oceny wnioskodawca początkowo przyjął obniżkę użyteczności dla jednego opiekuna, jednak analitycy ERG uznali, że model niedostatecznie odzwierciedla wpływ DMD na jakość życia opiekunów, innymi słowy obniżka jakości życia w wariancie z

---

<sup>29</sup> ang. *Evidence Review Group* – zespół analityków NICE przygotowujących ocenę technologii medycznej

jednym opiekunem jest zaniżona. W efekcie wnioskodawca uwzględnił w analizie dwóch głównych opiekunów, którzy doświadczają obniżki jakości życia na poziomie 0,11 oraz dwóch pomocniczych opiekunów (np. kogoś z rodzeństwa, dziadków lub pomocy społecznej), którzy doświadczają połowicznej obniżki jakości życia na poziomie 0,055: łącznie 0,33. Analitycy ERG mieli wątpliwości co do zasadności przypisanej pomocniczym opiekunom obniżki jakości życia. W związku z czym osiągnięto kompromis uwzględniający dwóch podstawowych opiekunów.

W kontekście oceny raportu w polskich warunkach należy zwrócić uwagę, na publikację *Anikiej 2018*, w której przedstawiono wyniki badania rodziców dzieci z DMD w Polsce. Badanie pokazało, że rodzice dziecka z DMD doświadczają więcej problemów w aktualizacji-siebie<sup>30</sup> w porównaniu z rodzicami dzieci zdrowych. Różnice te odnotowano szczególnie w obrębie stosunku do innych ludzi, stosunku do rzeczywistości oraz ekspresji siebie.

W analizie podstawowej uwzględniono 2 opiekunów, co jest zgodne z kompromisem wypracowanym w ocenie wniosku w NICE.

Ponadto w analizie wrażliwości testowano scenariusze, w których uwzględniono jednego opiekuna oraz trzech opiekunów.

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

W tabeli poniżej przypisano użyteczności w poszczególnych stanach w modelu.

---

<sup>30</sup> Aktualizacja-siebie, utożsamiana z samorealizacją jest definiowana jako orientacja jednostki na rozwój własnych potencjalności (wiedzy, zainteresowań, uzdolnień), których realizacja prowadzi do podbudowującego zadowolenia [*Anikiej 2018*].

---

**Tabela 8.**  
**Użyteczność wykorzystana w modelu**

Stan zdrowia	Bazowa użyteczność	Obniżka ze względu na skoliozę	Obniżka jakości życia opiekunów	Razem
Wczesny chodzący	0,75	0,0	0,0	0,75
Późny chodzący	0,65	0,0	0,0	0,65
Niechodzący	0,24	0,0	-0,22	0,24
Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego	0,10	0,0	-0,22	0,1
Niechodzący ze skoliozą	0,24	-0,09	-0,22	0,15
Niechodzący wymagający wspomaganie oddechowego i ze skoliozą	0,10	-0,09	-0,22	0,01

## 8.4. Masa ciała chorych

Dawkowanie leków w analizowanym problemie zdrowotnym zależy od masy ciała chorych. Masa ciała pacjentów z dystrofią mięśniową może różnić się od masy ciała w populacji generalnej ze względu na zanik mięśni i ograniczoną ruchomość. Wnioskodawca dostarczył informacje na temat wieku i masy ciała ██████████ stosujących ataluren w Polsce<sup>31</sup>. Dane te porównano z danymi dostępnymi dla osób płci męskiej w Polsce w wieku od 0 do 14 r.ż. (*Stan zdrowia ludności polski w 2014 r*) oraz w wieku 18-30 lat (*Waga i nadwaga Polaków*). Dane dla osób w wieku 15-17 lat nie są dostępne dlatego aproksymowano je przy założeniu liniowego przyrostu na podstawie obserwowanych mas ciała 14 i 18 latków. Ponadto, w analizie uwzględniono dane dla populacji osób płci męskiej z USA w wieku od 2 do 19 r.ż. (*Odgen 2004*) oraz z Wielkiej Brytanii w wieku od 2 do 20 r.ż. (*RCPCH 2013*).

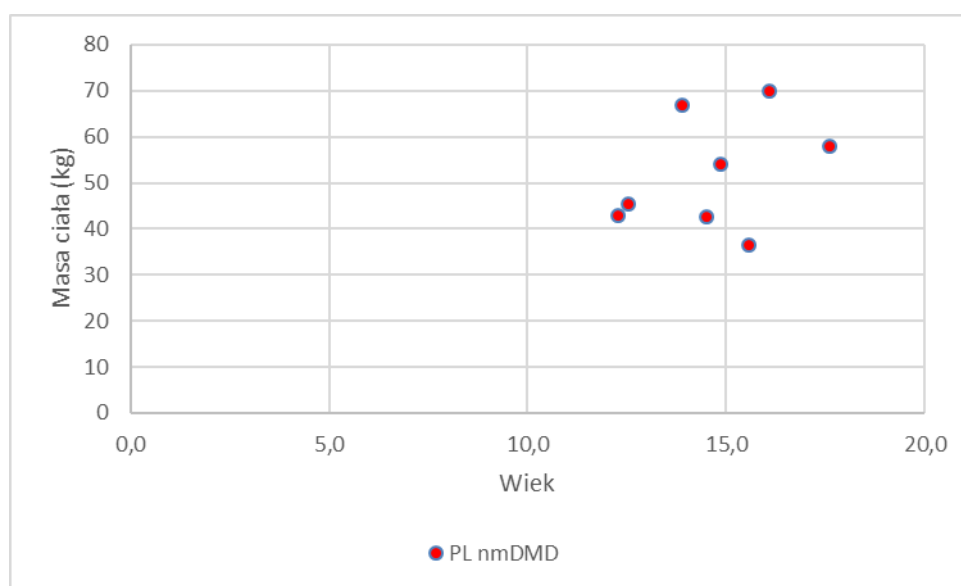
Analizowane dane pochodzą z różnych okresów, polskie pochodzą z 2014 roku, amerykańskie zebrano w latach 1960-2002 natomiast brytyjskie z 1990 roku, jednakże celem porównania jest wybranie trendu najlepiej opisującego relację wieku i masy ciała dla chorych na nmDMD.



Dlatego też, nie jest istotne z jakiego okresu pochodzą dane, ponieważ najnowsze dostępne dane dotyczące masy ciała w populacji generalnej nie muszą najlepiej odzwierciedlać masy ciała w chorych na nmDMD.

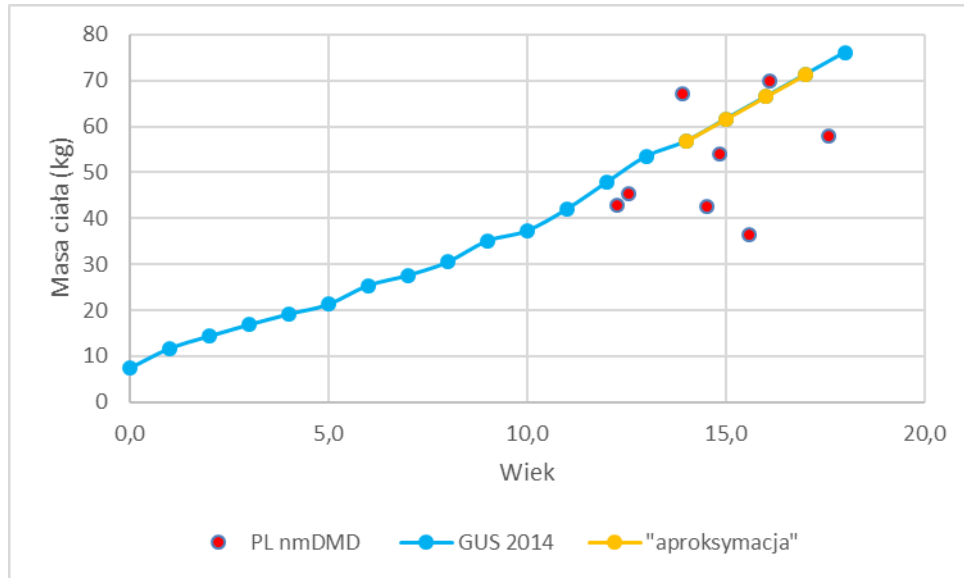
Na wykresie poniżej przedstawiono dane jednostkowe chorych na nmDMD dostarczone przez Zamawiającego.

**Rysunek 12.**  
**Masa ciała chorych na nmDMD**



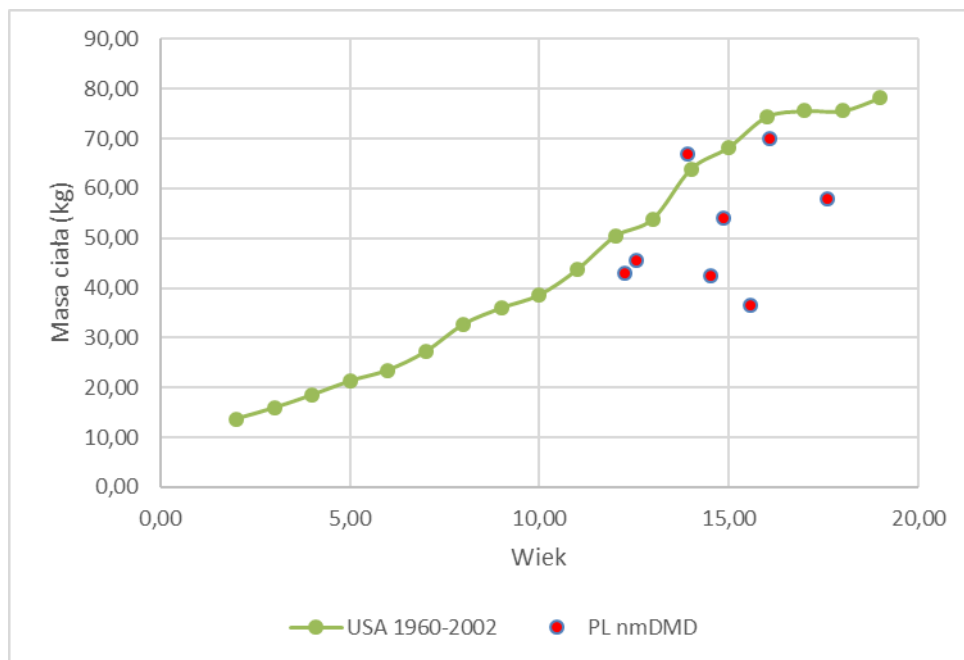
Z wykresu wynika, że polscy pacjenci obecnie stosujący ataluren (otrzymują oni lek bezpłatnie od producenta w ramach badania klinicznego lub w ramach kontynuacji leczenia po zakończeniu udziału w badaniu klinicznych) znajdują się w przedziale wiekowym od ok. 12 do ok. 18 lat. Ich masa ciała mieści się w przedziale od 30 do 70 kilogramów. Dane dla polskich pacjentów wydają się być spójne z danymi z rejestru STRIDE. Na wykresach poniżej nałożono na dane jednostkowe średnią masę ciała z populacji generalnej z Polski, USA i Wielkiej Brytanii.

**Rysunek 13.**  
**Porównanie masy ciała pacjentów z nmDMD z populacją generalną w Polsce**



Na powyższym wykresie widać, że masa ciała pacjentów z nmDMD jest przeważnie niższa niż oczekiwana masa ciała dla osób w odpowiednim wieku w Polsce.

**Rysunek 14.**  
**Porównanie masy ciała pacjentów z nmDMD z populacją generalną w Stanach Zjednoczonych**

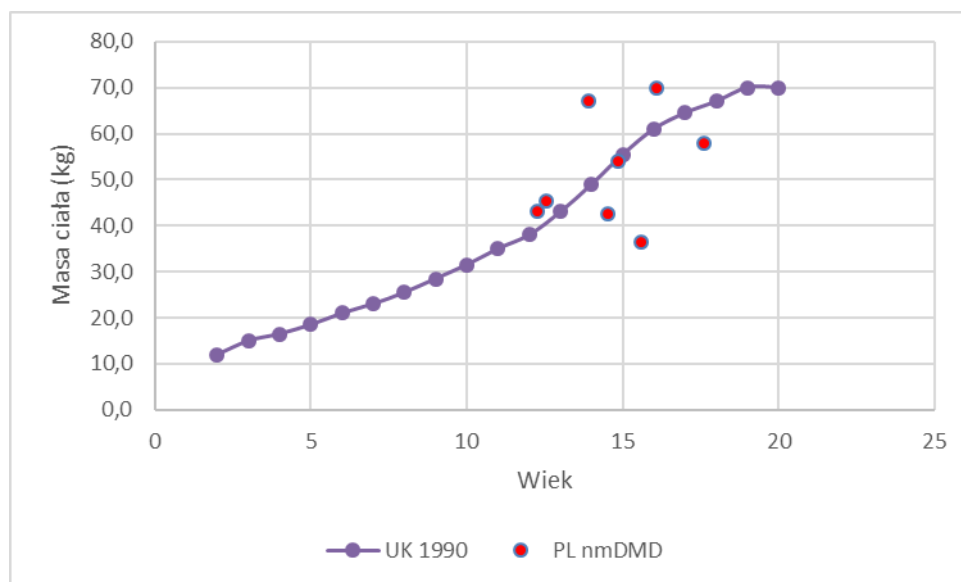




Powyższy wykres pokazuje również, że masa ciała pacjentów z nmDMD jest przeważnie niższa niż oczekiwana masa ciała dla osób w odpowiednim wieku w Stanach Zjednoczonych.

### Rysunek 15.

#### Porównanie masy ciała pacjentów z nmDMD z populacją generalną w Wielkiej Brytanii



Na podstawie wizualnej oceny wykresów stwierdzono, że dane z Wielkiej Brytanii najlepiej odzwierciedlają przeciętną masę ciała chorych z nmDMD. Dane jednostkowe są równomiernie rozłożone względem krzywej: 3 obserwowane wartości znajdują się poniżej, 4 znajdują się powyżej i 1 leży na krzywej. W związku z tym w analizie podstawowej wykorzystano dane z Wielkiej Brytanii. Pozostałe dane wykorzystano w analizie wrażliwości.

## 8.5. Dyskontowanie

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

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

## 8.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 12.

Ponadto, jako element walidacji modelu wzięto pod uwagę jego wcześniejszą ocenę zawartą w *NICE Ataluren HST* oraz *Analiza weryfikacyjna Translarna® 2016*.

### Ocena NICE

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

### Ocena AOTMiT

Analitycy AOTMiT oceniając model ekonomiczny w 2016 roku uznali, że wybór techniki analitycznej analizy kosztów-użyteczności i komparatora (kortykosteroidów) są prawidłowe. Jako ograniczenie metodyki analizy uznano zastosowanie liniowej ekstrapolacji wyników testu

6MWD. Analitycy AOTMiT byli zdania, że założenie utrzymywania się stałego efektu zdrowotnego przez tak długi okres (12,2 lata) wiąże się z dużą niepewnością. W związku z powyższym w niniejszej analizie w wariancie podstawowym wykorzystano wariant nieliniowy, wskazujący na mniejszy (7,1 lat) ale nadal istotny efekt zdrowotny. Analitycy AOTMiT mieli również wątpliwości dotyczące czasu przeżycia pacjentów w ramieniu BSC, powołując się na materiały Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo-Mięśniowych, z których wynika, że przy odpowiednim leczeniu chorzy mogą dożyć maksymalnie do 30-40 r.ż. W modelu ekonomicznym pacjenci dożywają przeciętnie 33 r.ż., co należy uznać za wynik wysoki, bliski maksymalnej długości życia chorych. Przyczyną takiego wyniku jest długi, powoli wygasający ogon parametrycznej krzywej przeżycia. Należy zaznaczyć, że wybór alternatywnych krzywych przeżycia (z rozkładu Weibulla, Gompertza lub log-normalnego) nie zmienił istotnie tego wyniku.

Elementem walidacji modelu była ankieta przedstawiona ekspertom-klinicytom, w której poproszeni oni zostali o udzielenie odpowiedzi dotyczących struktury modelu, ekstrapolacji czasu do utraty zdolności chodzenia oraz kwestii związanych z jakością życia członków gospodarstwa domowego osoby chorej na DMD. Eksperti klinicyści uznali, że struktura modelu dobrze odzwierciedla rzeczywisty przebieg choroby i związanych z nią powikłań. Stwierdzili oni, że wnioskowanie na temat czasu utraty zdolności chodzenia na podstawie testu 6MWD jest uzasadnione oraz wskazali, że szacunki uzyskane za pomocą modelu nieliniowego są prawdopodobne. W związku z tym w analizie podstawowej modelowanie wykonano w oparciu o wyniki ekstrapolacji nieliniowej. Ponadto klinicyści potwierdzili, że opieka nad chorym na DMD wymaga zaangażowania wszystkich członków rodziny. Oznacza to przyjęcie założenia, że przeciętnie trzech członków rodziny doświadcza spadku jakości życia (rodzice i np. rodzeństwo, dziadkowie) jest podejściem konserwatywnym. Eksperti potwierdzili także znaczny wpływ skoliozy (np. uniemożliwienie utrzymania pozycji siedzącej, utrudnienie oddychania i prawidłowego funkcjonowania serca) na jakość życia chorego.

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

**Tabela 9.**  
**Zestawienie czasu spędzonego przez chorych w poszczególnych stanach**

Stan	ATA+BSC	BSC
Chodzący	8,751	2,385

Stan	ATA+BSC	BSC
Wczesny niechodzący	5,369	4,237
Skolioza	6,134	1,464
Wspomaganie oddychania	2,667	6,180
Wspomaganie oddychania i skolioza	3,682	10,522
Razem	26,605	24,788

Na podstawie powyższej tabeli można wnioskować, że chory w ramieniu BSC przeżyje ok 25 lat (tj. zgon nastąpi ok. 33 roku życia), co jest wartością wyższą od tradycyjnie przyjmowanej długości życia chorych na DMD (ok. 20 lat) aczkolwiek jest to spójne z najnowszymi danymi potwierdzającymi obserwowane wydłużenia życia chorych na DMD [Eagle 2003, Kinali 2006, Nigro 2012]. Jako główną przyczynę wydłużenia przeżycia uznaje się rozpowszechnienie wspomaganie oddechowego. Biorąc pod uwagę, że model był kalibrowany w oparciu o dane zagraniczne, w tym z krajów Europy Zachodniej, gdzie technologie medyczne o wyższym standardzie prawdopodobnie są łatwiej dostępne, można uznać, że wyniki w ramieniu odpowiadają praktyce klinicznej.

## 9. Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków (atalurenu i kortykosteroidów)
- koszty przepisania i wydania leków
- koszty kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia
- koszt fizjoterapii

- koszt utraty zdolności chodzenia i jej konsekwencji (wózki inwalidzkie, wspomaganie oddychania, operacja skoliozy)

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 10.) wskazano poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

**Tabela 10.**  
**Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne**

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

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ, *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* oraz *Informatora o umowach*. Cenę jednostkową atalurenu (opakowania leku Translarna®) uzyskano w *Danych dostarczonych od Zamawiającego*.

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w opiekę długoterminową i pielęgnacyjną (DŁG) oraz rehabilitacja lecznicza (RHB) wykonano na podstawie *Informatora o umowach*. Z każdego oddziału NFZ wybrano po trzech świadczeniodawców i zapisano sumaryczną liczbę kontraktu oraz kwotę kontraktu. Na tej podstawie wyznaczono średni koszt tych produktów oraz odchylenie standardowe kosztu tych produktów. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11.**  
**Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach**

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)
DŁG	świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie	29,84

Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Cena produktu (PLN)
RHB	Fizjoterapia ambulatoryjna	1,03

## 9.1. Zużycie zasobów medycznych

Zapotrzebowanie na poszczególne technologie medyczne w zależności od stanu zdrowia określono na podstawie odpowiedzi ekspertów klinicznych w ankiecie. W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące stosowania poszczególnych technologii medycznych pochodzące z ankiety.

**Tabela 12.**  
**Zużycie zasobów medycznych w zależności od stanu zdrowia**

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	■	[REDACTED]



Na podstawie informacji od klinicystów opisanych powyżej, przyjęto założenia dotyczące zużycia technologii medycznych w każdym ze stanów zdrowia w modelu. Tabela poniżej przedstawia jaki procent chorych stosuje technologie medyczne uwzględnione w analizie w każdym ze stanów zdrowia.

**Tabela 13.**  
**Odsetek chorych, stosujących poszczególne technologie medyczne w zależności od stanu**

Stan zdrowia	Technologia 1	Technologia 2	Technologia 3	Technologia 4	Technologia 5
Stan 1	■	■	■	■	■
Stan 2	■	■	■	■	■
Stan 3	■	■	■	■	■
Stan 4	■	■	■	■	■
Stan 5	■	■	■	■	■
Stan 6	■	■	■	■	■
Stan 7	■	■	■	■	■
Stan 8	■	■	■	■	■

## 9.2. Koszt atalurenu

Obecnie ataluren nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania atalurenu w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną dystrofiny u chorych chodzących w wieku od lat 2 w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności: leki stosowane w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.5. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie.

Cenę zbytu netto atalurenu otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona:

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

Każde z powyższych opakowań zawiera 30 saszetek o zawartości odpowiednio 125 mg, 250 mg i 1000 mg atalurenu.

Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej).

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka kosztowa atalurenu uwzględniona w analizie bez RSS (PLN)**



W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się, do sprzedaży leku po obniżonej cenie.

**Tabela 15.**  
**Charakterystyka kosztowa atalurenu uwzględniona w analizie z RSS (PLN)**



Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Translarna®* ataluren należy podawać doustnie codziennie w 3 dawkach. Pierwszą dawkę należy przyjmować rano, drugą w południe, a trzecią wieczorem. Zalecane odstępy pomiędzy dawkami wynoszą 6 godzin pomiędzy dawką poranną i południową, 6 godzin pomiędzy dawką południową i wieczorną oraz 12 godzin pomiędzy dawką wieczorną i pierwszą poranną dawką kolejnego dnia. Zalecana dawka wynosi 10mg/kg masy ciała rano, 10mg/kg masy ciała w południe i 20mg/kg

masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40mg/kg masy ciała).  
Dawkowanie uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 16.**  
**Dawkowanie atalurenu w zależności od masy ciała**

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

Dawkowanie jest zgodne z *Charakterystyką produktu leczniczego Translarna®*.

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

**Tabela 17.**  
**Koszt stosowania atalurenu (koszt za saşetkę 125 mg)**



Powyższe koszty oszacowano w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Masa ciała chorych wzrasta wraz z upływem czasu w modelu.

### 9.3. Koszt stosowania kortykosteroidów

Zgodnie z *Diagnostyką i postępowaniem w dystrofii mięśniowej Duchenne'a* w całym okresie leczenia stosowane są kortykosteroidy. Kortykosteroidy są obecnie jedynym dostępnym leczeniem, które spowalnia postęp choroby. Zgodnie z odpowiedziami klinicystów uwzględniono, dwa rodzaje kortykosteroidów: prednizon i deflazacort (patrz **Tabela 12**). Założenia dotyczące dawkowania przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18.**  
Dawkowanie kortykosteroidów uwzględnionych w analizie

Parametr	Średnia	Min	Maks	Źródła
Prednizon (mg/kg)	0,75	0,38	2,00	Wartość średnia: <i>Bushby 2014</i> , wartość minimalna i maksymalna: <i>Chpl Encorton®</i>
Deflazacort (mg/kg)	0,88	0,25	1,50	<i>Chpl Calcort®</i>

Zgodnie z informacjami udzielonymi przez ekspertów-klinicystów przyjęto, że koszt prednizonu jest pokrywany przez świadczeniobiorcę a koszt deflazacortu finansowany w ramach importu docelowego. Koszt kortykosteroidów w przeliczeniu na miligram oszacowano w rozdziałach 17.1.1 i 17.1.2. Ponadto, w celu zbadania wpływu ewentualnej refundacji kortykosteroidów w analizie wrażliwości rozpatrzono także przypadek, w którym leki te są refundowane. W tabeli poniżej przedstawiono koszt stosowania kortykosteroidów w przeliczeniu na cykl w modelu i na kilogram masy ciała. Masa ciała chorych wzrasta wraz z upływem czasu w modelu, co powoduje wzrost kosztu leczenia.

**Tabela 19.**  
Koszt kortykosteroidów w przeliczeniu na cykl na kilogram masy ciała

Substancja czynna	Odsetek chorych stosujących	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Prednizon	75% <sup>32</sup>	0,00	6,62
Deflazacort	25%	21,86	22,57
Ogółem	100%	5,46	10,61

## 9.4. Koszty wydania i przepisania leków

Zarówno kortykosteroidy jak i ataluren są podawane doustnie w związku z czym nie zachodzi potrzeba przyjmowania chorego w ambulatorium w związku z podaniem leków. Należy jednak zauważyć, że kortykosteroidy są dostępne w aptece na receptę, w związku z czym uznano za zasadne uwzględnić koszt jednej wizyty specjalistycznej na trzy miesiące związanej z wydaniem recepty na kortykosteroidy przez lekarza. Koszt tej wizyty wyznaczono w oparciu o koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 88/2019/DSOZ*.

Ataluren będzie dostępny w programie lekowym w związku z czym w analizie uwzględniono, że chory raz na trzy miesiące jest przyjęty w trybie ambulatoryjnym w związku z wydaniem leku. Koszt tej wizyty wyznaczono w oparciu o koszt świadczenia 5.08.07.0000004 *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* zgodny z *Zarządzeniem NFZ 124/2018/DGL*. Ponadto przyjęto, że w ramach tej wizyty może być także wydana recepta na kortykosteroidy, w związku z czym w celu uniknięcia podwójnego liczenia kosztów w ramieniu ATA uwzględniono, że do czasu utraty zdolności chodzenia nie są ponoszone koszty świadczenia specjalistycznego 1-go typu.

W tabeli poniżej przedstawiono wycenę kosztów przepisania i wydania leków.

**Tabela 20.**  
**Koszt przepisania i wydania leków**

Leki	Koszt wydania (PLN)
Kortykosteroidy	34,0
Ataluren	108,16

## 9.5. Koszt monitorowania

Monitorowanie chorego na DMD jest bardzo złożonym procesem obejmującym szereg badań z zakresu neurologii, gastrologii, ortopedii, kardiologii, pulmonologii i psychologii<sup>33,34</sup>. Zgodnie z poradnikiem dla rodzin osób chorych na DMD w całym okresie leczenia co 6 miesięcy

<sup>33</sup> *Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej*

<sup>34</sup> *Parent Project Muscular Dystrophy, Standards of care*

zalecana jest ocena funkcji, siły mięśni i zakresu ruchów, aby określić fazę choroby, włączenie sterydów, ocenę leczenia sterydami oraz monitorowanie ewentualnych działań niepożądanych. Ponadto należy przeprowadzać badania echokardiograficzne co 24 miesiące do 10 roku życia a potem raz na rok. W późniejszych fazach choroby także obserwacja w kierunku skoliozy oraz ocena wentylacji chorego. Dodatkowo zalecane są badania gastroenterologiczne (ocena prawidłowości przyrostu masy ciała, ocena zaburzeń połykania) oraz psychologiczna. Ze względu na tak szeroki zakres diagnostyki, przyjęto, że chorzy będą wymagali hospitalizacji 2 razy w roku. Założono, że hospitalizacja będzie rozliczana w ramach JGP A32F *Choroby mięśni* wycenionego z Zarządzeniem NFZ 77/2019/DSOZ. W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia:

**Tabela 21.**  
**Koszt monitorowania**

Kod JGP	Wartość punktowa	Liczba hospitalizacji na rok	Koszt świadczenia roczny (PLN)	Koszt świadczenia na cykl (PLN)
A32F Choroby mięśni <66 r.ż.	3543	2,00	7086,00	1771,50

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

Ponadto w ramieniu atalurenu uwzględniono jednorazowy koszt zakwalifikowania chorego do leczenia w ramach *Programu lekowego*. Świadczenie *kwalifikacja i weryfikacja leczenia w chorobach ultra rzadkich* wyceniono zgodnie z Zarządzeniem 124/2018/DGL.

**Tabela 22.**  
**Koszt kwalifikacji do Programu Lekowego**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt świadczenia
5.08.07.0000007	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności	338

## 9.6. Koszt fizjoterapii

Zgodnie z poradnikiem dla rodzin osób chorych na DMD w całym okresie leczenia stosowana jest terapia fizykalna mająca na celu utrzymanie elastyczności mięśni oraz zapobieganie lub zminimalizowanie przykurczów w stawach. Nawet w okresie późnym, w którym dziecko już nie chodzi ważne jest przedyskutowanie z fizjoterapeutą, jaki rodzaj sprzętu będzie najlepiej

wspomagał niezależność dziecka i uczestniczenie w terapii<sup>35</sup>. W analizie przyjęto, że chory odbywa jedną sesję fizjoterapii w tygodniu. Koszt fizjoterapii oszacowano na podstawie Zarządzenia NFZ 85/2019/DSOZ oraz Informatora o umowach NFZ (patrz **Tabela 11**). Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej:

**Tabela 23.**  
**Koszt fizjoterapii**

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa w warunkach ambulatoryjnych	Jednorazowy koszt świadczenia	Średni koszt świadczenia na cykl (PLN)
5.11.04.0000073	indywidualna praca z pacjentem (np. ćwiczenia bierne, czynno-bierne, ćwiczenia według metod neurofizjologicznych, metody reedukacji nerwowo-mięśniowej, ćwiczenia specjalne, mobilizacje i manipulacje) – nie mniej niż 30 min.	28	28,73	344,76

W ramionach ATA+BSC i BSC przyjęto jednakowy koszt fizjoterapii na cykl.

## 9.7. Koszt utraty zdolności chodzenia

### 9.7.1. Wózki inwalidzkie

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

<sup>35</sup> Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej Duchenne'a, poradnik dla rodzin

Ponadto, w analizie wrażliwości testowano wariant w którym założono, że wszyscy chorzy otrzymują dofinansowanie z *Powiatowego Centrum Pomocy Rodzinie (PCPR)* w wysokości 150% kwoty limitu finansowania ze środków publicznych. Jest to uzasadnione ze względu na fakt, że chory na DMD wymaga intensywnej opieki w związku z czym prawdopodobnie zarobki jego opiekunów ulegną znacznemu zmniejszeniu. Koszt tego dofinansowania zaliczono w poczet kosztów płatnika publicznego.

Wydatki świadczeniobiorców związane z zakupem wózków inwalidzkich znacznie przekraczają wartość dofinansowania ze środków publicznych. Z raportu *Badanie potrzeb osób niepełnosprawnych* z 2017 roku wynika, że ceny wózków stosowanych przez niepełnosprawnych ankietowanych w trakcie badania oscylowały w przedziale 6 000-8 000 zł, natomiast koszt zakupu wózka elektrycznego często przekracza kwotę 10 tys. zł. Cenę wózków inwalidzkich przyjęto na podstawie informacji podanych na stronie portalu *Niepełnosprawni.pl*, zgodnie z którymi, cena wózka ręcznego znajduje się w przedziale od 600 do 4 660 PLN, cena wózka elektrycznego terenowego znajduje się w przedziale od 7 000 do 34 000 PLN, jeśli jest to wózek terenowo-pokojowy. Należy zwrócić uwagę, że są to ceny z 2004 roku, jednak ze względu na fakt, że ceny wózków inwalidzkich nie są regulowane i ich poziom może różnić się w zależności od szerokiej gamy specyfikacji technicznych wykonanie wiarygodnej wyceny wózków nie jest możliwe. W związku z tym przyjęte ceny należy traktować jedynie orientacyjnie, tj. jako rząd wielkości wydatków, jednocześnie pamiętając że nie mają one wpływu na wysokość wydatków płatnika publicznego.

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

**Tabela 24.**  
**Podsumowanie wydatków związanych z zakupem wózka inwalidzkiego**

Rodzaj wózka	Przeciętna cena wózka	Koszt płatnika publicznego		
		NFZ	PCPR	Ogółem
Wózek ręczny	4 445,0	600,0	900,0	1 500,0
Wózek elektryczny	24 877,5	3 000,0	4 500,0	7 500,0

Przy uwzględnieniu częstotliwości wymiany wózków, zgodnej z *Wykazem wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie* oszacowano koszt wózków inwalidzkich na kwartał. Odsetek pacjentów wykorzystujących wózki przyjęto na podstawie odpowiedzi ekspertów (patrz



**Tabela 12).** W tabeli poniżej przedstawiono koszt wózków inwalidzkich w przeliczeniu na kwartał (cykl w modelu).

**Tabela 25.**  
**Koszt wózków inwalidzkich na kwartał w analizie podstawowej**

Rodzaj wózka	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)		Perspektywa wspólna (PLN)	
	Wiek < 18 lat	Wiek ≥18 lat	Wiek < 18 lat	Wiek ≥18 lat
Wózek ręczny	50,00	30,00	370,42	222,25
Wózek elektryczny	250,00	187,50	2073,13	1554,84
Ogółem	142,50	101,13	1147,79	818,24

**Tabela 26.**  
**Koszt wózków inwalidzkich na kwartał w analizie wrażliwości**

Rodzaj wózka	Perspektywa płatnika publicznego (PLN)		Perspektywa wspólna (PLN)	
	Wiek < 18 lat	Wiek ≥18 lat	Wiek < 18 lat	Wiek ≥18 lat
Wózek ręczny	125,00	370,42	370,42	222,25
Wózek elektryczny	625,00	2073,13	2 073,13	1554,84
Ogółem	356,25	1147,79	1 221,77	818,24

### 9.7.2. Wspomaganie oddychania

W analizie założono, że wentylacja mechaniczna odbywa się w warunkach domowych i jest rozliczana zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 73/2018/DSOZ* w ramach świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie. Koszt tego świadczenia wyceniono na podstawie *Informatora o umowach* (patrz **Tabela 11**). Dodatkowo w celu walidacyjnym wyceniono koszt wentylacji na oddziale szpitalnym, na podstawie świadczenia *Przewlekła wentylacja pacjenta w oddziale* wycenionego zgodnie z *Zarządzeniem NFZ 134/2018/DSOZ* na 337 PLN. Na podstawie porównania kosztów wentylacji w warunkach domowych oraz na oddziale należy uznać, przyjęte oszacowania za konserwatywne. Obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**  
**Koszt wentylacji mechanicznej**

Rodzaj wentylacji	Koszt za osobodzień (PLN)	Koszt kwartalny perspektywa płatnika publicznego i perspektywa wspólna (PLN)
W warunkach domowych	151,57	13 840,41
Na oddziale	337	30 772,31

### 9.7.3. Operacja skoliozy

W analizie przyjęto, że operacja skoliozy może być rozliczana w ramach JGP H52 *Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów*, wycenionego zgodnie z Zarządzeniem NFZ 77/2019/DSOZ na 15 040 PLN. Koszt tego zabiegu ponoszony jest jednorazowo w momencie wystąpienia zdarzenia. W tabeli poniżej przedstawiono wycenę operacji skoliozy:

**Tabela 28.**  
**Koszt operacji skoliozy**

Grupa JGP	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt świadczenia w perspektywie wspólnej (PLN)
H52. Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów	15 040,00	15 040,00

## 9.8. Podsumowanie kosztów

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 29).

**Tabela 29.**  
**Podsumowanie kosztów**

Kategoria kosztu	Koszt na cykl	Źródło
Ataluren	Tabela 17	<i>Dane od Zamawiającego</i>
Kortykosteroidy	Tabela 44	<i>Obwieszczenie MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ,</i>
Monitorowanie	Tabela 21	<i>Zarządzenie NFZ 77/2019/DSOZ</i>
Fizjoterapia	Tabela 23	<i>Zarządzenia NFZ 85/2019/DSOZ, Informator o umowach</i>
Wózki inwalidzkie	Tabela 25, Tabela 26	<i>Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie,</i>

Kategoria kosztu	Koszt na cykl	Źródło
		informacje PCPR, <i>niepełnosprawni.pl</i> ,
Operacja skoliozy	Tabela 28	Zarządzenie NFZ 77/2019/DSOZ
Wspomaganie oddychania	Tabela 27	Zarządzeniem NFZ 73/2018/DSOZ, <i>Informator o umowach</i>

## 10. Założenia i dane wejściowe

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

**Tabela 30.**  
**Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia**

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	50 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	3 miesiące	Założenie
Ekstrapolacja 6MWD	Model nieliniowy	Opinia ekspertów
Rozkład czasu do utraty zdolności chodzenia	log-normalny, Tabela 48, Tabela 51	<i>Ricotti 2013, STRIDE</i>
Rozkład czasu do wystąpienia skoliozy	Log-logistyczny, Tabela 52	<i>Humbertclaude 2012.</i>
Rozkład czasu do wspomaganie oddechowego	Log-logistyczny, Tabela 52	<i>Humbertclaude 2012.</i>
Prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn niezwiązanych z DMD	Tablice trwania życia dla ludności polski z 2017 roku.	<i>Baza demografia GUS</i> Dane dostępne w arkuszu kalkulacyjnym
Rozkład przeżycia wynikającego z DMD w ramieniu BSC	Log-normalny Tabela 53	<i>Rall 2012</i>
Masa ciała nmDMD	Rysunek 15	<i>RCPCH 2013</i>
Użyteczność	Tabela 8	<i>Landfeldt 2014</i>
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	3,5%	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta kosztów	5%	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Zużycie technologii medycznych	Tabela 12	Opinia ekspertów
Koszty różniące	Tabela 29	<i>Dane od Zamawiającego, Obwieszczenie MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ, Zarządzenie NFZ 77/2019/DSOZ, Zarządzenia NFZ 85/2019/DSOZ, Informator o umowach, Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, informacje PCPR, niepełnosprawni.pl, Zarządzeniem NFZ 73/2018/DSOZ,</i>

## 11. Wyniki analizy

### 11.1. Analiza kosztów-użyteczności

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



**Tabela 34.**

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

Zastosowanie u chorych atalurenu wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują [REDACTED]

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

## 11.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

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

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



---

## 12. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania rocznego PKB*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

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

---











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

Źródło: opracowanie własne

---

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

---







































[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

### 13. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości (AWW). Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej, dotyczące: przeżycia całkowitego, użyteczności, skuteczności terapii oraz kosztów terapii.



Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

**Tabela 40.**  
**Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości**



[Redacted text block]

Należy jednak zwrócić uwagę, wnioskowanie o opłacalności leków sierocych na podstawie wartości ICUR w odniesieniu do progu opłacalności takiego samego jak w przypadku często występujących chorób nie jest właściwe. Niewielka liczebność populacji chorych w powiązaniu z ogromnym kosztem opracowania i wytworzenia leku sprawia, że technologie stosowane w chorobach rzadkich nie mogą konkurować cenowo w warunkach rynkowych z lekami stosowanymi w leczeniu regularnie występujących schorzeń. W związku z powyższym jedyną istotną informacją z AWW jest zakres zmienności efektu zdrowotnego: QALY.

**Tabela 41.**  
**Zakres zmienności efektu zdrowotnego QALY**

Wyniki zaprezentowane w tabeli powyżej świadczą o znacznej przewadze technologii wnioskowanej nad BSC. Pozostałe wyniki AWW znajdują się w dokumencie elektronicznym.

## 14. Ograniczenia i założenia

**Tabela 42.**  
**Ograniczenia i założenia**

Aspekt modelu	Założenie	Uzasadnienie
Struktura modelu	Proces chorobowy zasymulowano uwzględniając 6 stanów opisanych w rozdziale 8.1	Nie istnieje uniwersalnie akceptowany sposób modelowania progresji DMD. Uwzględnione stany zdrowia obejmują najbardziej istotne zdarzenia z klinicznego i finansowego punktu widzenia.
Dane kliniczne	Dane z badania obejmującego 48 tygodni ekstrapolowano w celu oszacowania czasu utraty zdolności chodzenia za pomocą modelu nieliniowego.	Model nieliniowy został wskazany przez ekspertów klinicystów jako najbardziej wiarygodny.
Dane kliniczne	Dane z międzynarodowego badania są reprezentatywne dla populacji Polski. Dane dotyczące masy ciała pacjentów przyjęto na podstawie danych brytyjskich walidowanych danymi polskimi.	Dane brytyjskie okazały się lepiej dopasowane do przeciętnej masy ciała pacjentów z nmDMD stosujących ataluren. W przypadku choroby rzadkiej założenie to nie powinno budzić wątpliwości.
Działania niepożądane	W modelu nie uwzględniono działań niepożądanych	Dane z badania 007 sugerują, że ataluren ma bardzo korzystny profil bezpieczeństwa – nie było żadnych istotnych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych pomiędzy ramieniem ATA+BSC i BSC. Działania niepożądane, które wystąpiły nie miały istotnego wpływu na koszt opieki medycznej i jakość życia chorego.
Leczenie	Nie uwzględniono innych przyczyn dyskontynuacji leczenia, z wyjątkiem utraty zdolności chodzenia	W badaniu 007 było niewiele dyskontynuacji. Występowanie innych powodów przerwania leczenia w praktyce klinicznej jest mało prawdopodobne.
Leczenie	Przestrzeganie leczenia wynosi 100%.	W badaniu 0007 przestrzeganie leczenia wynosiło 97%, w związku z tym nieprzestrzeganie

Aspekt modelu	Założenie	Uzasadnienie
		regularnego przyjmowania dawek jest mało prawdopodobne w praktyce klinicznej i zostało pominięte.

## 15. Podsumowanie i wnioski końcowe

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

- Elaprase® (Sulfataza iduronianu) stosowana w zespole Huntera (Mukopolisacharydozie II)<sup>36</sup>,
- Myozyme® (αglukozydaza alfa) stosowana w chorobie Pompe'go<sup>37</sup>,
- Naglazyme® (galsulfaza) stosowana w mukopolisacharydozie typu VI<sup>38</sup>.

Warto wspomnieć, że wszystkie wyżej wymienione leki w swoich badaniach klinicznych jako punktu końcowego używały wyników testu sześciominutowego marszu (6MWT), i wszystkie powyżej wymienione leki są od lat finansowane w Polsce ze środków publicznych (Elaprase® od przeszło 10-ciu lat).

Odmowa refundacji leku Translarna® na podstawie przekroczenia progu opłacalności wiązała się z dyskryminacją chorych na dystrofię mięśniową Duchenne'a.

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

## 16. Dyskusja

DMD jest progresywną, nieuleczalną chorobą, która dotyka jednego na 3 600 – 6000 urodzonych chłopców. Diagnoza choroby najczęściej następuje w piątym roku życia chorego, kiedy jego możliwości fizyczne zaczynają znacząco obiegać od jego rówieśników. Mięśnie chłopca słabną i w przypadku braku leczenia będzie on zmuszony poruszać się na wózku inwalidzkim zanim osiągnie wiek nastoletni. Następnie w przebiegu choroby pojawiają się powikłania kardiologiczne, oddechowe i ortopedyczne, które prowadzą do zgonu w okolicach

<sup>36</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie uchylenia decyzji o objęciu refundacją leku Elaprase® (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera)

<sup>37</sup> Rekomendacja nr 8/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Myozyme® (αglukozydaza alfa) w ramach programu lekowego: leczenie choroby Pompego® ICD-10 E74.0

<sup>38</sup> Rekomendacja nr 10/2016 z dnia 15 lutego 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Naglazyme® (galsulfasum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiolka o pojemności 5 ml zawierająca 5 mg galsulfazy, w ramach programu lekowego „Leczenie mukopolisacharydozy typu VI (zespół Maroteaux-Lamy) (ICD-10 E 76.2)”

19-tego roku życia [Bushby 2010]. Jedynymi lekami, o których wiadomo, że spowalniają proces pogarszania się siły mięśniowej i funkcji ruchowych w DMD są sterydy. Należy jednak podkreślić, że ataluren jest pierwszym lekiem, który celuje w podstawową przyczynę choroby tj. utratę dystrofin<sup>39</sup>. Bez dystrofin mięśnie słabną prowadząc do utraty zdolności chodzenia, niewydolności sercowej i oddechowej oraz śmierci.

W badaniach klinicznych wykazano istotną statystycznie poprawę wyniku testu 6MWD w ciągu 48 tygodni u chorych stosujących ataluren w stosunku do grupy kontrolnej<sup>40</sup>. Na podstawie ekstrapolacji nieliniowej wyników testu 6MWD oszacowano, że stosowanie atalurenu opóźni czas utraty zdolności chodzenia u chorego o ok. 7,1 lat, co oznacza, że moment całkowitej zależności od wózka inwalidzkiego może nastąpić po zakończeniu dojrzewania. Jest to niezwykle istotne ponieważ wykazano, że chłopcy którzy tracą zdolność chodzenia po dojrzewaniu mają mniejsze ryzyko rozwinięcia skoliozy [Humbertclaude 2012, Eagle 2007]. Utrata zdolności chodzenia jest także związana z występowaniem średnich i poważnych problemów z oddychaniem. U chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w przedziałach wiekowych: do 8 lat, pomiędzy 8-11 oraz powyżej 11 lat, wiek w którym wystąpiły poważne problemy z oddychaniem wynosił odpowiednio: 14,7 lat, 18,1 lat i 22,1 lat). Ponadto utrata zdolności chodzenia jest związana z ryzykiem zgonu. Na podstawie badania 473 chorych na DMD w Holandii urodzonych w latach 1961-1982 określono, że chorzy zmarli przeciętnie po 7,9 latach od utraty zdolności chodzenia. Ryzyko względne zgonu związane z rozpoczęciem poruszania się na wózku inwalidzkim o rok wcześniej wyniosło 1,22. Chorzy, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku poniżej 10 lat mieli medianę przeżycia wynoszącą 17,3 lata natomiast chorzy, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku powyżej 10 lat mieli medianę przeżycia wynoszącą 20,1 lat [EURODIS 2004]. Na podstawie tych danych można wnioskować, że wydłużenie czasu do utraty zdolności chodzenia przyczyni się nie tylko do wydłużenia okresu w którym chorzy zdolni są do samodzielnego funkcjonowania ale także do zmniejszenia ryzyka wystąpienia skoliozy i konsekwencji: redukcji liczby operacji ortopedycznych, stosowania wentylacji mechanicznej oraz redukcji przedwczesnej śmiertelności chorych.

<sup>39</sup> Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA. To zbyt wczesne występowanie kodonu stop w sekwencji mRNA powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości. [Chpl Translarna®]

<sup>40</sup>Landfeldt 2014

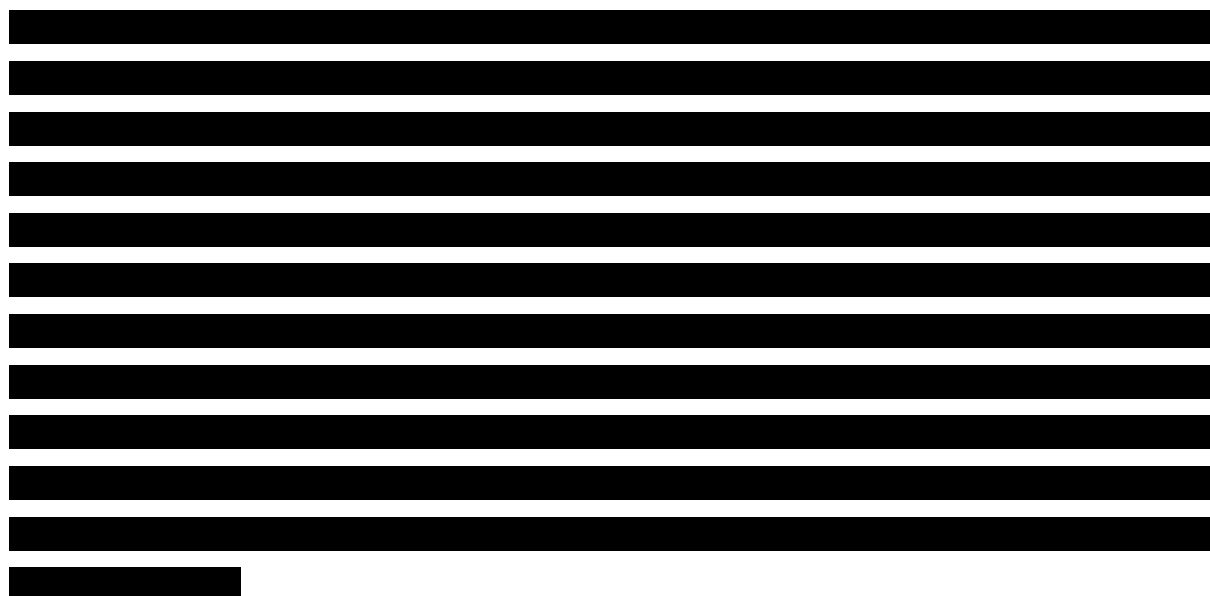
W ramach niniejszego opracowania podjęto próbę ustosunkowania się do wyników analizy ekonomicznej opracowanej w ramach wniosku o objęcie refundacją leku Translarna® w 2016 roku oraz uwag AOTMiT do tej analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



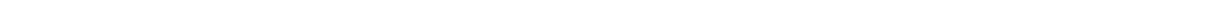
Opisane powyżej zmiany modelowania wpływają na obniżenie kosztu terapii ale również obniżenie efektu zdrowotnego w stosunku do prezentowanych wcześniej szacunków.



Należy także zwrócić uwagę, że w *Rekomendacji nr 75/2016 Prezesa AOTMiT z dnia 9 grudnia 2016 r. dotyczącej zasadności finansowania technologii medycznej Translarna®* w kontekście aspektów ekonomicznych pojawiły się wątpliwości związane z przyjęciem następujących założeń:

- definicja zdolności chodzenia równa wynikowi testu 6MWD > 0 m;
- dane dot. masy ciała pacjentów oszacowano na podstawie danych brytyjskich;
- przyjęto, że terapia atalurem wpływa na mniejsze ryzyko zgonów (punkt ten nie był analizowany w ramach analizy klinicznej);
- w modelu nie uwzględniono działań niepożądanych oraz nie uwzględniono innych przyczyn dyskontynuacji chodzenia z wyjątkiem utraty zdolności chodzenia.

Przede wszystkim należy podkreślić, że test 6MWD jest zwalidowanym parametrem świadczącym o ogólnym stanie sprawności chorego, rekomendowanym przez American Thoracic Society, oraz jako taki jest przyjęty przez urzędy rejestrujące leki: EMA i FDA. Co więcej test 6MWD był używany w badaniach klinicznych innych leków sierocych, np. Elaprase®, Myozyme® i Naglazyme®. W rekomendacji nie wyjaśniono natomiast na czym polegają wątpliwości związane z tym założeniem. W analizie ekonomicznej wyjaśniono, że



---

założenie to jest konieczne do oszacowania efektu zdrowotnego atalurenu w długim horyzoncie czasowym.

Odnosnie masy ciała, głównym zarzutem Prezesa AOTMiT było to, że dane te pochodzą z Wielkiej Brytanii a nie z Polski. Jak wskazano w niniejszym dokumencie, nie ma znaczenia z jakiego kraju pochodzą dane, ponieważ obiektem zainteresowania niniejszej analizy nie jest przeciętna masa ciała Polaka, czy Brytyjczyka, a to ile ważą przeciętnie dzieci chore na dystrofię mięśniową Duchenne'a. Na podstawie masy ciała ██████████ stosujących ataluren w Polsce, wykazano, że dane brytyjskie stanowią znacznie lepszy estymator masy ciała pacjentów z nmDMD niż dane z populacji ogólnej w Polsce.

Prezes AOTMiT wskazał także, że w dostarczonym zestawie analiz w 2016 roku nie analizowano ryzyka zgonów w ramach analizy klinicznej. Jednakże w analizie klinicznej wnioskodawcy te dane były przedstawione i zawarte wyniki dotyczyły liczby zgonów w czasie 48 tygodniowego badania. Należy również zaznaczyć, że ryzyko zgonów nie jest zaliczane do punktów końcowych, właściwych do oceny leczenia w badaniach klinicznych dla dystrofii mięśniowej Duchenne'a. Ryzyko zgonu może pojawiać się w badaniu dla leku jako uzupełniający punkt końcowy, w przypadku którego nie należy oczekiwać wykazania różnic pomiędzy interwencjami. DMD to przewlekła choroba wieku dziecięcego, która objawia się stopniowym zanikiem mięśni na przestrzeni wielu lat. Ocena ryzyka zgonu dla terapii stosowanej w przewlekłej chorobie wymagałaby przeprowadzenia badania w horyzoncie wielu lat, zbyt długim aby możliwa byłaby randomizacja i zaślepienie próby. Pacjenci w badaniu 007 w baseline byli przeciętnie w 8-9 r.ż. Zakładając, że większość chorych z DMD umiera ok. 20 roku życia wykazanie różnicy w przeżyciu wymagałoby co najmniej 10 lat obserwacji. Byłoby to nierealne nie tylko z powodów finansowych ale także etycznych (takie podejście nie mogłoby zostać zaakceptowane przez żaden komitet etyczny). Dlatego też w celu przyjmowania założeń dotyczących długookresowych efektów zdrowotnych uzasadnione jest opieranie się na wynikach innych badań, np. badań retrospektywnych i badań obserwacyjnych, które dostarczają ważnych informacji na temat przebiegu choroby.

Prezes AOTMiT wskazał, że w modelu nie uwzględniono działań niepożądanych oraz nie uwzględniono innych przyczyn dyskontynuacji chodzenia z wyjątkiem utraty zdolności chodzenia. Należy jednak zaznaczyć, że model z definicji stanowi uproszczenie rzeczywistości i jako takie, nie może uwzględniać wszystkich potencjalnych zdarzeń, a zwłaszcza tych nieistotnych z punktu widzenia oceny technologii medycznych (bez wpływu na wnioskowanie). W modelu uwzględnione są istotne z punktu widzenia problemu decyzyjnego zdarzenia: utrata

---



---

zdolności chodzenia, skolioza i wspomaganie oddychania. Nie uwzględniono natomiast innych rodzajów powszechnych działań niepożądanych, raportowanych w badaniach takich jak np. zakażenia, biegunka, zaparcia, bóle mięśni, itp. ponieważ w nie odnotowano istotnych różnic statystycznych w częstości ich występowania w badaniach klinicznych dla atalurenu w stosunku do placebo.

Ponadto, w *Rekomendacji nr 75/2016 Prezesa AOTMiT* wskazano, że oczekiwana długość życia chorych w modelu jest wyjątkowo wysoka w porównaniu do danych literaturowych. Taki stan rzeczy jest spowodowany wolno wygasającymi krzywymi przeżycia dopasowanymi do danych z publikacji *Rall 2012*. Niniejszy model nie jest całkowicie wolny od tego problemu, dlatego też należy uznać to za rzeczywiste ograniczenie analizy. Niemniej jednak w testowanie danych z innych źródeł i innych funkcji parametrycznych nie zmieniło istotnie wyników, dlatego też należy uznać, że analizę wykonano w oparciu o najlepsze dostępne dane w zakresie śmiertelności.

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.4. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację prezentującą wyniki analizy ekonomicznej złożonej do NICE. Wyniki tej analizy opisano w rozdziale 17.4.4. Założenia metodyczne tej analizy opisano w rozdziale 8.6.

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

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

---

## 17. Załączniki

### 17.1. Wycena kosztów

#### 17.1.1. Prednizon

W tabeli przedstawiono leki zawierające substancję czynną prednizon refundowane w ramach Wykazu leków refundowanych.

**Tabela 43.**  
**Charakterystyka cenowa glikokortykosteroidów uwzględnionych w analizie podstawowej**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	Zawartość opakowania (mg)	Cena detaliczna	Udział w rynku
Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	5909990170616	20	8,32	5%
Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	5909990297016	100	20,34	19%
Prednizon	Encorton, tabl., 10 mg	5909990405329	200	27,95	28%
Prednizon	Encorton, tabl., 20 mg	5909990405428	400	29,60	33%
Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	5909990641192	500	12,09	16%

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

**Tabela 44.**  
**Koszt prednizonu za miligram substancji**

Substancja czynna	Koszt płatnika publicznego w przeliczeniu na miligram	Koszt w perspektywie wspólnej w przeliczeniu na miligram
Prednizon	0,00	0,10

### 17.1.2. Deflazacort

Deflazacort nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce<sup>41</sup>. W analizie przyjęto, że będzie on finansowany w ramach tzw. importu docelowego. Cena podstawowa leku Calcort® (deflazacort) w brytyjskim wykazie leków refundowanych (tzw. Drug Tariff) ze stycznia 2019 roku wynosi 15,82 GBP<sup>42</sup>. W obliczeniach uwzględniono kurs GBP według NBP z dnia 29.01.2019 roku.

Zgodnie z art. 7 *Ustawy o refundacji* wyznaczono marżę hurtową i marżę detaliczną. Zgodnie z artykułem 39 *Ustawy o refundacji* przyjęto, że lek Calcort® jest wydawany po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę kosztową deflazacortu:

**Tabela 45.**  
**Estymowana cena deflazacortu w imporcie docelowym**

Substancja czynna	Nazwa	CZN	UCZ	CH	CD	Odpłatność pacjenta
Deflazacort	Calcort®, 6 mg, 60 tabl.	78,25	84,51	88,74	101,67	3,2

Na podstawie danych z tabeli poniżej wyznaczono koszt deflazacortu w przeliczeniu na miligram substancji w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie pacjenta.

**Tabela 46.**  
**Koszt deflazacortu w przeliczeniu na miligram**

Substancja czynna	Koszt płatnika publicznego w przeliczeniu na miligram	Koszt w perspektywie wspólnej na kwartał w miligram
Deflazacort	0,27	0,28

<sup>41</sup> Patrz <http://bazyli.karnet.waw.pl/szukaj.php?nazwa=CALCORT> (data dostępu 29.01.2019)

<sup>42</sup> Patrz <https://www.nhsbsa.nhs.uk/sites/default/files/2018-12/Drug%20Tariff%20Part%20VIII%20January%202019.pdf> (data dostępu 29.01.2019)

## 17.2. Parametry funkcji przeżycia w modelu ekonomicznym

### 17.2.1. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia

Tabela 47.

Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC dane z badania Ricotti 2013

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	13,066	12,032
Log-normalny	Kształtu	2,578	2,493
	Skali	0,208	0,194

Tabela 48.

Skorygowane prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC do wieku utraty zdolności chodzenia 10,5 lat

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	10,264	10,290
Log-normalny	Kształtu	2,330	2,333
	Skali	0,208	0,194

Tabela 49.

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

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	22,230	22,286
Log-normalny	Kształtu	3,103	3,105
	Skali	0,208	0,194

Tabela 50.

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

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	18,169	18,215
Log-normalny	Kształtu	2,901	2,904

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
	Skali	0,208	0,194

**Tabela 51.**

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

Rozkład	Parametr	Sterydy stosowane codziennie	Sterydy stosowane z przerwami
Log-logistyczny	Kształtu	8,532	9,052
	Skali	17,234	17,278
Log-normalny	Kształtu	2,848	2,851
	Skali	0,208	0,194

### 17.2.2. Prawdopodobieństwo rozwinięcia skoliozy i wentylacji mechanicznej

**Tabela 52.**

**Prawdopodobieństwo rozwinięcia skoliozy i potrzeby wentylacji mechanicznej dla chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku poniżej 11 lat oraz w wieku powyżej 11 lat**

Rozkład	Parametr	Skolioza (<11)	Skolioza (12+)	Wentylacja mechaniczna (<11)	Wentylacja mechaniczna (12+)
Weibulla	Kształtu	6,205	3,800	5,143	3,927
	Skali	13,628	17,868	23,004	30,488
Uogólniony gamma	mu	2,494	2,552	2,930	3,055
	sigma	0,167	0,277	0,204	0,231
	Q	-0,476	-1,556	-0,866	-1,694
Log-logistyczny	Kształtu	10,476	5,356	9,114	6,290
	Skali	12,481	15,538	19,934	25,430
Gompertza	Kształtu	0,453	0,231	0,227	0,128
	Skali	0,001	0,004	0,001	0,002
Log-normalny	meanlog	2,531	2,756	3,013	3,260
	sdlog	0,168	0,310	0,204	0,275

### 17.2.3. Prawdopodobieństwo zgonu

**Tabela 53.**

**Prawdopodobieństwo zgonu**

Rozkład	Parametr	Mortality (Rall 2012)	Mortality (Van der Bergen 2014)
Weibulla	Kształtu	2,783	3,756
	Skali	37,256	34,567
Uogólniony gamma	mu	3,096	N/A
	sigma	0,325	N/A
	Q	-2,215	N/A

Rozkład	Parametr	Mortality (Rall 2012)	Mortality (Van der Bergen 2014)
Log-logistyczny	Kształtu	3,769	4,087
	Skali	31,080	32,128
Gompertza	Kształtu	0,079	0,170
	Skali	0,004	0,001
Log-normalny	Kształtu	3,455	3,493
	Skali	0,429	0,446

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

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

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

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

#### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną dystrofiny w wieku od 2 lat;
- **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

#### Kryteria wykluczenia badań:

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

### 17.3.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 54.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2018

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

### 17.3.3. Selekcja badań

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

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

**Rysunek 16.**

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru *diagramu PRISMA*



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 164 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 164 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 15 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacje do oceny jakości życia chorych.

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

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Landfeldt 2015*, *Landfeldt 2014*, *Pangalila 2012*, *Landfeldt 2016*, *Cavazza 2016* oraz *Wei 2017*.

Odnaleziono w nich również użyteczności odpowiadające stanom, które przy odpowiednim uzasadnieniu, można przyporządkować stanom w analizowanym modelu.

Publikacja *Landfeldt 2014* przedstawia badanie jakości życia wśród 770 chorych na dystrofię mięśniową Duchenne'a (w tym 173 Niemców, 122 Włochów, 191 Anglików oraz 284 Amerykanów) oraz ich opiekunów. Jakość życia została oceniona na podstawie dwóch kwestionariuszy: HUI (ang. *Health Utilities Index*) oraz EQ-5D, które prezentują użyteczność na skali od 0 do 1. Wyniki podano z podziałem na stadium choroby: wczesny chodzący, późny chodzący, wczesny niechodzący oraz późny niechodzący. Średnia użyteczność w tych grupach wynosiła odpowiednio 0,75, 0,65, 0,24 oraz 0,15. Uwzględniono również to, jak opiekunowie postrzegają swoją jakość życia oraz jakość życia swoich chorych podopiecznych. Spadek użyteczności opiekunów określono średnio na 0,11.

W publikacji *Landfeldt 2015* zostało opisano to samo badanie, co w publikacji *Landfeldt 2014*, z tym że, przedstawiono również jakość życia oszacowaną za pomocą kwestionariusza PedsQL (ang. *pediatric quality of life*), która reprezentuje jakość życia na skali od 0 do 100. W

publikacji podano także, że użyteczność pacjentów wymagających wentylacji oszacowana za pomocą HUI oraz PedsQL wynosi odpowiednio 0,1 oraz 48.

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

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

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

Publikacji *Wei 2017* przedstawia badanie określające jakość życia chorych na DMD oraz ich opiekunów. W badaniu wzięło udział 98 chorych dzieci o średniej wieku 10,5 oraz 85 opiekunów o średniej wieku 42,7. Ocena jakości życia określona została na podstawie kwestionariusza QoML oraz PedsQL które prezentują wyniki na skali od 0 do 100.

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

**Tabela 49.**

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia	Liczba pacjentów w badaniu
<i>Landfeldt 2015/ Landfeldt 2014</i>	HUI/EQ-5D	Początkowy chodzący (5-7 lat)	0,75	770
		Późny chodzący (8-11 lat)	0,67	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan choroby	Jakość życia	Liczba pacjentów w badaniu
		Początkowy niechodzący (12-15 lat)	0,24	
		Późny niechodzący (powyżej 16 lat)	0,15	
		Wymagający wspomaganie oddechowego	0,1	
<i>Pangalila 2012</i>	EQ-5D	n/d	0,44 dla chorych oraz 0,87 dla ich opiekunów	80 opiekunów oraz 57 chorych
<i>Cavazza 2016</i>	EQ-5D	n/d	0,24 dla chorych oraz 0,71 dla ich opiekunów	154 opiekunów oraz 268 chorych
<i>Landfeldt 2016</i>	EQ-5D	n/d	0,81 dla opiekunów	770 opiekunów
<i>Wei 2017</i>	QoML	sQoL	n/d	98 chorych i 85 opiekunów
		sHRQoL	n/d	
	PedsQL	n/d	58,3 dla chorych oraz 51,9 dla opiekunów	98 chorych i 85 opiekunów

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

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

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

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

### Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy na dystrofię mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną dystrofiny w wieku od 2 lat; chorzy na dystrofię mięśniową Beckera, chorzy na aniridię.
- **interwencja:** ataluren w połączeniu z leczeniem objawowym obejmującym kortykosteroidy (ATA);
- **komparatory:** wyłącznie leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy (BSC);
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

### Kryteria wykluczenia badań:

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

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

### 17.4.2. Strategia wyszukiwania

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

**Tabela 50.**

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



Data ostatniego wyszukiwania: 04.12. 2018

**Tabela 51.**

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



Data ostatniego wyszukiwania: 04.12. 2018

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższych tabelach.

**Tabela 52.**

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



Data ostatniego wyszukiwania: 04.12. 2018

**Tabela 53.**

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

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

Data ostatniego wyszukiwania: 04.12.2018

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

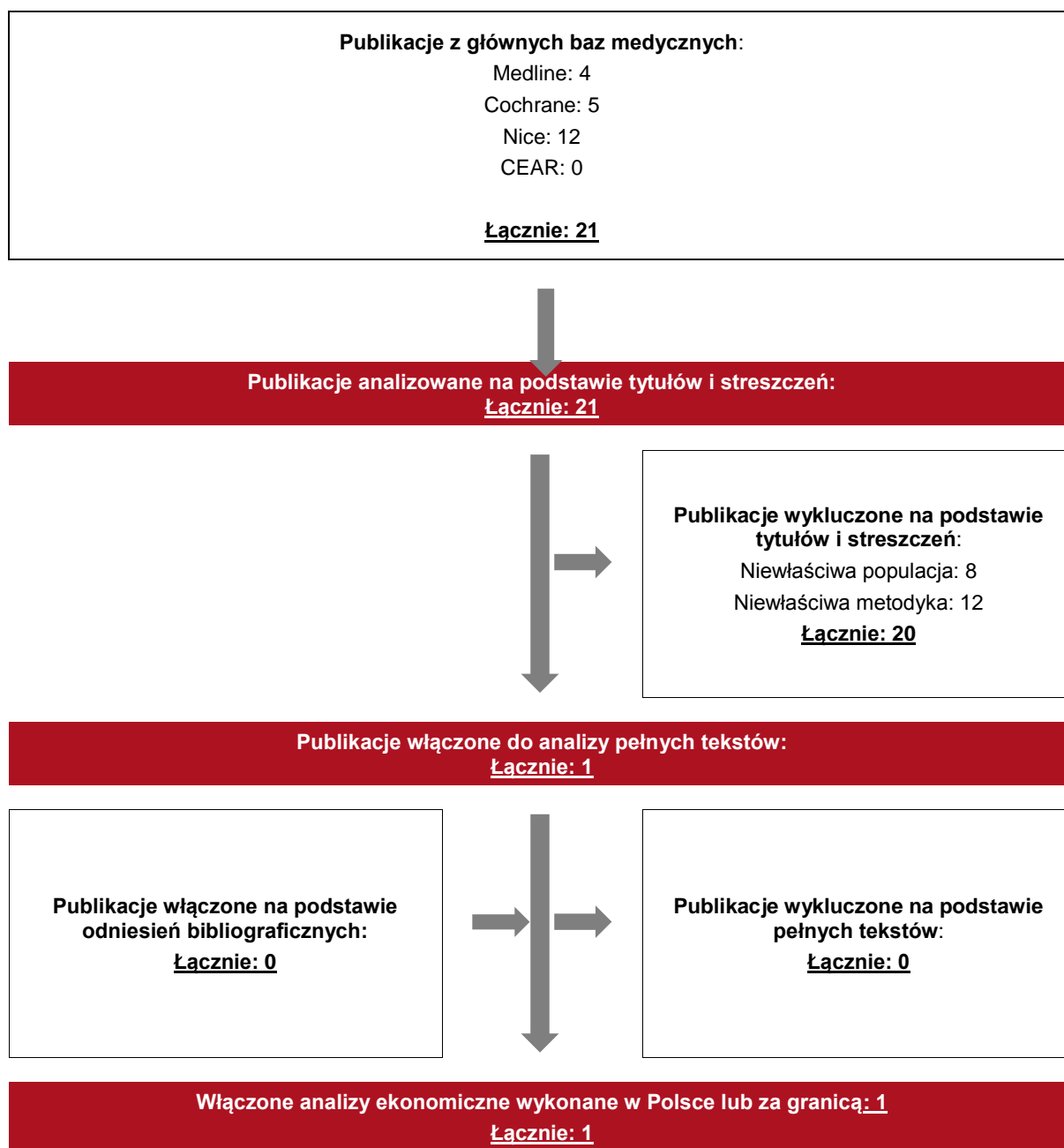
### 17.4.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (█). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (█) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.4.1.

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

Rysunek 17.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono jedną publikację prezentującą omawiany problem medyczny, którą włączono jako wynik innych analiz ekonomicznych.

W badaniu *NICE Ataluren HST* przedstawia liczbę lat życia skorygowaną jego jakością, QALY, wraz z kosztem takiego leczenia. Do zestawienia użyto wyników z przeprowadzonych dwóch badań. Jedno zawierające grupę 174 chorych powyżej 5 roku życia z 11 krajów oraz drugie w grupie 228 chorych w wieku od 7 do 16 lat, podając pacjentom dawki 40 mg/kg ciała, 80 mg/kg ciała lub placebo. Następnie stworzono dwa modele kosztów – konsekwencji. W drugim modelu zmieniono metodykę badania w odpowiedzi na uwagi dotyczące przebiegu badania oraz po uwzględnieniu 1,5% zniżki od producenta leku. Wyniki z badania zaprezentowana w tabeli poniżej (Tabela 54). W przypadku drugiego modelu zaprezentowano dwa wyniki, które różnią się od siebie ze względu przeprowadzonej metody statystycznej.

**Tabela 54.**  
**Zestawienie kosztów-konsekwencji stosowania atalurenu**

Nr	Najlepsze leczenie wspomagające		Ataluren		Zmiana	
	QALY	Koszt (GBP)	QALY	Koszt (GBP)	QALY	Koszt
Pierwszy model	2,39	235 207	6,15	5 092 540	3,77	4 857 333
Drugi model	2,39	235 207	8,19 (11,75*)	5 532 819 (8 400 164*)	5,8 (9,36)	5 297 612 (8 164 957*)

Opracowanie własne na podstawie *NICE Ataluren HST*

\*Wynik obliczone metodą ekstrapolacji liniowej

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

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

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



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

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

**Tabela 55.**

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.4.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii</li> <li>• oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii</li> </ul>	TAK, rozdział 11.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 11.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	(w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.3.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 12.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 12.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 12..
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka),</li> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</li> </ul>	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

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

## 18. Spis tabel

Tabela 1. Nakłady finansowe na R&D .....	20
Tabela 2. Leki stosowane w chorobach rzadki/ultra-rzadkie finansowane w Wielkiej Brytanii .....	21
<b>Tabela 3. Parametry funkcji czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC .....</b>	<b>42</b>
<b>Tabela 4. Parametry funkcji czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 5. Parametry funkcji czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC .....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 6. Parametry funkcji czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC .....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela 7. Użyteczności w poszczególnych stanach zdrowia chorych w analizowanym wskazaniu.....</b>	<b>51</b>
<b>Tabela 8. Użyteczność wykorzystana w modelu .....</b>	<b>54</b>

---

<b>Tabela 9. Zestawienie czasu spędzonego przez chorych w poszczególnych stanach</b>	59
Tabela 10. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	61
<b>Tabela 11. Koszt punktów rozliczeniowych na podstawie Informatora o umowach</b>	61
<b>Tabela 12. Zużycie zasobów medycznych w zależności od stanu zdrowia</b>	63
Tabela 13. Odsetek chorych, stosujących poszczególne technologie medyczne w zależności od stanu	65
<b>Tabela 14. Charakterystyka kosztowa atalurenu uwzględniona w analizie bez RSS (PLN)</b>	66
<b>Tabela 15. Charakterystyka kosztowa atalurenu uwzględniona w analizie z RSS (PLN)</b>	66
<b>Tabela 16. Dawkowanie atalurenu w zależności od masy ciała</b>	67
<b>Tabela 17. Koszt stosowania atalurenu (koszt za saszetkę 125 mg)</b>	67
<b>Tabela 18. Dawkowanie kortykosteroidów uwzględnionych w analizie</b>	68
<b>Tabela 19. Koszt kortykosteroidów w przeliczeniu na cykl na kilogram masy ciała</b>	68
<b>Tabela 20. Koszt przepisania i wydania leków</b>	69
Tabela 21. Koszt monitorowania	70
Tabela 22. Koszt kwalifikacji do Programu Lekowego	70
Tabela 23. Koszt fizjoterapii	71
<b>Tabela 24. Podsumowanie wydatków związanych z zakupem wózka inwalidzkiego</b>	72
<b>Tabela 25. Koszt wózków inwalidzkich na kwartał w analizie podstawowej</b>	73
<b>Tabela 26. Koszt wózków inwalidzkich na kwartał w analizie wrażliwości</b>	73
<b>Tabela 27. Koszt wentylacji mechanicznej</b>	73

---

---

<b>Tabela 28. Koszt operacji skoliozy</b> .....	74
Tabela 29. Podsumowanie kosztów .....	74
<b>Tabela 30. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia</b> .....	76
Tabela 31. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego z uwzględnieniem RSS.....	77
Tabela 32. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie płatnika publicznego bez uwzględnienia RSS .....	77
Tabela 33. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie wspólnej z uwzględnieniem RSS .....	77
Tabela 34. Lata życia skorygowane o jakość, koszty leczenia chorych oraz ICUR w analizowanym wskazaniu w perspektywie wspólnej bez uwzględnienia RSS .....	78
Tabela 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	79
<b>Tabela 36. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych</b> .....	81
<b>Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ATA+BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego</b> .....	90
<b>Tabela 38. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ATA+BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej</b> .....	94
<b>Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ATA+BSC vs BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej</b> .....	98

---

---

Tabela 40. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości .....	104
<b>Tabela 41. Zakres zmienności efektu zdrowotnego QALY .....</b>	<b>104</b>
<b>Tabela 42. Ograniczenia i założenia .....</b>	<b>105</b>
<b>Tabela 43. Charakterystyka cenowa glikokortykosteroidów uwzględnionych w analizie podstawowej .....</b>	<b>113</b>
<b>Tabela 44. Koszt prednizonu za miligram substancji .....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 45. Estymowana cena deflazacortu w imporcie docelowym .....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 46. Koszt deflazacortu w przeliczeniu na miligram .....</b>	<b>114</b>
Tabela 47. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC dane z badania Ricotti 2013 .....	115
Tabela 48. Skorygowane prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC do wieku utraty zdolności chodzenia 10,5 lat .....	115
Tabela 49. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy podstawowej (przesunięcie oszacowane w oparciu o dane z badania 007 i 020 – 12,2 lat) .....	115
Tabela 50. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy wrażliwości (przesunięcie oszacowane w oparciu o dane z badania 007 – 8,1 lat) .....	115
Tabela 51. Prawdopodobieństwo utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA dla analizy wrażliwości (przesunięcie oszacowane w oparciu o połączone dane podzielone na dwie grupy – 7,1 lat) .....	116
Tabela 52. Prawdopodobieństwo rozwinięcia skoliozy i potrzeby wentylacji mechanicznej dla chorych, którzy utracili zdolność chodzenia w wieku poniżej 11 lat oraz w wieku powyżej 11 lat .....	116
Tabela 53. Prawdopodobieństwo zgonu .....	116

---

---

Tabela 54. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	118
Tabela 55. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	128

---

## 19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	34
Rysunek 2. Ekstrapolacja nieliniowa wyniku 6MWD.....	38
Rysunek 3. Ekstrapolacja liniowa wyniku 6MWD.....	39
Rysunek 4. Czas do utraty zdolności chodzenia (ekstrapolacja nieliniowa).....	41
Rysunek 5. Czas do utraty zdolności chodzenia (ekstrapolacja liniowa).....	41
Rysunek 6. Czas do utraty zdolności chodzenia chorych stosujących ataluren (025) i leczenie standardowe (CNG) .....	42
Rysunek 7. Dopasowanie krzywych czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu BSC.....	43
Rysunek 8. Dopasowanie krzywych czasu do utraty zdolności chodzenia w ramieniu ATA.....	44
Rysunek 9. Czas do wystąpienia skoliozy.....	46
Rysunek 10. Czas do utraty zdolności samodzielnego oddychania.....	47
Rysunek 11. Funkcja przeżycia dopasowana do danych z badania dotyczących czasu życia chorych.....	49
Rysunek 12. Masa ciała chorych na nmDMD.....	55
Rysunek 13. Porównanie masy ciała pacjentów z nmDMD z populacją generalną w Polsce.....	56
Rysunek 14. Porównanie masy ciała pacjentów z nmDMD z populacją generalną w Stanach Zjednoczonych.....	56
Rysunek 15. Porównanie masy ciała pacjentów z nmDMD z populacją generalną w Wielkiej Brytanii.....	57



- 
- Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....119**
- Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....126**
-

## 20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ <i>Translarna® (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat. Analiza kliniczna, MAHTA 2019</i>
Analiza problem decyzyjnego	██████████ <i>Translarna® (ataluren) w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u chorych chodzących w wieku od 2 lat. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2019</i>
Analiza Weryfikacyjna Translarna® 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Translarna (ataluren) we wskazaniu: leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10:G71.0) Analiza weryfikacyjna, nr. OT.4351.33.2016</i>
Anikiej 2018	Anikiej P., Mański A., Bizdan M., Aktualizacja-siebie rodziców dzieci z dystrofią mięśniową Duchenne'a, <i>Niepełnosprawni – zagadnienia, problemy, rozwiązania 2018, II (27), 37-53</i>
Badanie potrzeb osób niepełnosprawnych	Sochańska-Kawiecka M., Kołakowska Seroczyńska Z, Zielińska D., i in., „ <i>Badanie potrzeb osób niepełnosprawnych</i> ” – Raport końcowy, Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób niepełnosprawnych 2017.
Baza demograficzna GUS	Główny Urząd Statystyczny, baza demografia <a href="http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/">http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/</a> (dostęp online: 9.02.2019)
Bazyl	<i>Bazyl Farmaceutyczna baza danych, http://bazyl.karnet.waw.pl/szukaj.php (data dostępu: 29.01.2019)</i>
Bushby 2010	Bushby K., Finkel R., Birnkrant D., i in., Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, par 1: diagnosis and pharmacological and psychosocial management, <i>The Lancet, Neurology 2010, 9(1), pp. 77-93.</i>
Cavazza 2016	Cavazza M. i in., Social/economic costs and health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy in Europe, <i>Eur J Health Econ, 2016</i>
Cheung 2018	Cheung P.W.H., Wong C.K.H., Lau S.T. I in., <i>Responsiveness of the EuroQoL 5-dimension (EQ-5D) in adolescent idiopathic scoliosis. Eur Spine J. 2018 Feb;27(2)</i>
ChPL Calcort®	<a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/6287/smpe">https://www.medicines.org.uk/emc/product/6287/smpe</a> (dostęp: 10.02.2019)
ChPL Encortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon® <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Encortolon_tab.pdf</a>
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton® <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/Encorton1_5_10_20.pdf</a>
ChPL Translarna®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Translarna® <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf</a>
Clayton 2016	Clayton J., Marshall J., Quinlivan R, et al., <i>Extrapolation of 6-minute walking distance to predict loss of ambulation with ataluren and placebo in nonsense-mutation Duchenne muscular dystrophy</i> , PTC Therapeutics International Limited, MAP BioPharma, 2016
Cost-Effectiveness Analysis Registry	Cost Effectiveness Analysis Registry, <a href="http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx">http://healthconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear2n/search/search.aspx</a> (data dostępu: 11.02.2019 r.)
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, modelu ekonomicznego, udziału wnioskowanej technologii po uzyskaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej
Dane refundacyjne NFZ	Dane refundacyjne NFZ za okres od stycznia do marca 2019 roku <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7392.html</a>

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej Duchenne'a	Diagnostyka i postępowanie w dystrofii mięśniowej Duchenne'a, poradnik dla rodzin, tłumaczenie. Pęczkowska B., pod. red. Kostera-Pruszczyk A., <a href="http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/polish/DMD_FG2010_PLprint.pdf">http://www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/polish/DMD_FG2010_PLprint.pdf</a> (dostęp online 18.01.2019)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Eagle 2003	Eagle M., Baudouin S., Chandler C., i in., Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation, <i>Neuromuscular Disorders</i> 2003, 12(10), pp. 926-929
Eagle 2007	Eagle M., Bourke J., Bullock R. i in., Managing Duchenne muscular dystrophy - The additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival, <i>Neuromuscular Disorders</i> , 2007, 17 (6): 470–475.
ESD 2015	PTC Therapeutics, <i>Translarna™ (ataluren) for the treatment of DMD: Evidence Summary Document</i> , 24.12.2015
Essen 1997	Essen A.J. Van i in., The natural history of Duchenne muscular dystrophy . Analysis of data from a Dutch survey and review of age related events, PhD thesis, 1997.
EURODIS 2004	EURODIS - European Organization for Rare Diseases, Rare Diseases: understanding this Public Health Priority, listopad 2004, (data dostępu: 27.01.2019 r.) <a href="http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf">http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf</a>
European Medicines Agency opinion on orphan designation	European Medicines Agency, <i>Public summary of opinion on orphan designation</i> EMA/COMP/122996/2005 Rev.6 <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005403.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005403.pdf</a>
European Medicines Agency Translarna	European Medicines Agency, Translarna (ataluren). Procedure No. EMEA/H/C/002720, 2014
European Medicines Agency	European Medicines Agency, strona internetowa: <a href="https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu305278">https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu305278</a> (dostęp: 11.02.2019)
Eurostat	Eurostat, dane demograficzne <a href="http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing">http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing</a> (dostęp online 5.02.2016)
Ferens-Sieczkowska 2011	Ferens-Sieczkowska M. Dystrofie mięśniowe spowodowane uszkodzeniami białek sarkolemy i błony podstawnej, <i>Postępy biologii komórki</i> , 2011.
Goemans 2016	Goemans N., Campbell C., McDonald C. i in., <i>ACT DMD: Effect of Ataluren on Timed Function Tests (TFTs) in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy</i> [#P08-147], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016
Graliński 2013	Graliński J., Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich – mapa drogowa, Warszawa, 12 kwietnia 2013 <a href="http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/3.-jacek-gralinski-narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich-mapa-drogowa.pdf">http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/3.-jacek-gralinski-narodowy-plan-dla-chorob-rzadkich-mapa-drogowa.pdf</a> (dostęp online: 10.02.2016)
Haas 2015	Haas M., Vlack V., Balabanov P. i in., European medicines agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene. <i>Neuromuscular Disorders</i> . 25 (1) (pp 5-13), 2015
Heller 1997	Heller K. i in., Scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: aspects of orthotic treatment, <i>The Journal of the International Society for Prosthetics and Orthotics</i> , 1997, 21: 202-9.
Humbertclaude 2012	Humbertclaude V. i in., Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials, <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 2012, 16 (2): 149–160.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ: <a href="https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/">https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/</a> (dostęp online: 20.01.2019)
Kieny 2013	Kieny P., Chollet S., Delande P., i in., Evolution of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper Centre between 1981 and 2011, <i>Annals of Physical and Rehabilitation Medicine</i> 2013, 56 (6) pp. 443-454
Kinali 2006	Kinali M., Messina S., Mercuri E. i in., Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: a large 10-year retrospective study, <i>Developmental Medicine &amp; Child Neurology</i> , 2006, 48: 513–518.
Kinali 2007	Kinali M. i in., Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy, <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> , 2007, 11 (3): 160–166.
Kirschner 2013	Kirschner J., Results of the CARE-NMD questionnaire, Care-NMD conference 18-19 April 2013.
Landfeldt 2014	Landfeldt i in., The burden of Duchenne muscular dystrophy: an international, cross-sectional study, <i>Neurology</i> , 2014, 5;83(6):529-36.
Landfeldt 2015	Landfeldt i in., Health-related quality of life in patients with Duchenne muscular dystrophy: a multinational, cross-sectional study, <i>Dev Med Child Neurol</i> , 2015.
Landfeldt 2016	Landfeldt i in., Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy, <i>J Neurol</i> , 2016,263(5):906-15.
Łanda 2009	Łanda K., Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka, Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, strony 244-258.
McDonald 2016a	McDonald C., Sweeney H., Luo X. i in., Use of the Six Minute Walk Distance (6MWD) Across Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Studies [#P08-149], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016
McDonald 2016b	McDonald C., Tulinius M., Finkel R. i in., Ataluren: An Overview of Clinical Trial Results in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy [#P08-148], 5th International Congress of Myology, March 14-18, 2016
McDonald 2017	McDonald C.M.; Campbell C.; Torricelli R.E i in., <i>Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> , <i>The Lancet</i> . 390 (10101) (pp 1489-1498), 2017
Medme.pl	Medme.pl, <i>Dystrofia: komórki macierzyste nadzieją dla najciężej chorych</i> , strona internetowa: <a href="https://www.medme.pl/artykuly/dystrofia-komorki-macierzyste-nadzieja-dla-najciezej-chorych,34153.html">https://www.medme.pl/artykuly/dystrofia-komorki-macierzyste-nadzieja-dla-najciezej-chorych,34153.html</a> (dostęp online: 08.02.2019)
Muscular Dystrophy Association DMD	Muscular Dystrophy Association. <i>Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)</i> strona internetowa, <a href="https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy">https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy</a> (dostęp online 08.02.2019)
Narodowy plan dla Chorób Rzadkich	Ministerstwo Zdrowia, Narodowy plan dla chorób rzadkich <a href="http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b6&amp;ms=979&amp;ml=pl&amp;mi=979&amp;mx=0&amp;ma=30801">http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b6&amp;ms=979&amp;ml=pl&amp;mi=979&amp;mx=0&amp;ma=30801</a> (dostęp online 09.02.2019)
Nazdrowie.pl	Nazdrowie.pl, strona internetowa: <a href="http://www.nazdrowie.pl/artukul/informacje/nie-mozna-opuszczac-rak">http://www.nazdrowie.pl/artukul/informacje/nie-mozna-opuszczac-rak</a> (dostęp online: 09.02.2019)
NICE Ataluren HST	National Institute for Health and Clinical Excellence, Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-duchennemusculardystrophy/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-duchennemusculardystrophy/documents</a> Ostateczna ocena technologii medycznej przez ERG: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst3/documents/final-evaluation-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/hst3/documents/final-evaluation-determination-document</a>

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE Eculizumab HST	National Institute for Health and Clinical Excellence. Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst1/chapter/5-Consideration-of-the-evidence#cost-to-the-nhs-and-personal-social-services">https://www.nice.org.uk/guidance/hst1/chapter/5-Consideration-of-the-evidence#cost-to-the-nhs-and-personal-social-services</a>
NICE Elosulfase alfa HST	National Institute for Health and Clinical Excellence. Elosulfase alfa for treating mucopolysaccharidosis type IVa <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/HST2/documents/final-evaluation-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/HST2/documents/final-evaluation-determination-document</a>
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Niepełnosprawni.pl	Niepełnosprawni.pl, <i>Wózek inwalidzki bez tajemnic</i> , strona internetowa: <a href="http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/11783">http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/11783</a> (dostęp online 10.02.2019)
Niepełnosprawni.pl rozmowa z Katarzyną Kozłowską	Niepełnosprawni.pl, <i>Rozmowa z Katarzyną Kozłowską - członkiem Komisji Rewizyjnej Polskiego Towarzystwa Chorób Nerwowo - Mięśniowych</i> strona internetowa: <a href="http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/11716?print_doc_id=12262">http://www.niepelnosprawni.pl/ledge/x/11716?print_doc_id=12262</a> (dostęp online: 08.02.2019)
Nigro 2012	Nigro V., Improving the course of muscular dystrophy? <i>Acta Myologica</i> 2012, 31(2), pp. 109.
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
Odgen 2004	Ogden C, Fryar C, Carroll M I in., <i>Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002</i> . <i>Advance Data</i> 2004, 3471-17.
Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013	Opinia Rady Przejrzystości nr 278/2013 z dnia 23 września 2013 r. w sprawie uchylecia decyzji o objęciu refundacją leku Elaprase (idursulfase) we wskazaniu: Leczenie mukopolisacharydozy typu II (Zespół Huntera) <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/210/ORP/U_28_469_130923_opinia_278_Elaprase(idursulfase).pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/210/ORP/U_28_469_130923_opinia_278_Elaprase(idursulfase).pdf</a> (dostęp online: 10.02.2019)
Orpha.net	Orpha.net, strona internetowa: <a href="http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/co-to-jest-choroba-rzadka/">http://www.orpha.net/national/PL-PL/index/co-to-jest-choroba-rzadka/</a> (dostęp online: 10.02.2019)
Pangalia 2012	Pangalia R.F. i in., Subjective caregiver burden of parents of adults with Duchenne muscular dystrophy, <i>Disabil Rehabil</i> , 2012;34(12):988-96.
Parent Project Muscular Dystrophy	Parent Project Muscular Dystrophy, Standards of care for Duchenne muscular dystrophy, brief TREAT-NMD recommendations <a href="https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/09/CareGuideForFamilies_2018.pdf">https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/09/CareGuideForFamilies_2018.pdf</a> (dostęp online 10.02.2019)
Posiedzenie Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich	Sejm Rzeczypospolitej Polskiej, zapis wideo posiedzenia Parlamentarnego Zespołu ds. Chorób Rzadkich z dnia 25 sierpnia 2015 r. <a href="http://sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#7B8BF52E938F02B4C1257E8A0037551E">http://sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#7B8BF52E938F02B4C1257E8A0037551E</a> (dostęp online 10.02.2019)
Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie	Powiatowe Centrum Pomocy Rodzinie, strona internetowa: <a href="http://www.pcpr.info/uzyskanie_przedmiotow_ortopedycznych">http://www.pcpr.info/uzyskanie_przedmiotow_ortopedycznych</a> (dostęp online 10.21.2019)
Projekt programu lekowego	Projekt programu lekowego Leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10: G71.0)
PTC Therapeutics 2014	PTC Therapeutics, 2014 Annual Report, <a href="http://ir.ptcbio.com/static-files/1fb2c9f3-20c5-404e-85a4-4821af6a7f7">http://ir.ptcbio.com/static-files/1fb2c9f3-20c5-404e-85a4-4821af6a7f7</a> (data dostępu 07.02.2019)
PTC Therapeutics 2017	PTC Therapeutics, 2017 Annual Report ( str. 95), <a href="http://ir.ptcbio.com/static-files/8f6adc64-a960-4afc-9699-af215f2dddde6">http://ir.ptcbio.com/static-files/8f6adc64-a960-4afc-9699-af215f2dddde6</a> (data dostępu 07.02.2019)
Rall 2012	Rall S., Grimm T., Survival in Duchenne muscular dystrophy, <i>Acta myologica</i> , 2012, 31 (2): 117–20.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
RCPCH 2013	Royal College of Paediatrics and Child Health, Boys UK Growth chart 2-18 years <a href="http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/NEW%20Boys%20-18yrs%20%284TH%20JAN%202013%29.pdf">http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/NEW%20Boys%20-18yrs%20%284TH%20JAN%202013%29.pdf</a> (dostęp online 10.02.2019).
Rekomendacja nr 75/2016 Prezesa AOTMiT	Rekomendacja nr 75/2016 z dnia 9 grudnia 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 125 mg, Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 250 mg, Translarna, ataluren, granulki do przygotowania zawiesiny doustnej, 30 saszetek po 1000 mg, w ramach programu lekowego „leczenie dystrofii mięśniowej typu Duchenne'a powodowanej mutacją nonsensowną (nmDMD) (ICD-10 G71.0)”
Ricotti 2013	Ricotti V. i in., Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy, <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> , 2013, 84 (6): 698–705.
Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <a href="http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388">http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388</a> (dostęp online: 9.02.2019 r.)
Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie wyrobów medycznych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, <a href="http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1061/1">http://www.dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1061/1</a> (dostęp online: 10.02.2019)
Rynekzdrowia.pl - Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich do końca 2018 r.	Rynekzdrowia.pl, MZ: <i>Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich najpóźniej do końca 2018 r.</i> , Strona internetowa: <a href="http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/MZ-Narodowy-Plan-dla-Chorob-Rzadkich-najpозniej-do-konca-2018-r,181734,6.html">http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/MZ-Narodowy-Plan-dla-Chorob-Rzadkich-najpозniej-do-konca-2018-r,181734,6.html</a> (dostęp online: 07.02.2019)
Rynekzdrowia.pl - powołanie nowego zespołu ds. chorób rzadkich	Rynekzdrowia.pl, MZ <i>zapowiada powołanie nowego zespołu ds. chorób rzadkich</i> , strona internetowa: <a href="http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/MZ-zapowiada-powolanie-nowego-zespołu-ds-chorob-rzadkich,158367,6.html">http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/MZ-zapowiada-powolanie-nowego-zespołu-ds-chorob-rzadkich,158367,6.html</a> (dostęp online: 10.02.2019)
SMC advice – lipiec 2007	Scottish Medicines Consortium, Idursulfase 2mg/ml concentrate for solution for infusion (Elaprase®) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/idursulfase_2mg_ml_concentrate_for_solution_for_infusion__Elaprase__FINAL_July_2007_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/idursulfase_2mg_ml_concentrate_for_solution_for_infusion__Elaprase__FINAL_July_2007_for_website.pdf</a>
Stan zdrowia ludności polski w 2014 r.	Główny Urząd Statystyczny, <a href="https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r,6,6.html">https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2014-r,6,6.html</a> (dostęp online 08.02.2019)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania rocznego PKB	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Van den Bergen 2014	Van den Bergen J.C. i in., Forty-Five Years of Duchenne Muscular Dystrophy in The Netherlands, <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> , 2014, 1: 99–109.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Waga i nadwaga Polaków	Estymator 2006, Wyniki badań ankietowych na temat: waga i nadwaga Polaków. <a href="https://docplayer.pl/33307644-Wyniki-badan-ankietowych-na-temat-waga-i-nadwaga-polakow-ankieta-z-udzialem-ankieterow-wywiady-bezposrednie.html">https://docplayer.pl/33307644-Wyniki-badan-ankietowych-na-temat-waga-i-nadwaga-polakow-ankieta-z-udzialem-ankieterow-wywiady-bezposrednie.html</a> (dostęp online: 08.02.2019)
Wei 2017	Wei Y., Speechley K.N., Zou G. i in., The relationship between quality of life and health-related quality of life in young males with Duchenne muscular dystrophy, <i>Developmental Medicine &amp; Child Neurology</i> , 2017, 59(11), 1152-1157
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.,
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Yilmaz 2004	Yilmaz O., Karaduman A., Topaloğlu, H., Prednisolone therapy in Duchenne muscular dystrophy prolongs ambulation and prevents scoliosis, <i>European Journal of Neurology</i> , 2004, 11 (8): 541–544.
Zarządzenie MZ ws. powołania zespołu do opracowania Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich	Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2018 r. w sprawie powołania Zespołu do wypracowania rozwiązań w zakresie chorób rzadkich oraz opracowania projektu Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich
Zarządzenie NFZ 124/2018/DGL	Zarządzenie nr. 124/2018/DGL prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 listopada 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie NFZ 85/2019/DSOZ	Zarządzenie Nr 85/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zarządzenie NFZ 88/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie NFZ 73/2018/DSOZ	Zarządzenie Nr 73/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 lipca 2018 r. w zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej
Zarządzenie NFZ 77/2019/DSOZ	Zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne