



IGNORANTIA NOCET

Evrysdi[®] (ryšdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 05.04.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

Analiza została zaktualizowana 5 kwietnia 2024 roku w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.6.2024.KW.8. Pierwotnie analiza została zakończona 31 stycznia 2024 roku.

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.


Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	18
2. Strategia analityczna.....	20
3. Perspektywa	21
4. Technika analityczna.....	22
5. Modelowanie.....	24
5.1. Struktura modelu.....	24
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	35
5.2.1. Dyskontynuacja leczenia.....	50
5.3. Jakość życia w modelach Markowa.....	51
5.4. Horyzont czasowy w modelu	62
5.5. Dyskontowanie.....	63
6. Analiza kosztów.....	65
6.1. Koszt leków.....	66
6.1.1. Dawkowanie leków.....	67
6.1.2. Ceny leków	70
6.1.3. Zestawienie kosztów leków	71
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	72
6.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	73

6.4. Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego	74
6.5. Koszty hospitalizacji	74
6.6. Koszt fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia	77
6.7. Koszty świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w opiece długoterminowej	80
6.8. Koszty wyrobów medycznych.....	83
6.9. Koszty leczenia paliatywnego.....	89
6.10. Modelowanie kosztów	90
6.11. Podsumowanie kosztów różniących.....	104
7. Założenia i dane wejściowe	107
8. Wyniki analizy	121
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	121
8.2. Analiza minimalizacji kosztów	126
8.3. Analiza CUR	127
8.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji	130
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	133
9.1. Analiza wartości skrajnych	133
9.2. Analiza scenariuszy	154
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	165
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	166
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	167
11. Walidacja modelu	170

11.1. Walidacja wewnętrzna.....	170
11.2. Walidacja konwergencji.....	175
11.3. Walidacja zewnętrzna	175
12. Ograniczenia i założenia	182
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	185
14. Dyskusja	187
15. Załączniki	190
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	190
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	190
15.1.2. Strategia wyszukiwania	190
15.1.3. Selekcja badań.....	191
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	193
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	193
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	200
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	200
15.2.2. Strategia wyszukiwania	201
15.2.3. Selekcja badań.....	202
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	204
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	204

15.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej	205
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	205
15.5. Wyniki 	208
16. Spis tabel	212
17. Spis rysunków	221
18. Bibliografia.....	223

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5q	ramię długie chromosomu 5
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMIT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CAP	umowa limitująca zużycie produktu leczniczego
CarerQoL	ang. <i>Care-related Quality of Life instrument</i>
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów efektywności
CHOP-INTEND	ang. <i>The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> – skala do oceny zaburzeń nerwowo-mięśniowych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CMA	ang. <i>cost-minimisation analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od zdarzeń
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HFMSE	ang. <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale</i> – rozszerzona skala do oceny motorycznej Hammersmith
HINE-2	ang. <i>Hammersmith Infant Neurological Examination Part 2</i> – skala Hammersmith do oceny neurologicznej niemowląt
HR	ang. hazard ratio – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
ITC	ang. <i>indirect treatment comparison</i> – porównanie pośrednie
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia

Skrót	Rozwięcie
MAIC	ang. <i>matching adjusted indirect comparison</i> – porównanie pośrednie poprzez dostosowanie populacji
MFM	ang. <i>Motor Function Measure</i> – skala pomiaru funkcji motorycznych
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NOCB	ang. <i>next observation carried backward</i> – następna obserwacja przeniesiona wcześniej
NUS	nusinersen
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PedsQL	ang. <i>Pediatric Quality of Life</i>
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PV	ang. <i>permanent ventilation</i> – ciągła (permanentna, trwała) wentylacja
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RR	ang. <i>relative risk</i> – parametr względnego ryzyka
RYS	rysdyplam
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMA	ang. <i>spinal muscular atrophy</i> – rdzeniowy zanik mięśni
SMN (białko)	ang. <i>survival motor neuron protein</i> – białko przeżycia neuronów ruchowych
SMN2	kopia centromerowa genu SMN
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce rysdyplamu (Evrysdi®) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią:

- ⊕ chorzy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub
- ⊕ chorzy posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2.

Biorąc pod uwagę sposób prezentacji danych w badaniach klinicznych, wyniki niniejszej analizy zostały przedstawione w podziale na populacje chorych:

- ⊕ przedobjawowych z potwierdzonym genetycznie SMA;
- ⊕ z rozpoznaniem SMA typu 1;
- ⊕ z rozpoznaniem SMA typu 2 lub 3.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. SMA jest chorobą prowadzącą do upośledzenia funkcji ruchowych, a w najcięższych typach jest chorobą zagrażającą życiu. Obecnie standardem leczenia chorych z SMA jest:

- ⊕ terapia nusinersenem (Spinraza®) refundowana w Polsce od stycznia 2019 roku u pacjentów przedobjawowych lub objawowych we wszystkich typach SMA bez względu na wiek i liczbę kopii genu SMN2;
 - ⊕ terapia rysdyplamem (Evrysdi®) refundowana w Polsce od września 2022 roku u chorych w wieku 2 miesięcy i starszych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2 z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do leczenia nusinersenem lub u chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii nusinersenem w trakcie leczenia nusinersenem;
 - ⊕ terapia genowa – onasemnogen abeparwówek (Zolgensma®) refundowana w Polsce od września 2022 roku u pacjentów w wieku do 6 miesiąca życia, przedobjawowych lub objawowych z rozpoznaniem SMA i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2,
-

badanych w ramach Rządowego Programu Badań Przesiewowych Noworodków w Polsce lub prenatalnie w Polsce.

Ryspyplam jest obecnie finansowany wyłącznie u chorych mających udokumentowane przeciwwskazania do leczenia nusinersenem (NUS) lub chorych, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii NUS w trakcie leczenia NUS. Z uwagi na powyższe wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba w przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia onasemnogenem abeparwoweku (OA), a także u chorych, u których terapia NUS wiąże się ze zbyt dużym obciążeniem związanym z inwazyjną, dooponową drogą podania NUS poprzez nakłucie lędźwiowe lub podpotyliczne. Rysdyplam jest lekiem podawanym drogą doustną (w formie syropu), którego wysoka skuteczność i bezpieczeństwo zostały dowiedzione w ramach badań klinicznych, szeroko opisanych w *Analizie klinicznej*.

Celem niniejszego wniosku refundacyjnego jest zatem zniesienie ograniczenia wiekowego, a więc poszerzenie wskazania refundacyjnego dla rysdyplamu o chorych nowozdiagnozowanych nieleczonych wcześniej substancją onasemnogen abeparwówek lub nusinersenem oraz uwzględnienie chorych uprzednio leczonych nusinersenem, u których wystąpiły objawy niepożądane w trakcie leczenia lub jeżeli w opinii lekarza prowadzącego zamiana leczenia na rysdyplam wykazuje korzyść terapeutyczną dla chorego.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie rysdyplam porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. z nusinersenem oraz z onasemnogenem abeparwoweku (OA).

Do oceny opłacalności stosowania rysdyplamu względem NUS u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych

interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach randomizowanych i jednoramiennych badań klinicznych, przy pomocy których bezpośrednio lub pośredniego porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy rysdyplamem względem NUS i OA u chorych przedobjawowych, zdecydowano o przeprowadzeniu w tej populacji analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, polegającą na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano modele Markowa dostarczone przez Wnioskodawcę. W modelach Markowa (osobno dla chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, SMA typu 2/3 oraz dla chorych przedobjawowych posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2) uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

W modelach **dla populacji z klinicznym rozpoznaniem SMA**, tj. SMA typu 1 oraz SMA typu 2/3, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty przepisania i podania leków;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- ⊕ koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ⊕ koszty hospitalizacji;
- ⊕ koszty fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia;
- ⊕ koszty świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w opiece długoterminowej;
- ⊕ koszty wyrobów medycznych;
- ⊕ koszty leczenia paliatywnego.

W modelu **dla populacji przedobjawowej** w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono: koszty leków oraz koszty podania leków.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialnego umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

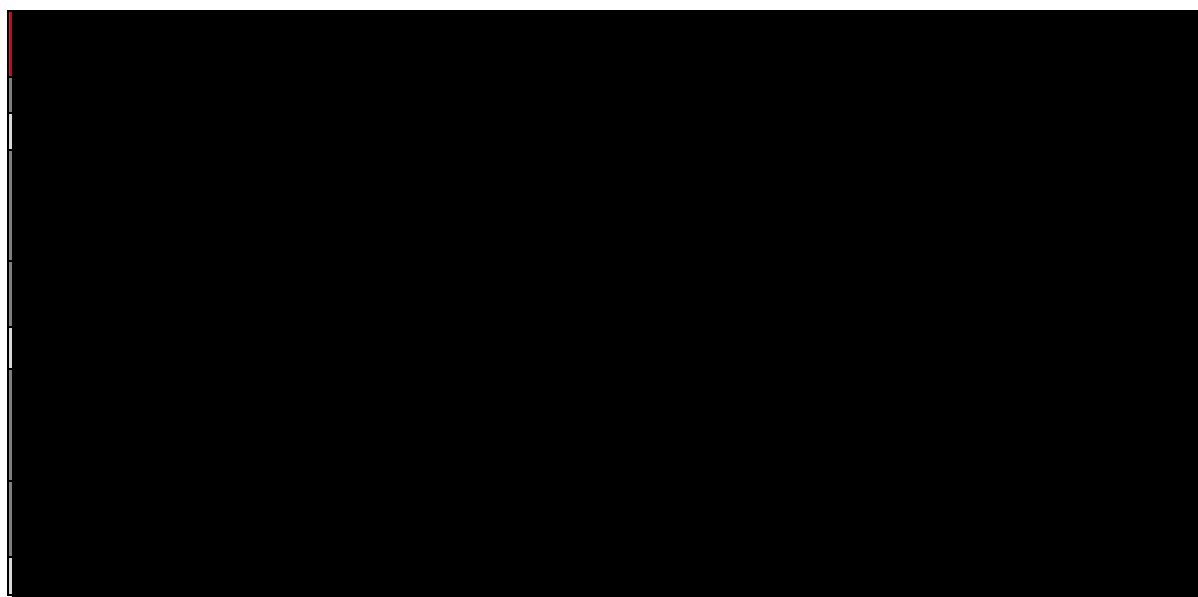
W przypadku populacji z klinicznym rozpoznaniem SMA analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy społecznej (włączając wpływ choroby na opiekunów pacjentów z SMA) w dożywotnim horyzoncie czasowym. W przypadku populacji przedobjawowej analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w 6-letnim horyzoncie czasowym (przy czym wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego, w związku z czym wyniki przedstawione w analizie dotyczą jednocześnie obu wspomnianych perspektyw).

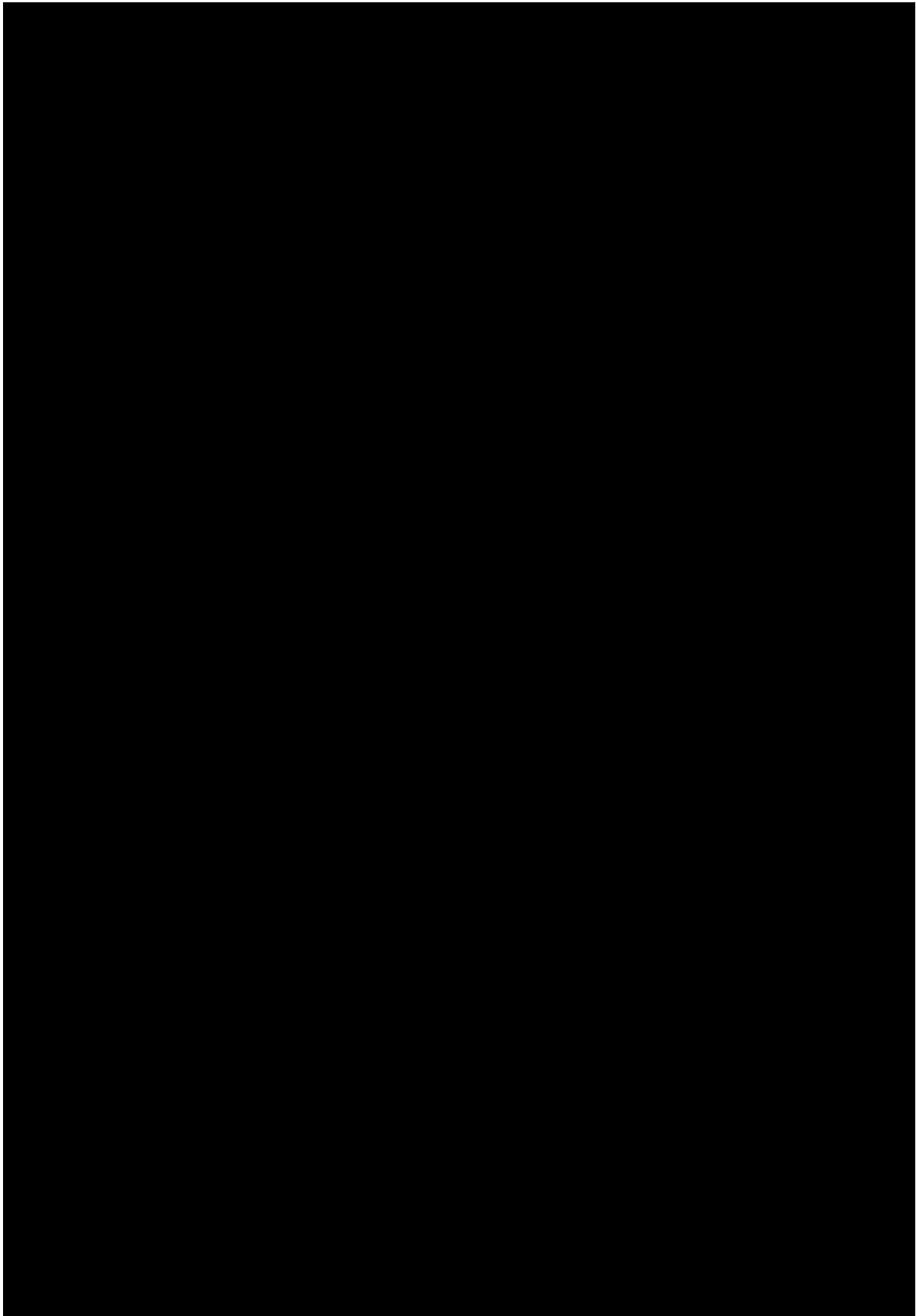
W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

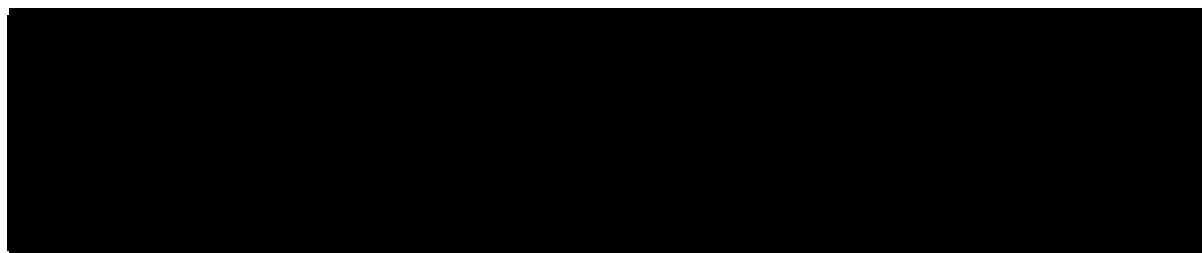
WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) w populacji objawowej (z klinicznym rozpoznaniem SMA) dla RYS vs NUS

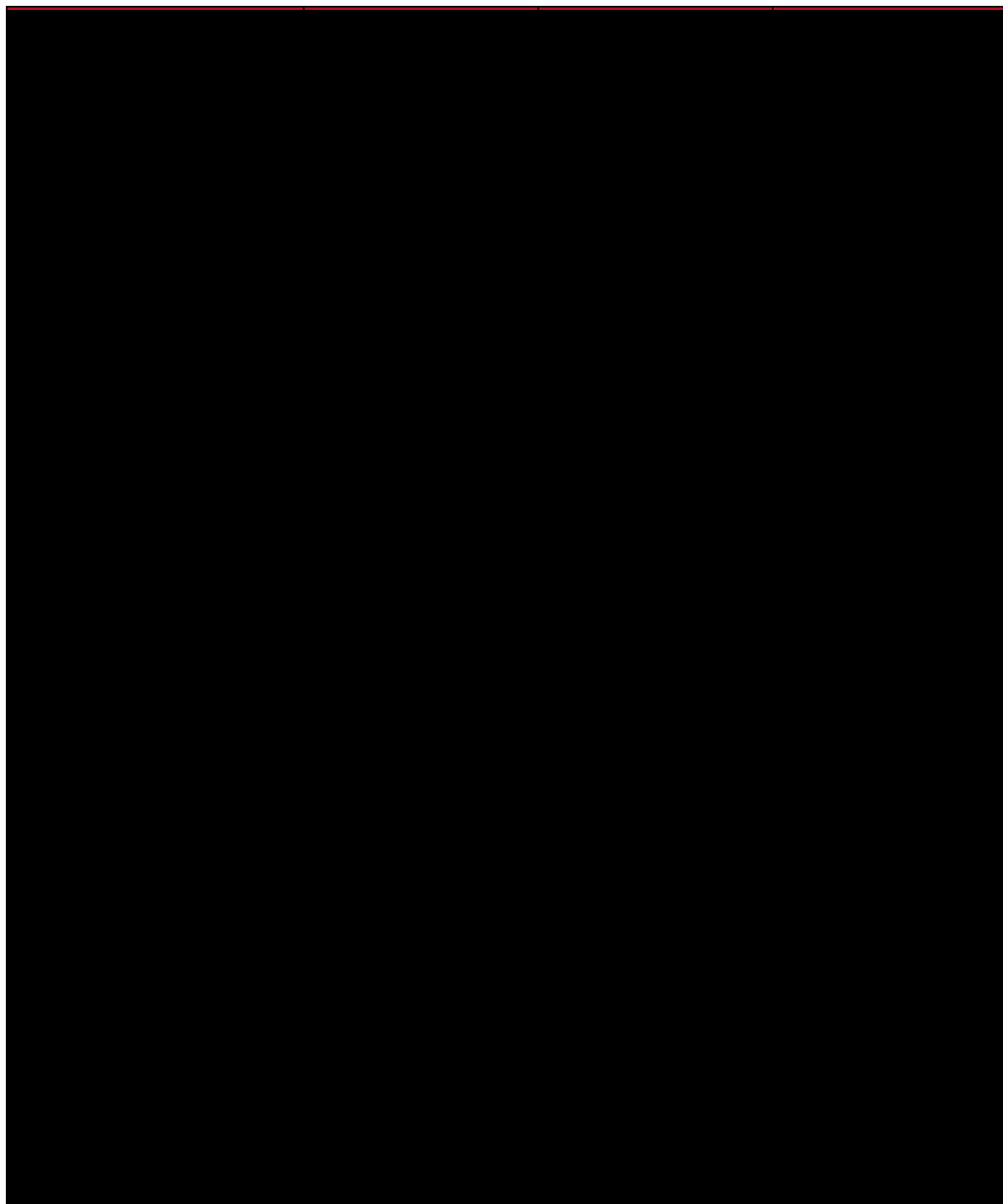
Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS:

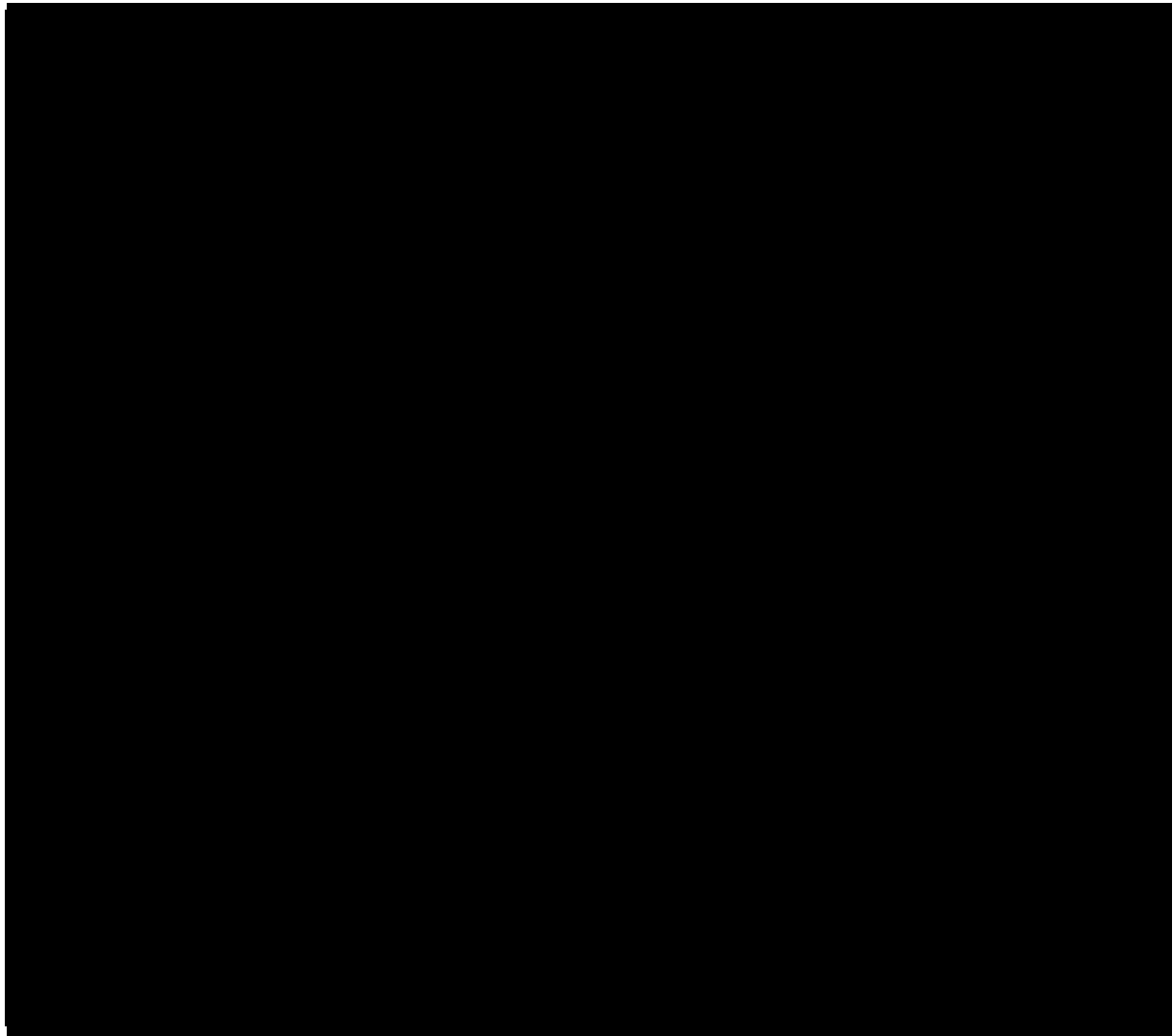






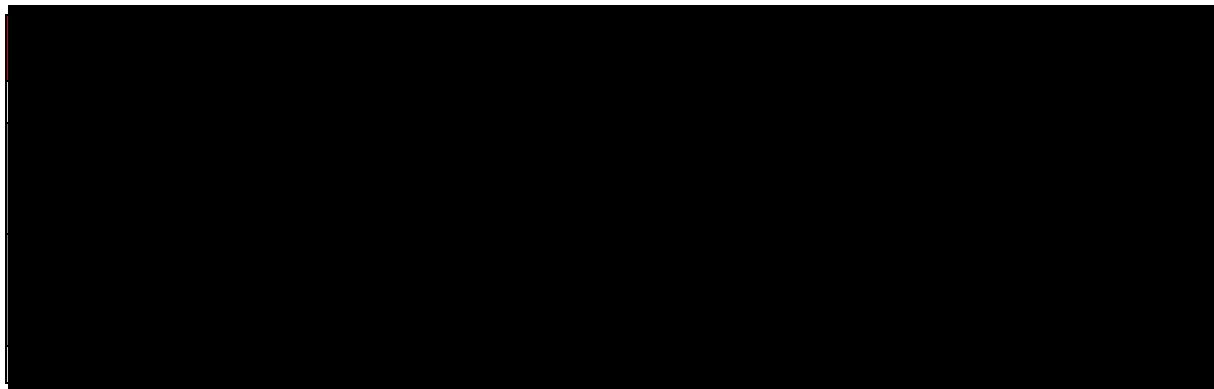
Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS:





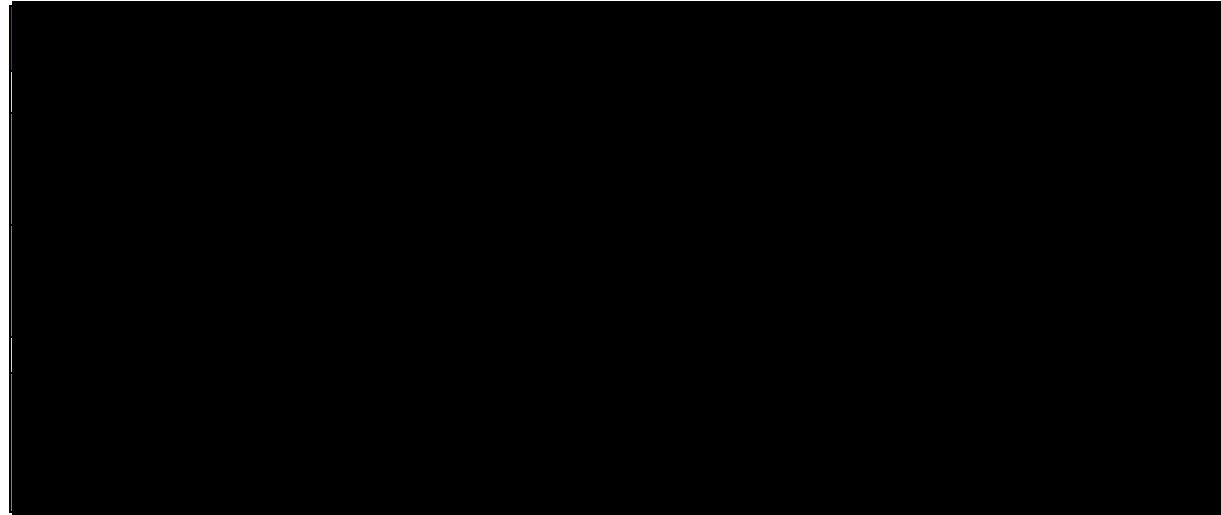
Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9.

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) w populacji przedobjawowej dla RYS vs NUS



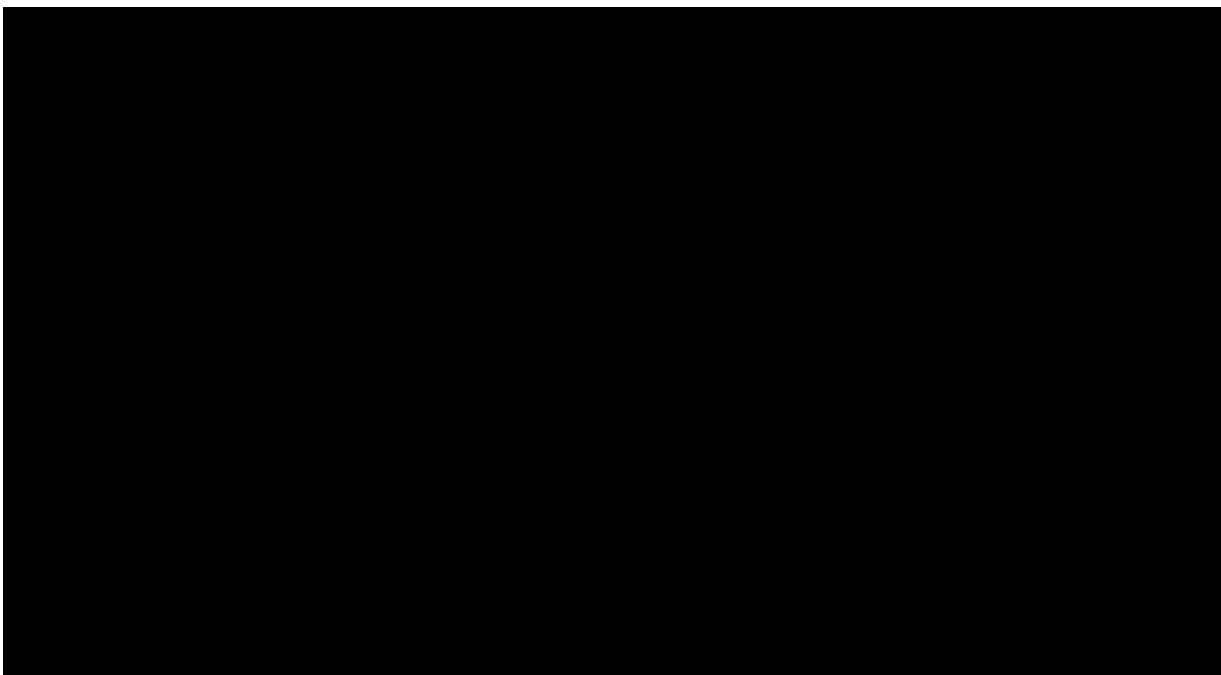


Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CMA) dla RYS vs OA



Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI



Biorąc pod uwagę rzadkie wskazanie do stosowania leku Evrysdi®, wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz brak równie skutecznego alternatywnego leczenia, finansowanie ryśdyplamu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

Finansowanie ryśdyplamu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu SMA oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce rysdyplamu (Evrysdi®) w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2.

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

POPULACJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ chorzy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2;
INTERWENCJA	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ rysdyplam (RYS).
KOMPARATORZY	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ nusinersen (NUS); ⊕ onasemnogen abeparwówek (OA).
WYNIKI	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN) ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą <ul style="list-style-type: none"> ⊕ lata życia, ⊕ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach badań z przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanych do warunków polskich modelach otrzymanych od Wnioskodawcy, w których uwzględniono wyniki porównania pośredniego / zestawienia danych:

- ⊕ model dla SMA typu 1: RYS vs NUS;
- ⊕ model dla SMA typu 2/3: RYS vs NUS;
- ⊕ model dla populacji chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA: RYS vs NUS, RYS vs OA.

względem komparatorów stosowanych w Polsce w leczeniu SMA. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY, w modelach CUA dla populacji objawowej) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [REDACTED]

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie 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);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Dodatkowo, z uwagi na znaczący aspekt użyteczności wśród opiekunów chorych z SMA, analiza została przeprowadzona także z perspektywy społecznej (w modelach CUA dla populacji objawowej).

4. Technika analityczna

możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) **dla populacji chorych objawowych** z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami **dla populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA** w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA) polegająca na zestawieniu kosztów różniących dla ocenianej interwencji i komparatora przy braku różnic w wynikach zdrowotnych.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

Ze względu na typ analizy (CMA) i przyjęty brak różnic w przeżyciu pomiędzy wnioskowaną interwencją a komparatorami, w przypadku populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA nie przeprowadzono analizy kosztów-efektywności (CEA) z uwzględnieniem lat życia (LYG) jako wyniku zdrowotnego.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów i konsekwencji (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatorów, a także skalkulowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

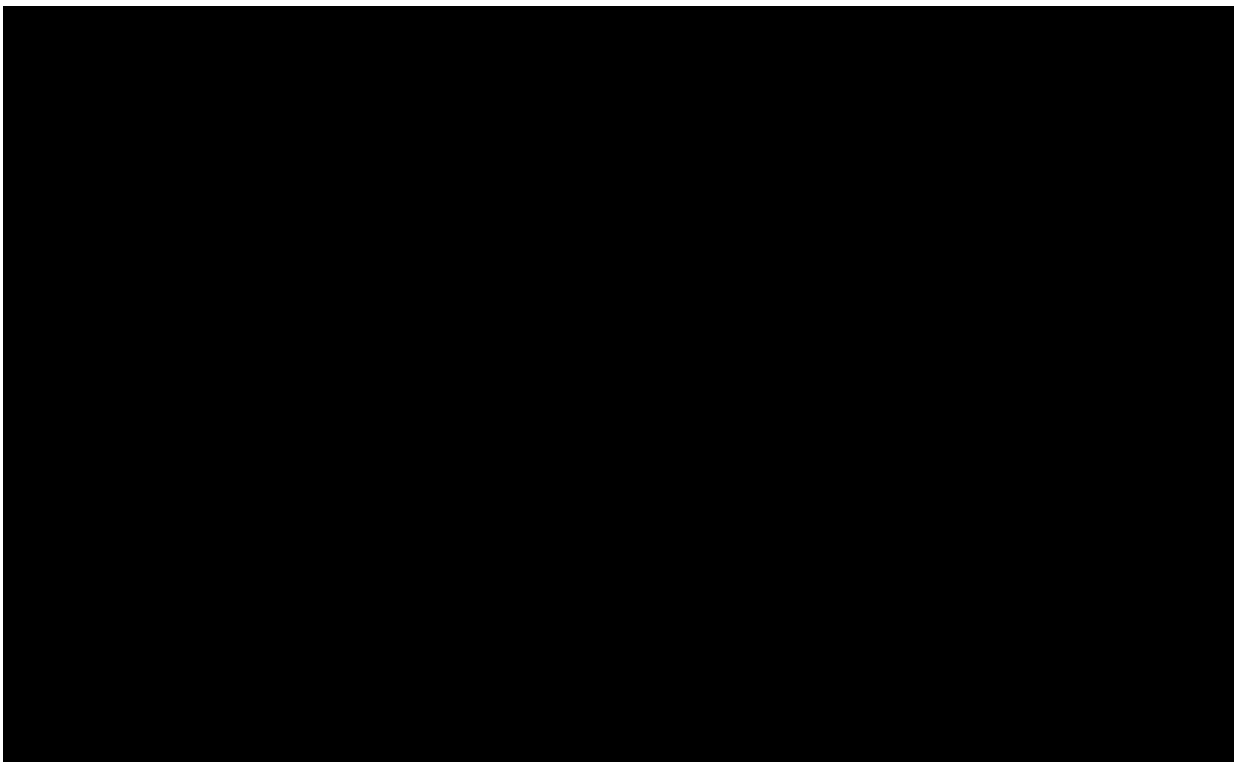
Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości 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 wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 63 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **190 380 PLN**. W przypadku analizy CMA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

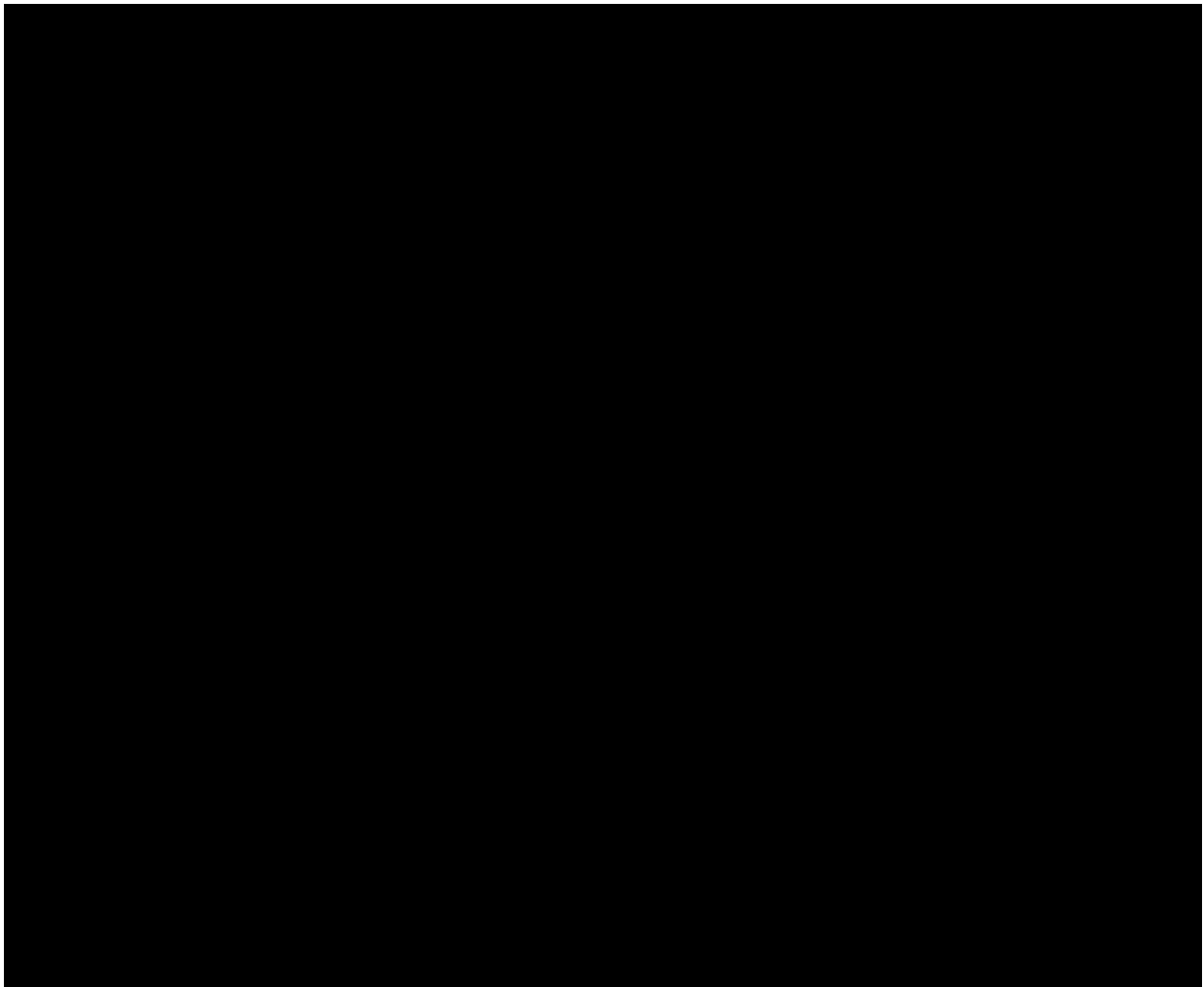
5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania RYS vs NUS oraz RYS vs OA w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowane do warunków polskich modele Markowa otrzymane od Wnioskodawcy. Za konieczne uznano modelowanie przeżycia chorych oddzielnie dla SMA typu 1, SMA typu 2/3 oraz z przedobjawowym rozpoznaniem SMA z uwagi na różnice w przebiegu choroby, nasileniu objawów oraz rokowaniu. [REDACTED]

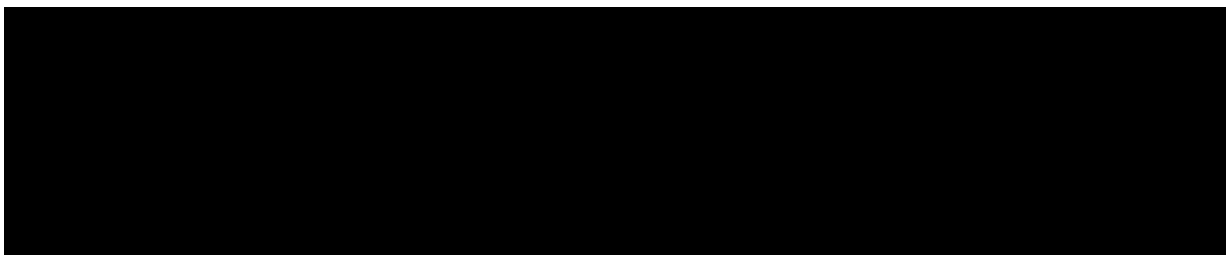
5.1. Struktura modelu

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).



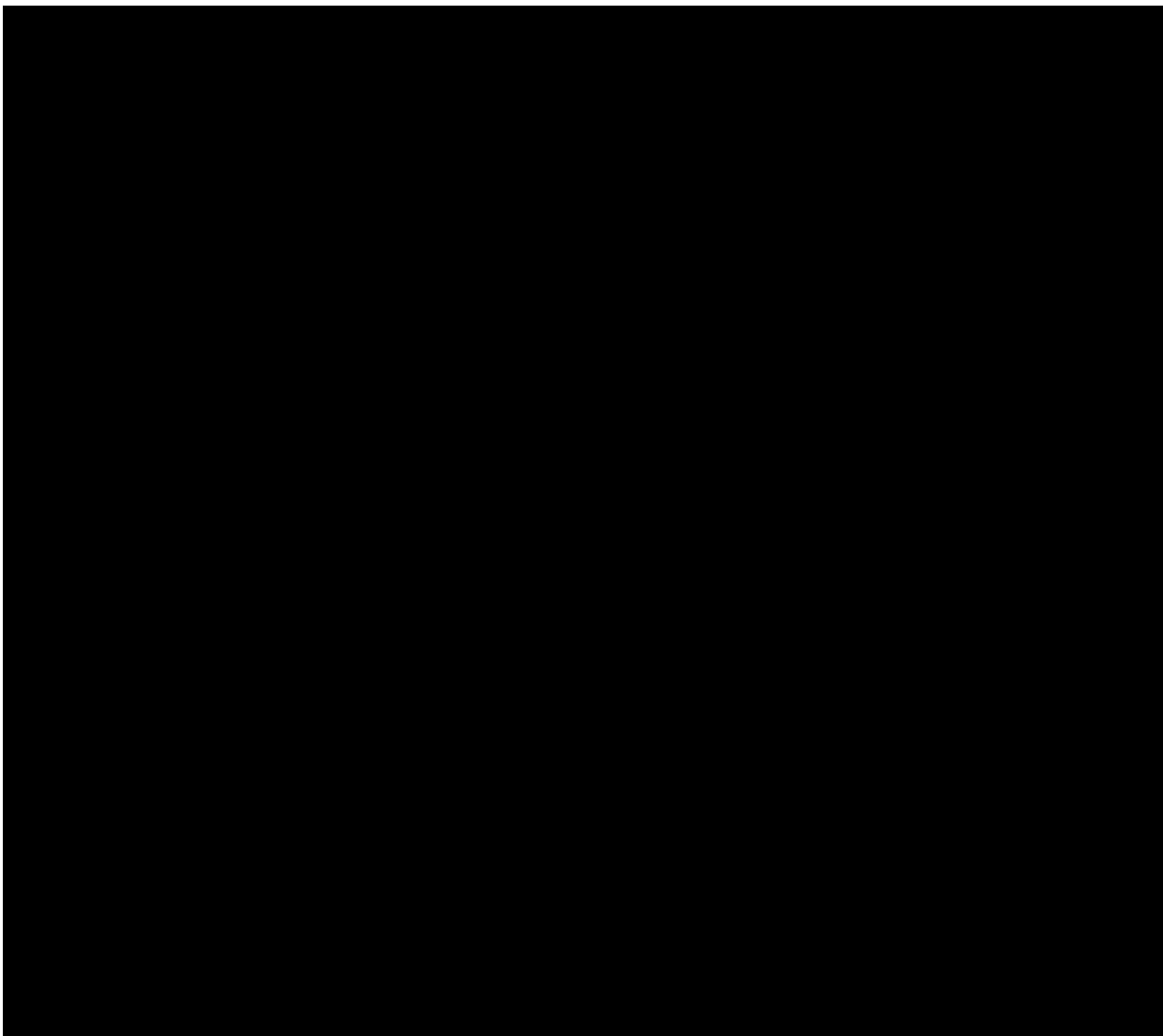


SMA typu 1



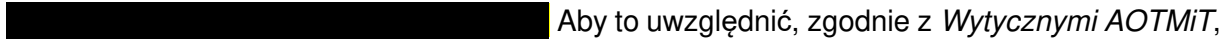
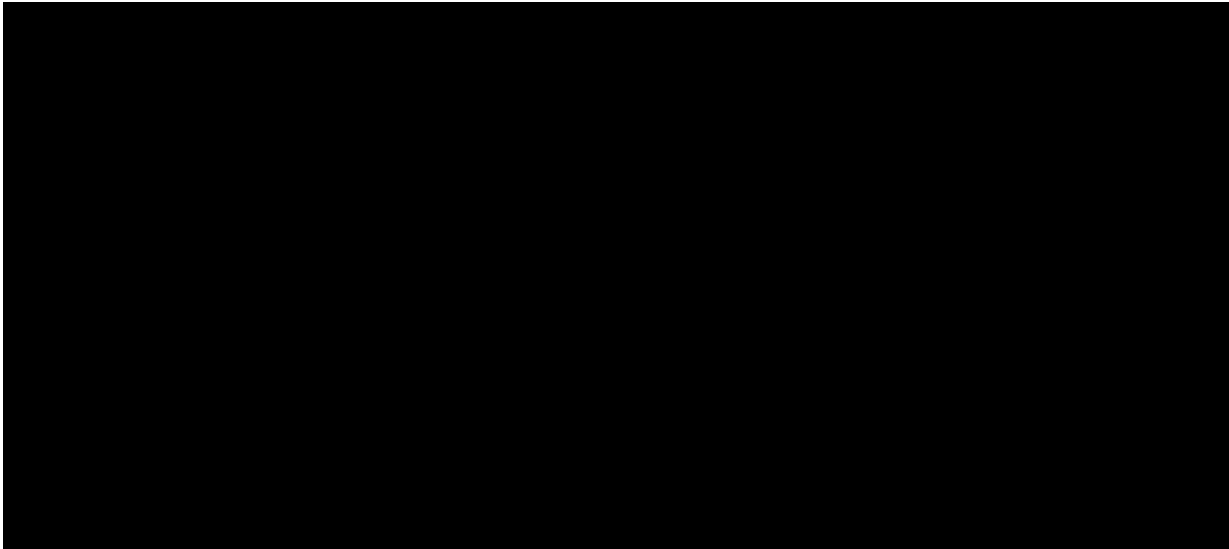
Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

¹ Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.



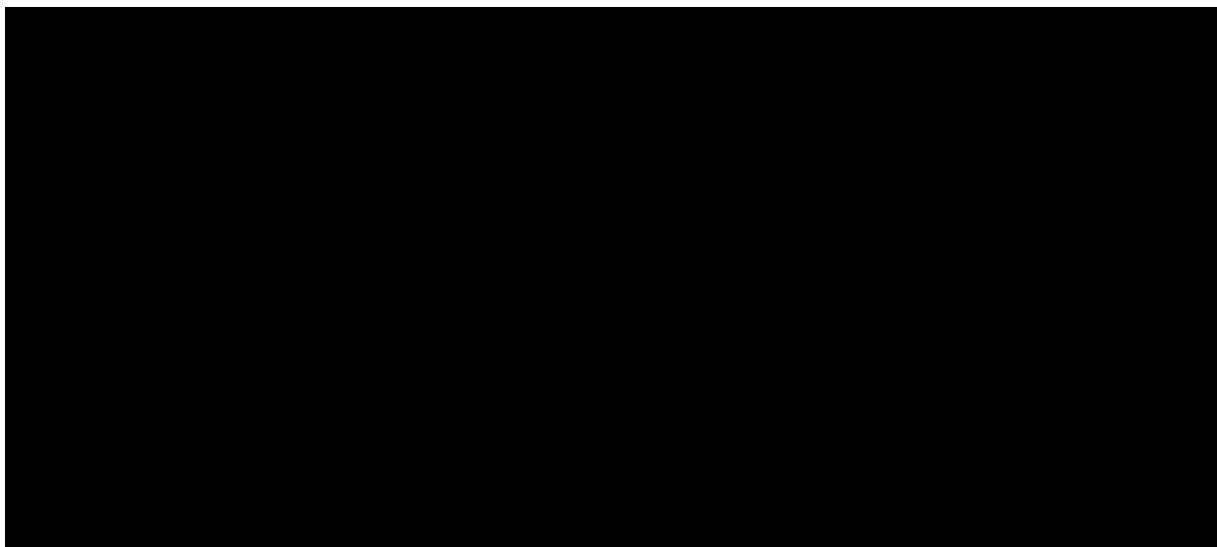
Schemat modelu SMA typu 1 przedstawiono na poniższym rysunku.

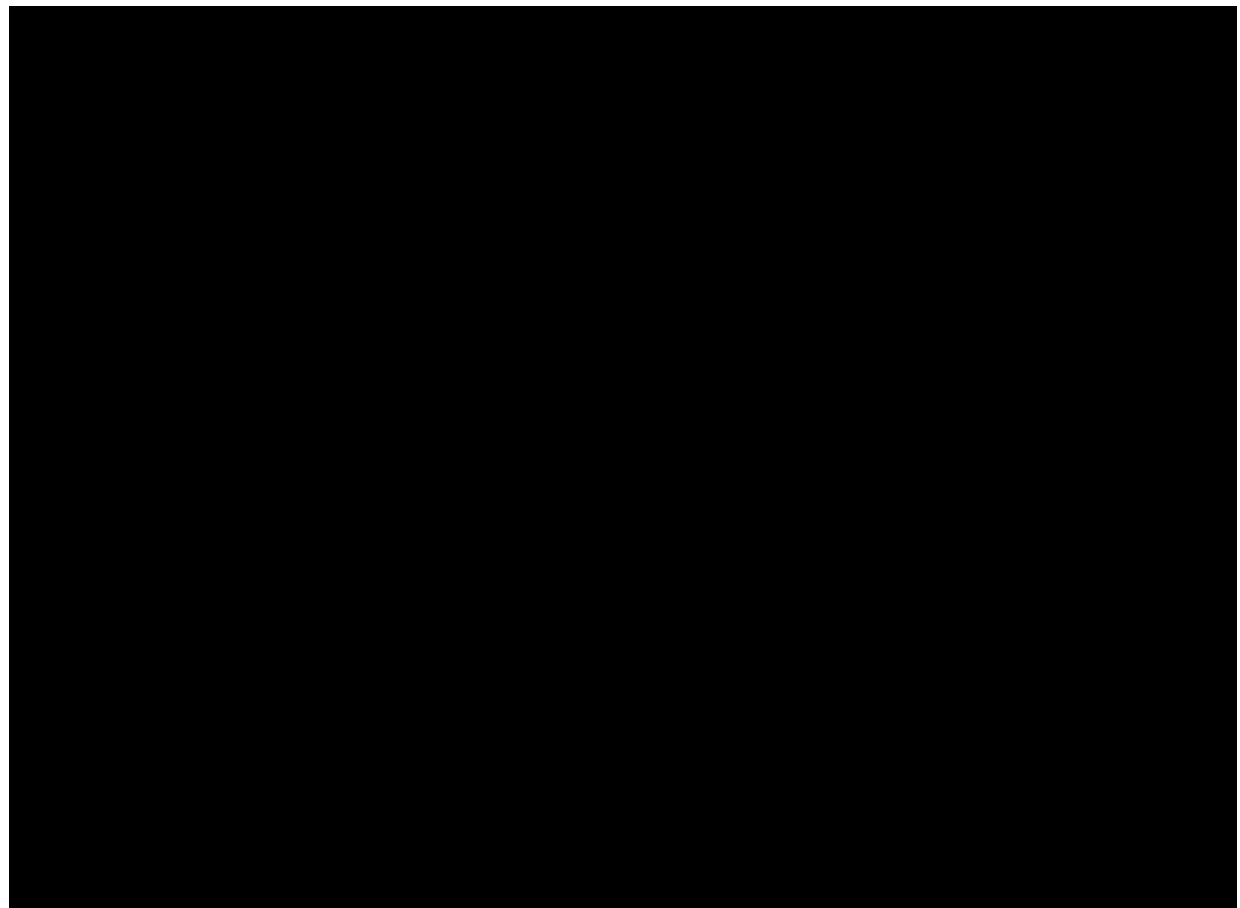
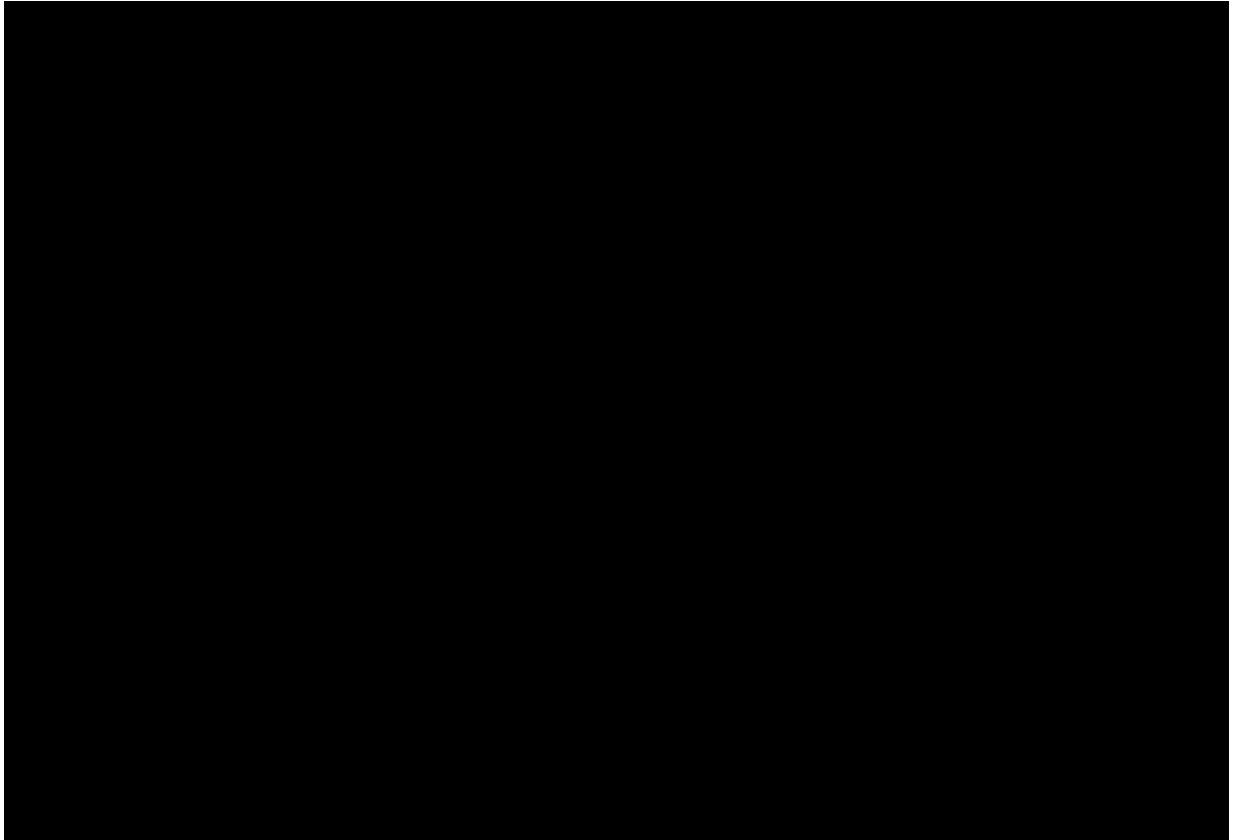
Rysunek 1.
Struktura modelu dla SMA typu 1 uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.





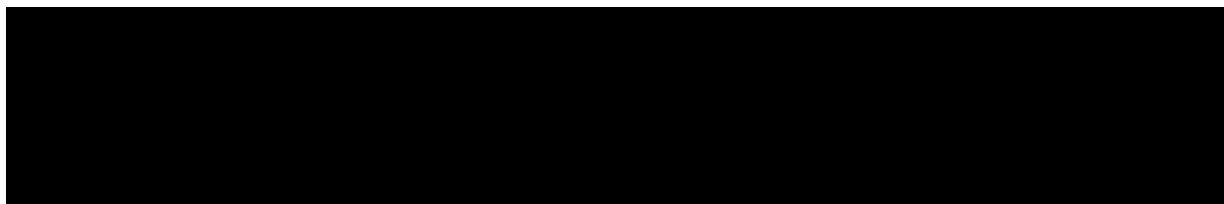
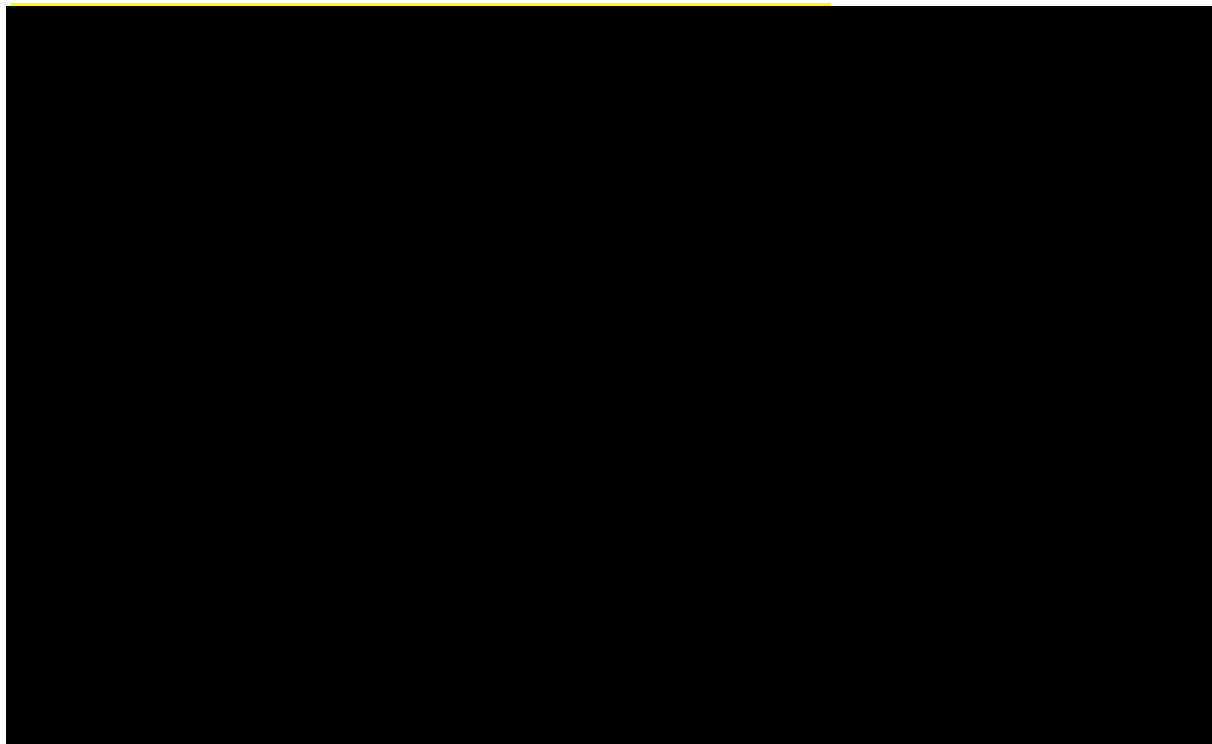


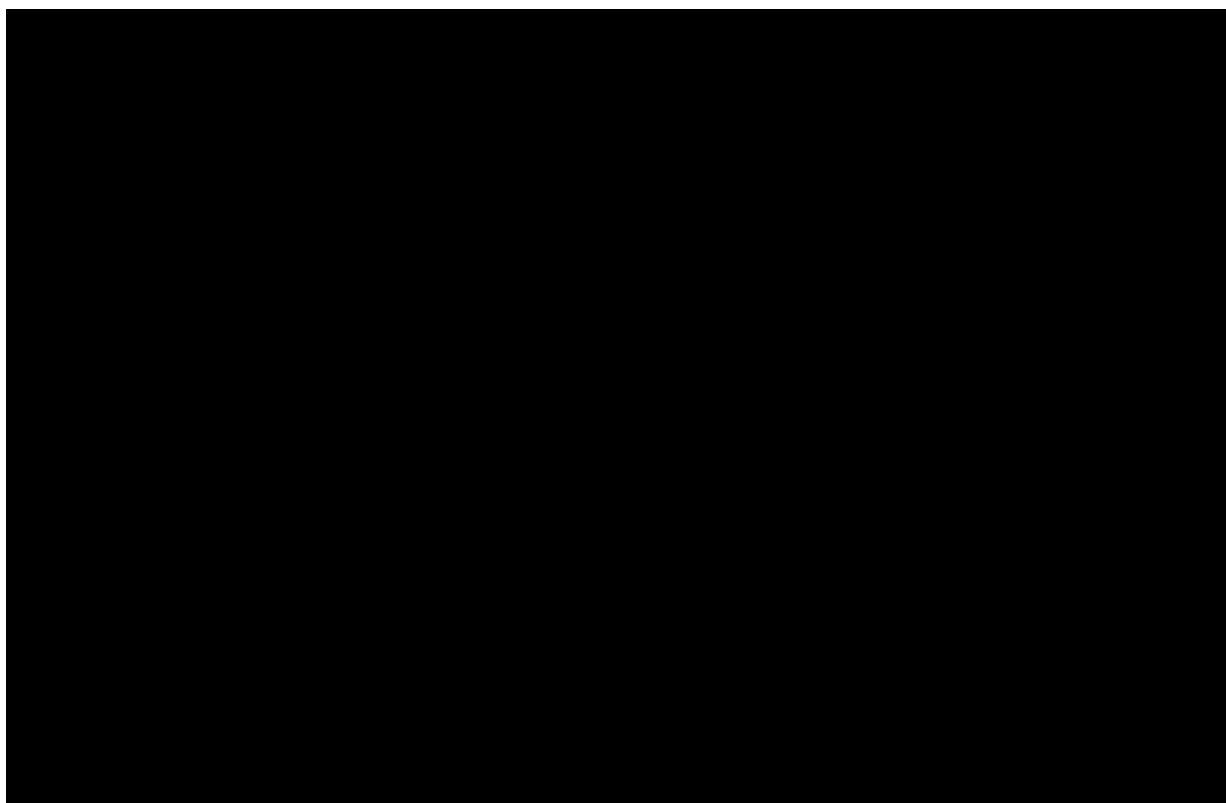
Tabela 2.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu na SMA typu 1

SMA typu 2/3



Schemat modelu SMA typu 2/3 przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 2.
Struktura modelu dla SMA typu 2/3 uwzględnionego w analizie ekonomicznej



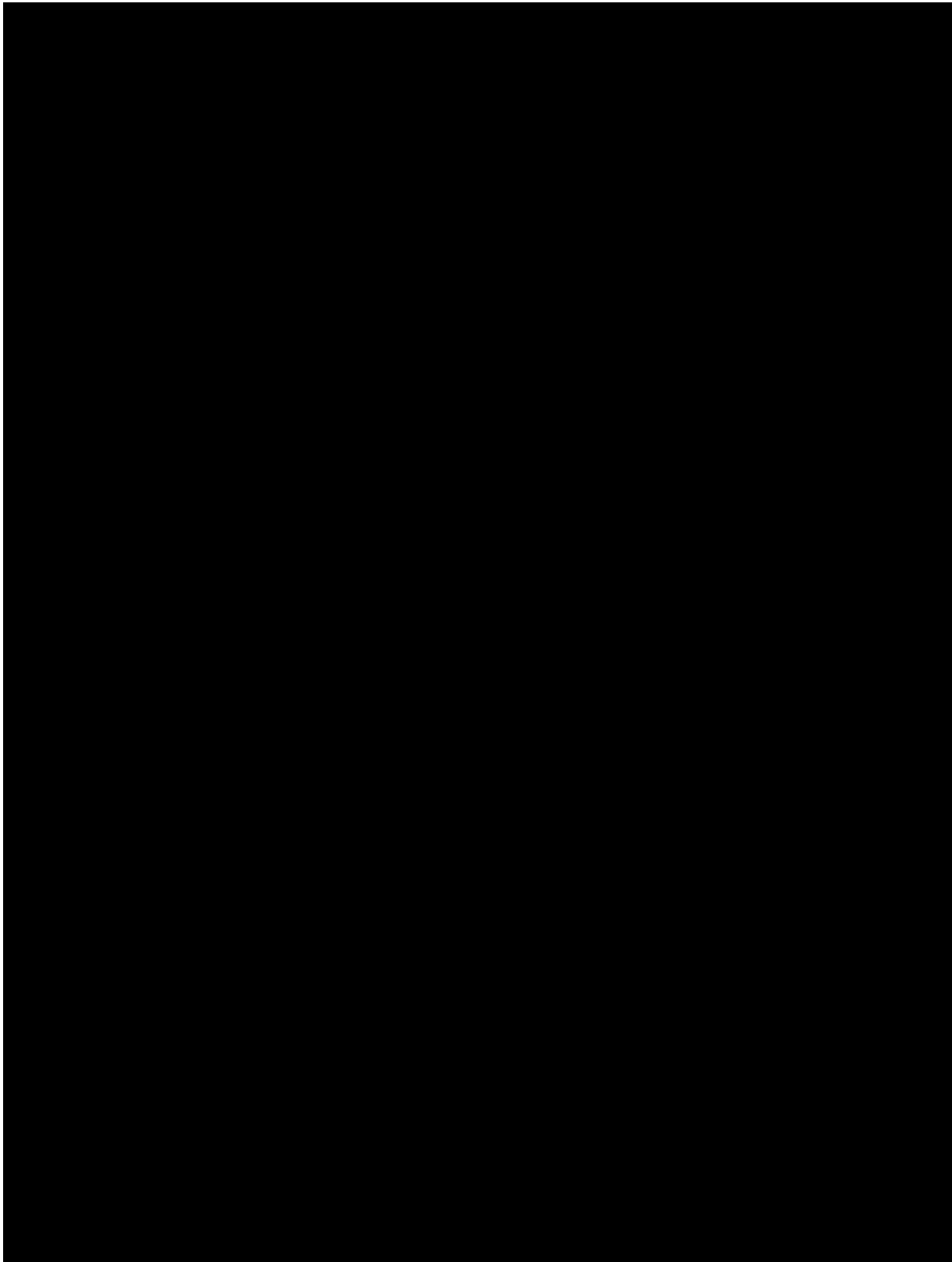
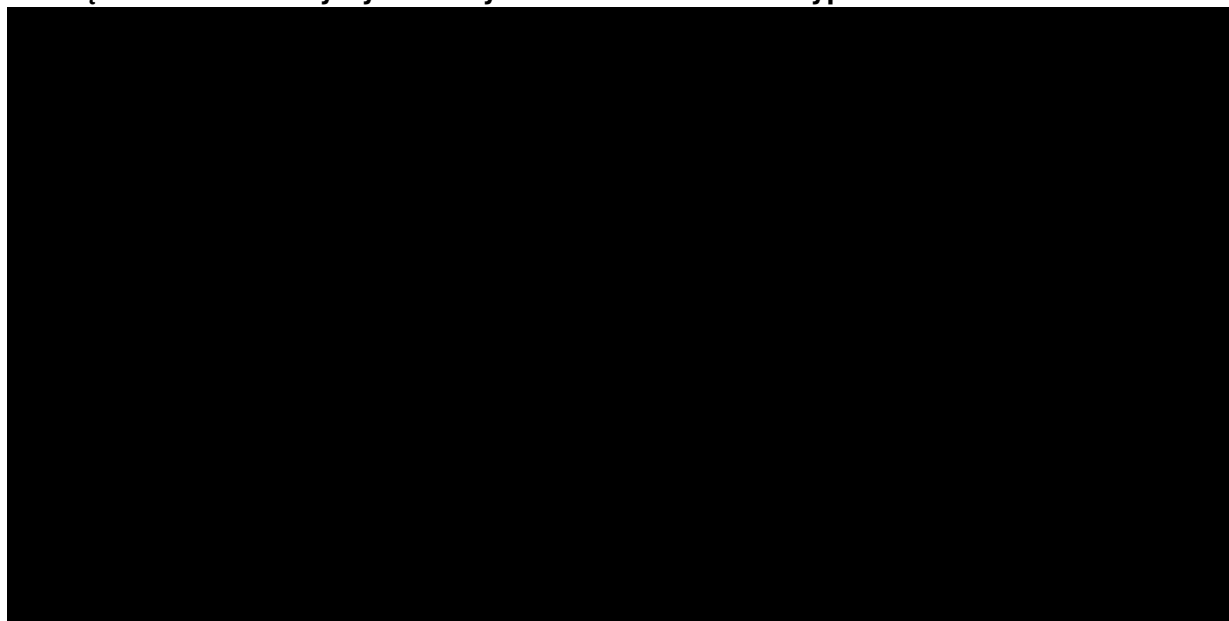
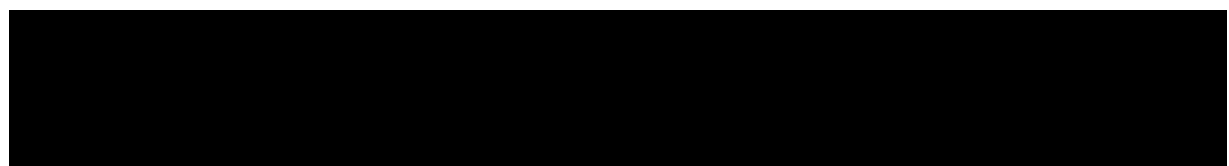


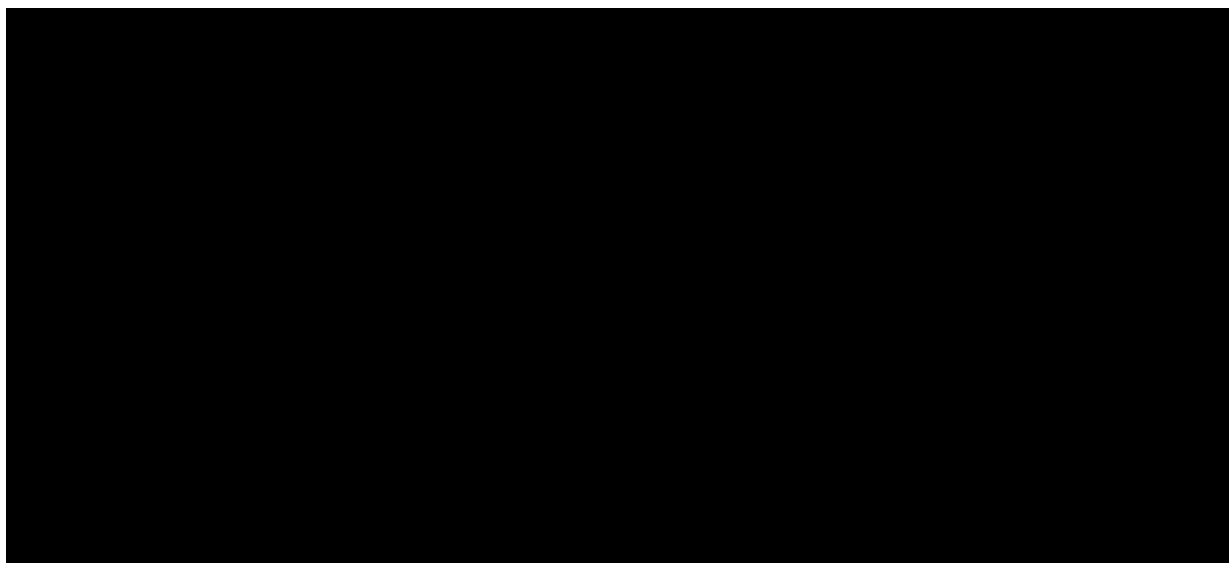
Tabela 4.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu na SMA typu 2/3



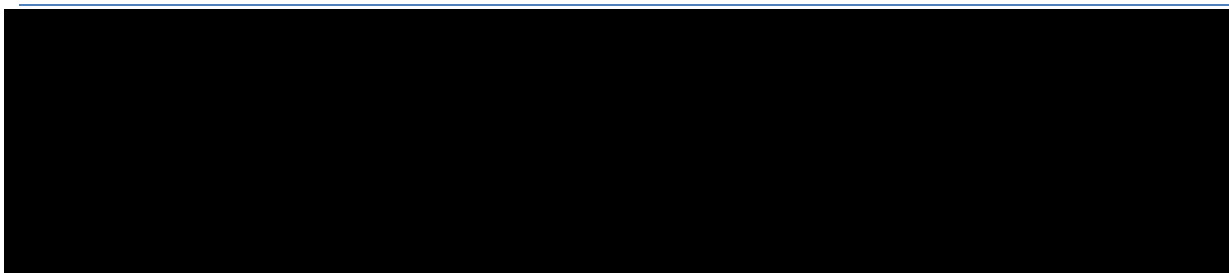
Przedobjawowe rozpoznanie SMA



Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel.

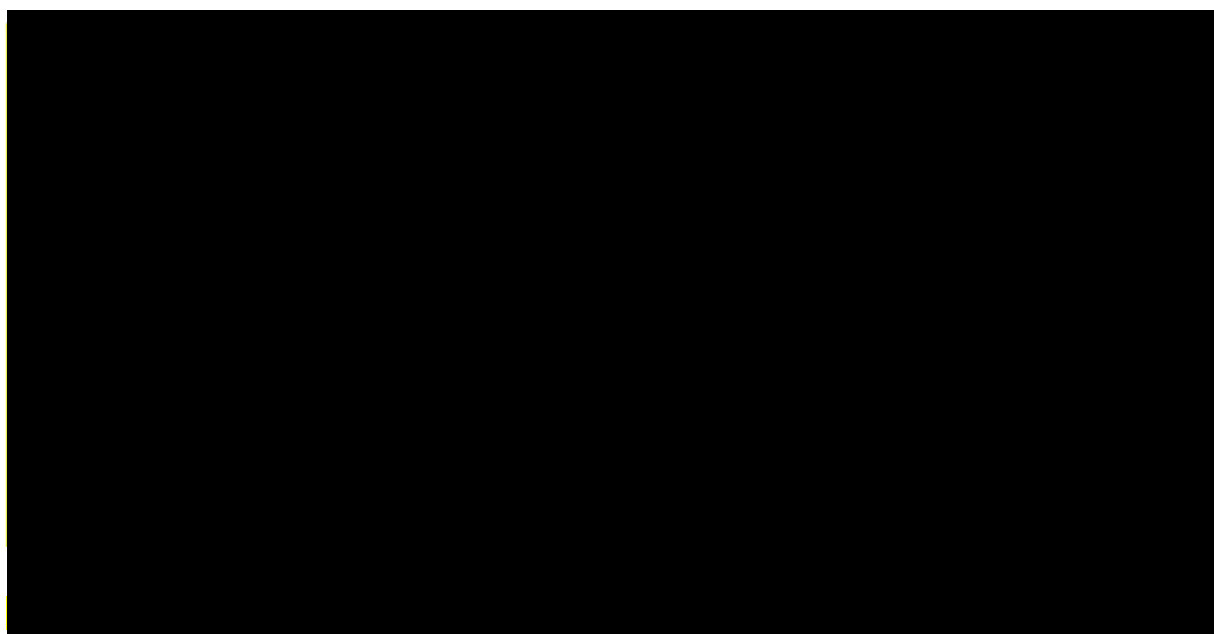


² Przyjęto, że rok ma 365,25 dni, uwzględniając rok przestępny $((3 \cdot 365 + 366) / 4)$.



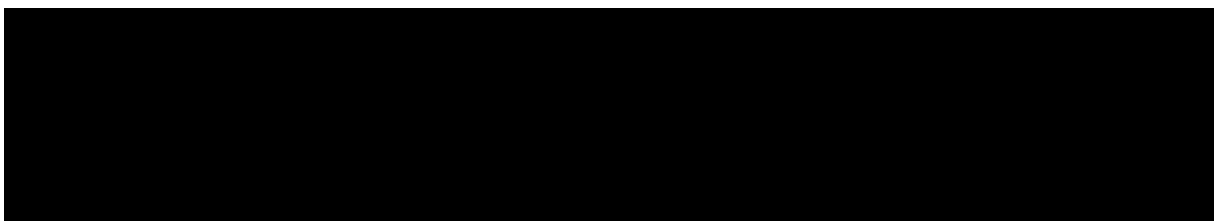
Schemat modelu dla chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 3.
Struktura modelu dla chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.



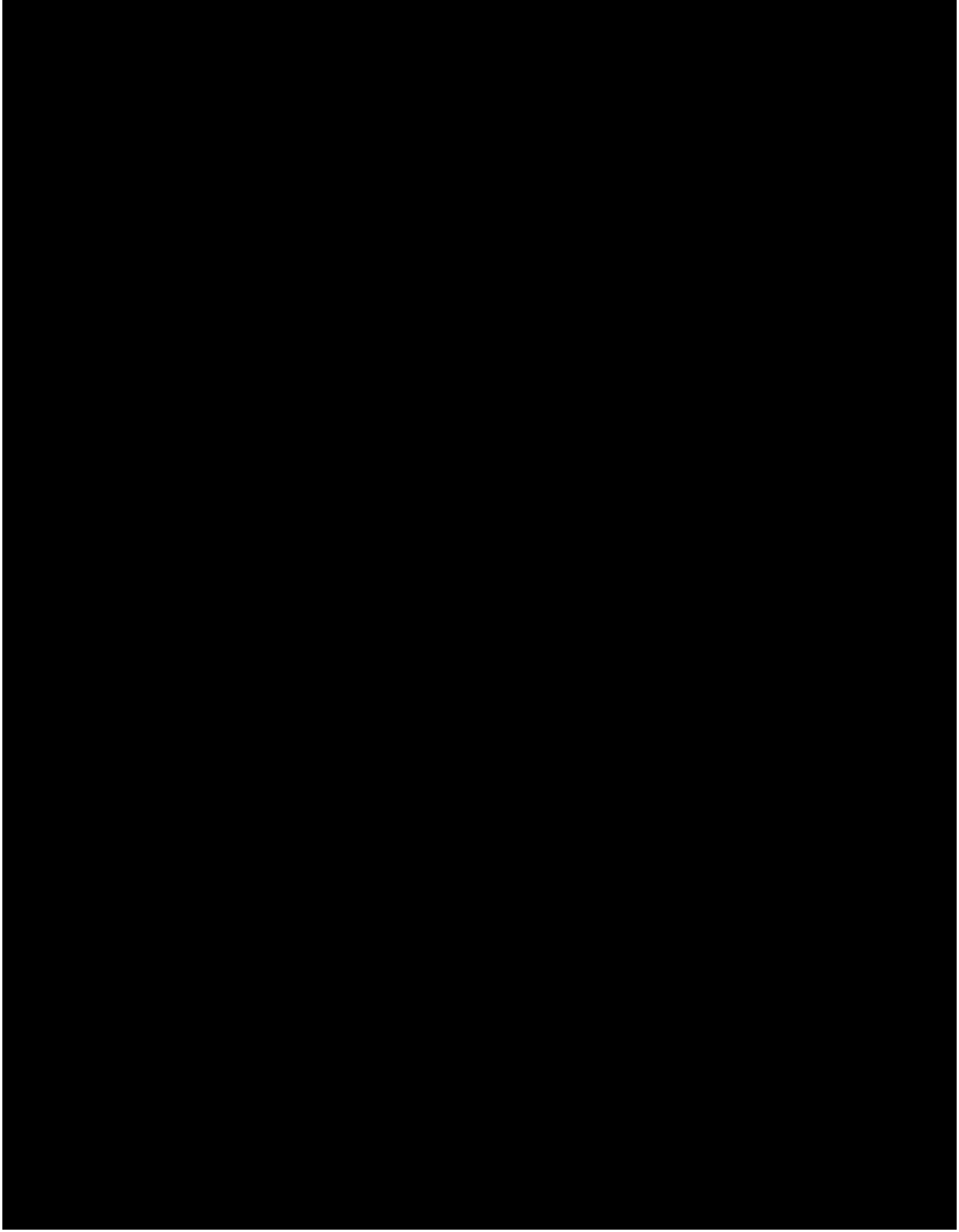
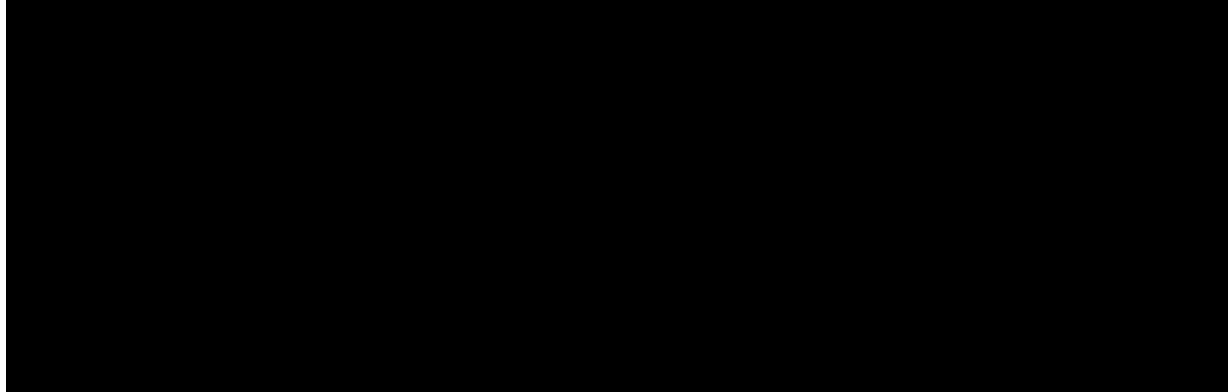


Tabela 6.
Początkowa charakterystyka chorych w modelu u chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA



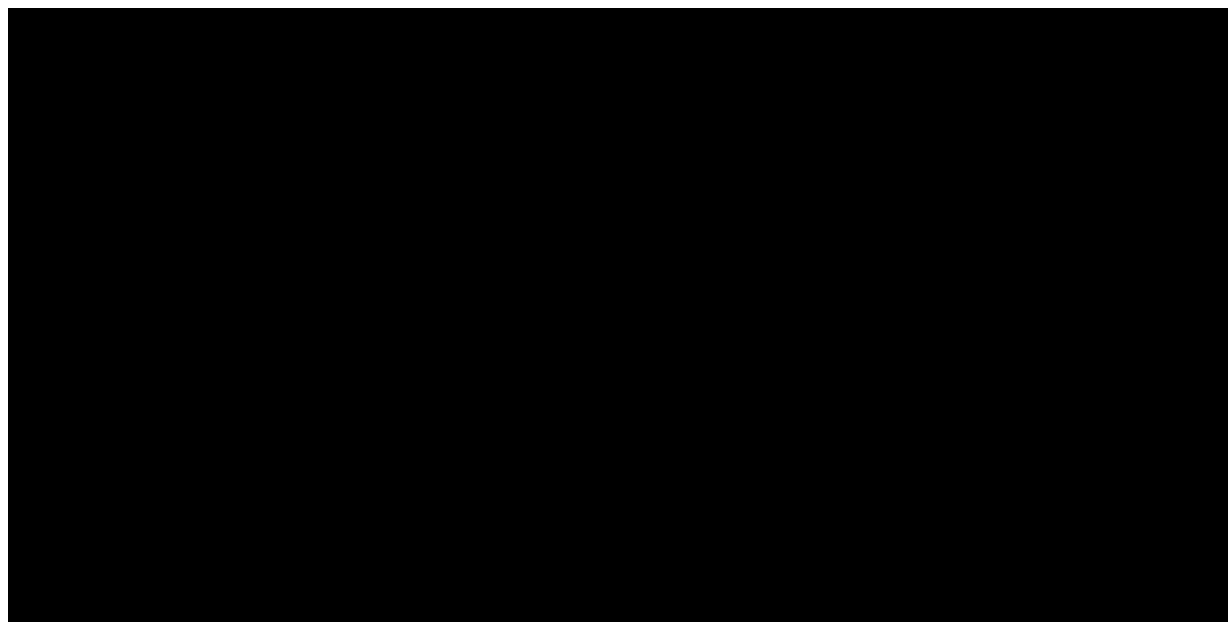
Podsumowanie

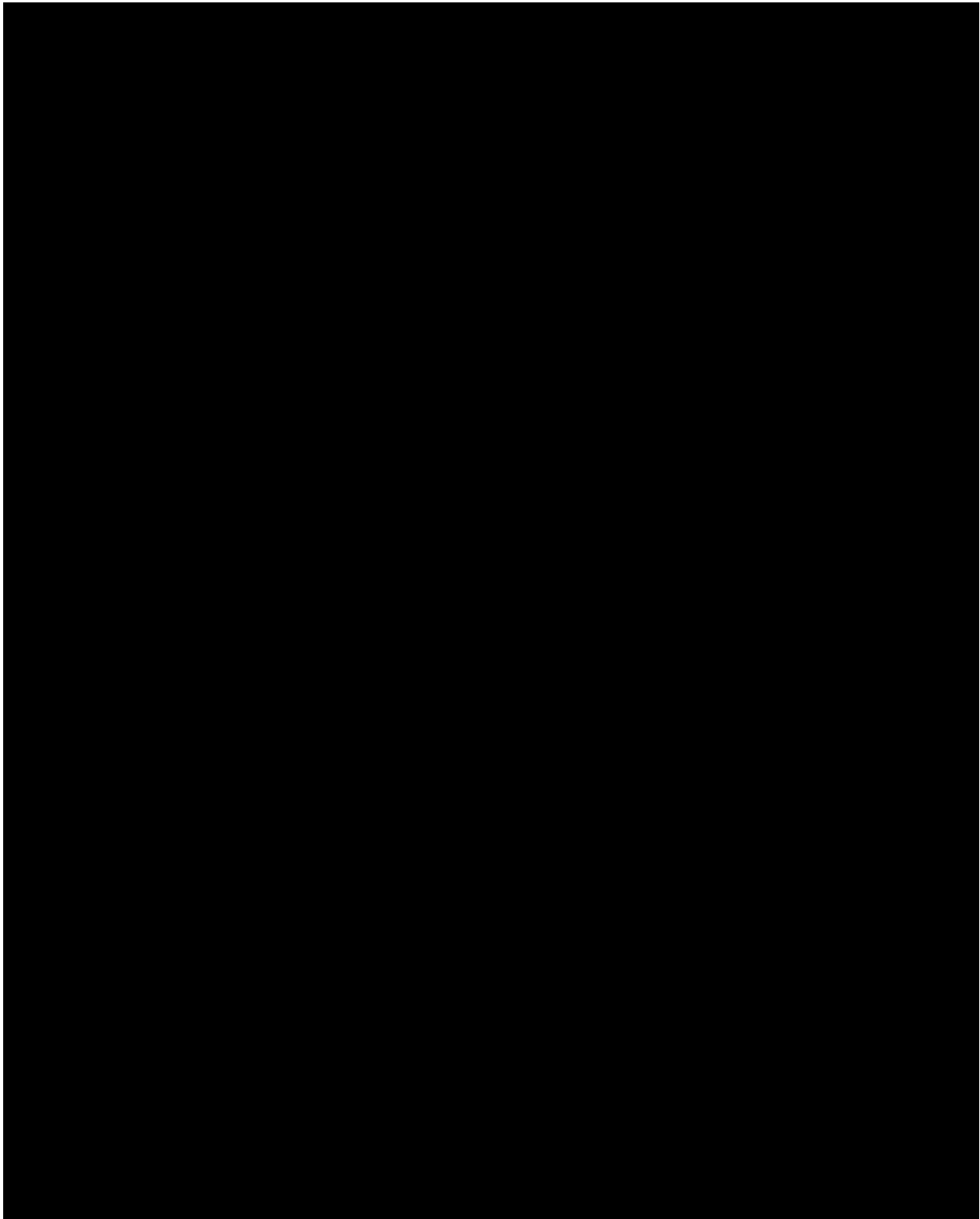
W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia (LY, uwzględniono w modelach CUA dla populacji objawowej) oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 5.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami w trzech rozpatrywanych modelach.

5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

SMA typu 1





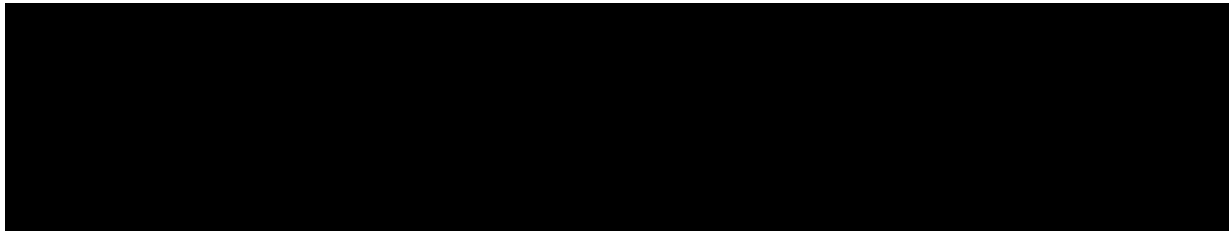


Tabela 7.
Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 1 – RYS (analiza podstawowa)

*przyjęto prawdopodobieństwo przejścia Standing -> Sitting

Tabela 8.
Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 1 – NUS (analiza podstawowa)

*przyjęto prawdopodobieństwo przejścia Standing -> Sitting

Prawdopodobieństwa przejścia wykorzystane w analizie scenariuszy (na podstawie zestawienia danych) przedstawiono poniżej:

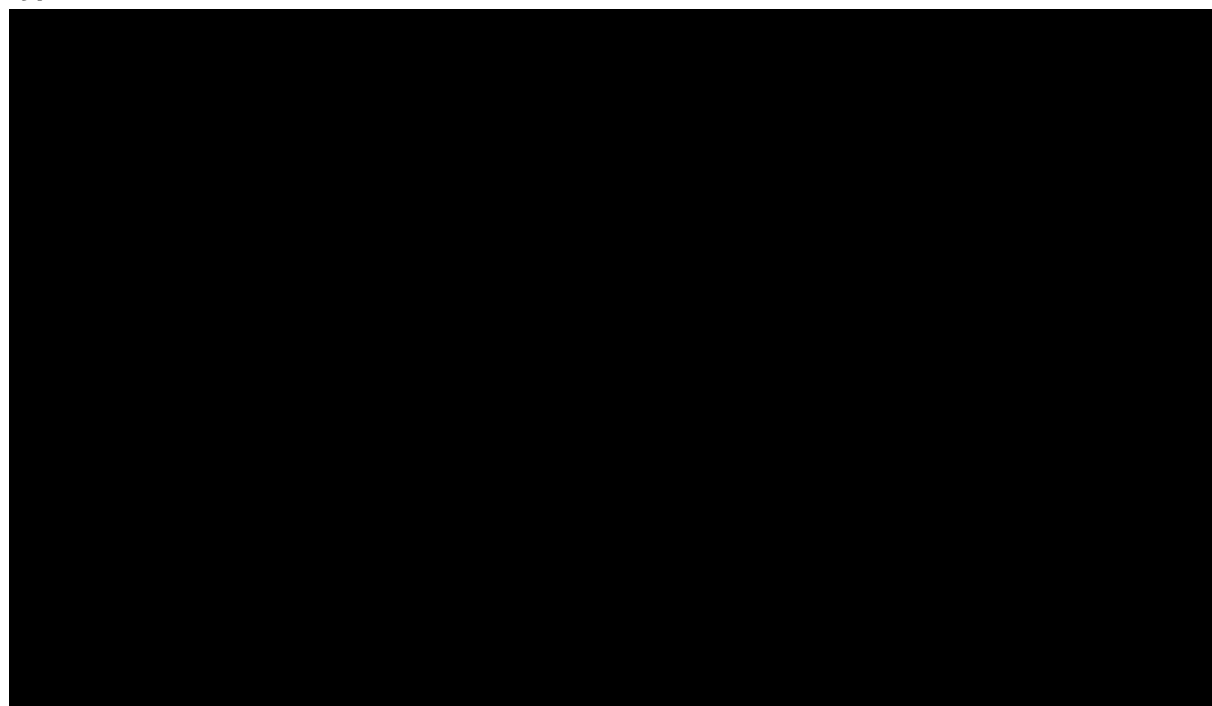
Tabela 9.
Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 1 – RYS (analiza scenariuszy, zestawienie danych)

Tabela 10.

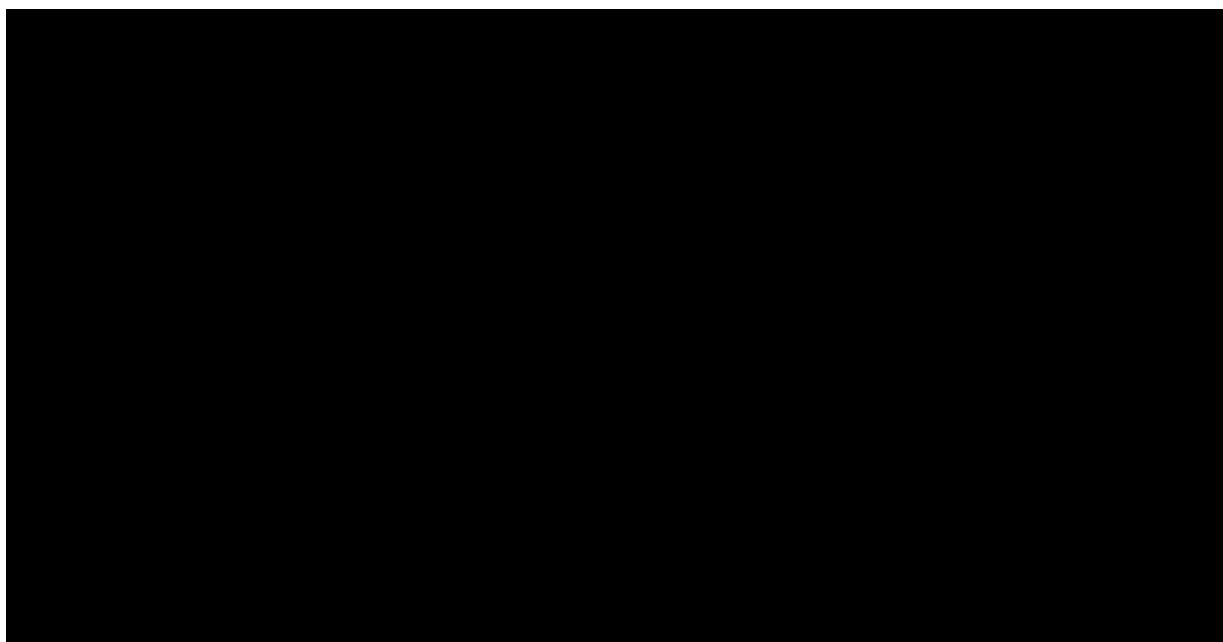
Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 1 – NUS (analiza scenariuszy, zestawienie danych)



Tabela 11.
Wartości kryteriów informacyjnych do dopasowania krzywej EFS – RYS (model dla SMA typu 1)



Rysunek 4.
Krzywe parametryczne EFS – SMA typu 1



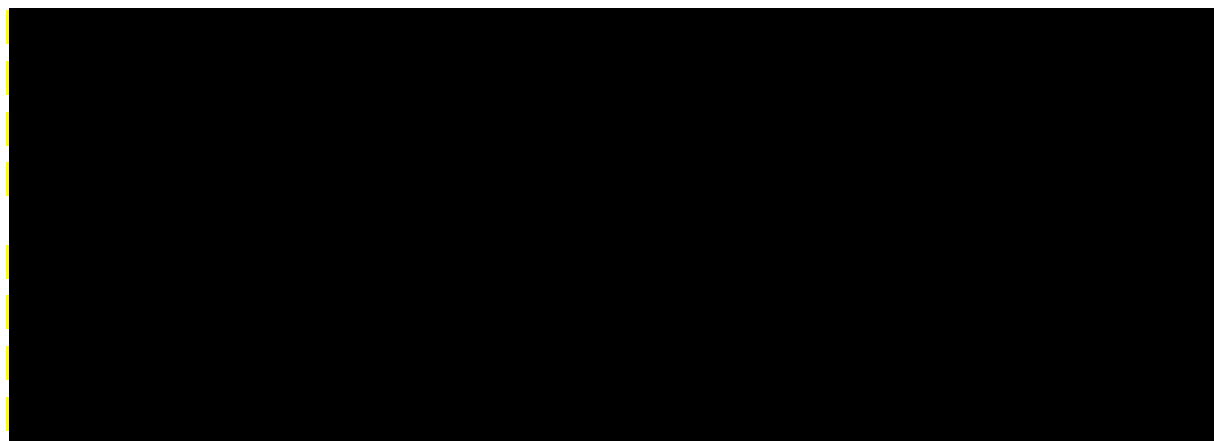
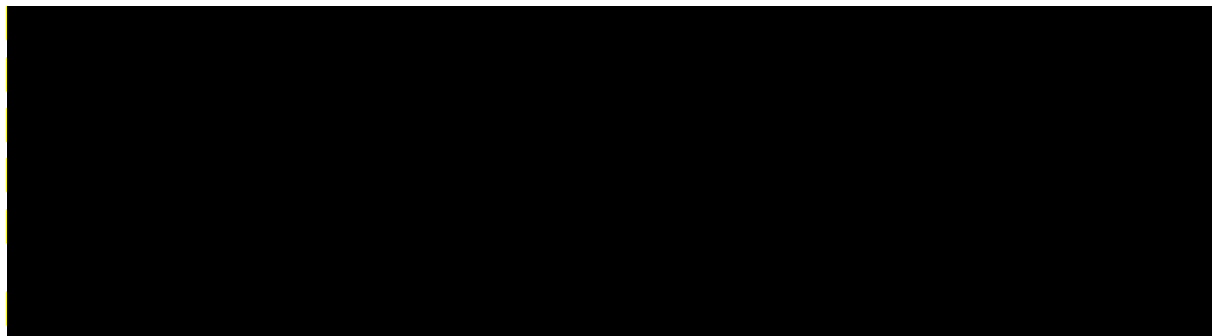


Tabela 12.
Wartości parametrów HR do dopasowania krzywej EFS (model dla SMA typu 1)

Tabela 13.
Wartości kryteriów informacyjnych do dopasowania krzywej OS – RYS (model dla SMA typu 1)



Rysunek 5.
Krzywe parametryczne OS – SMA typu 1

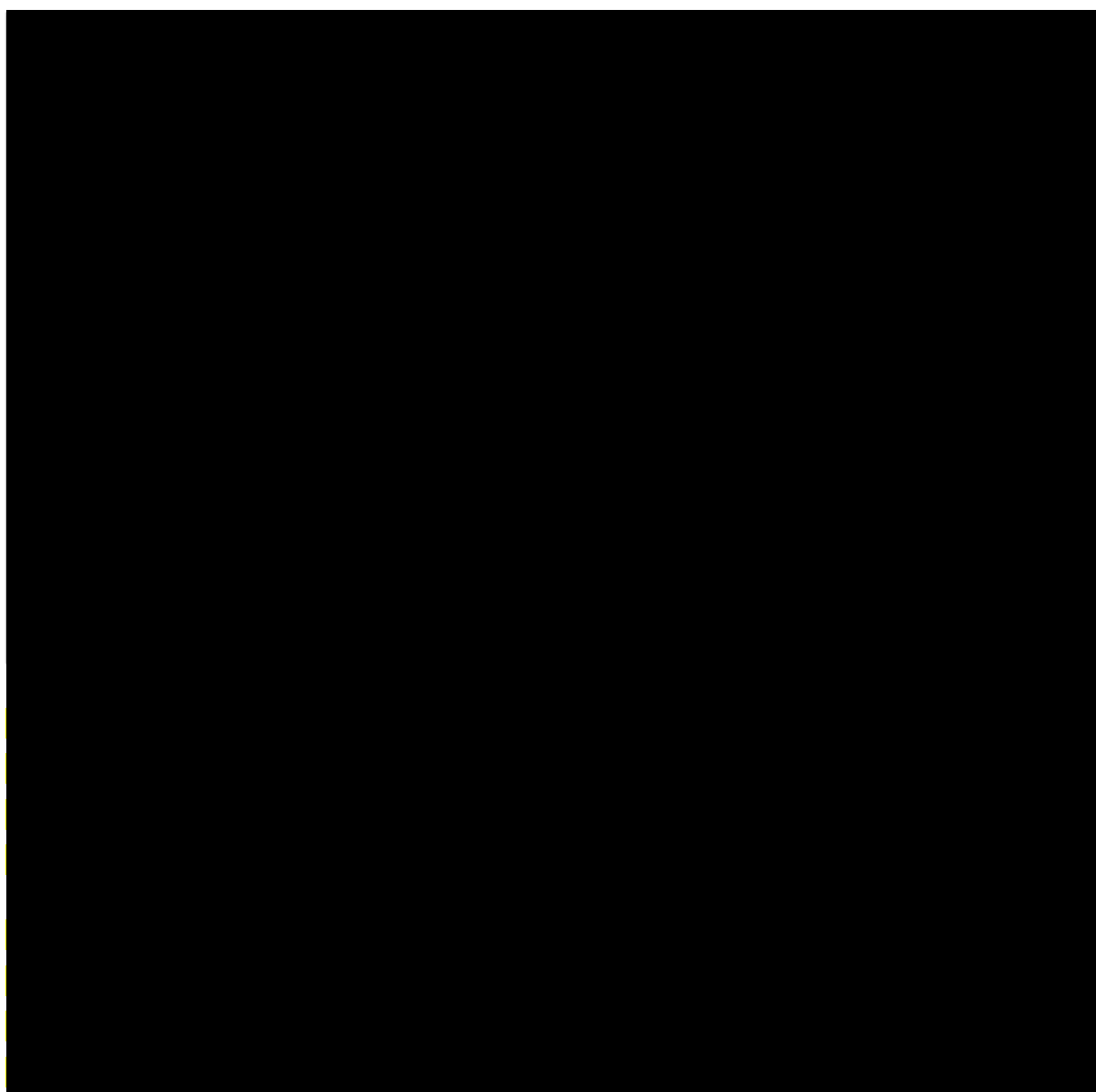
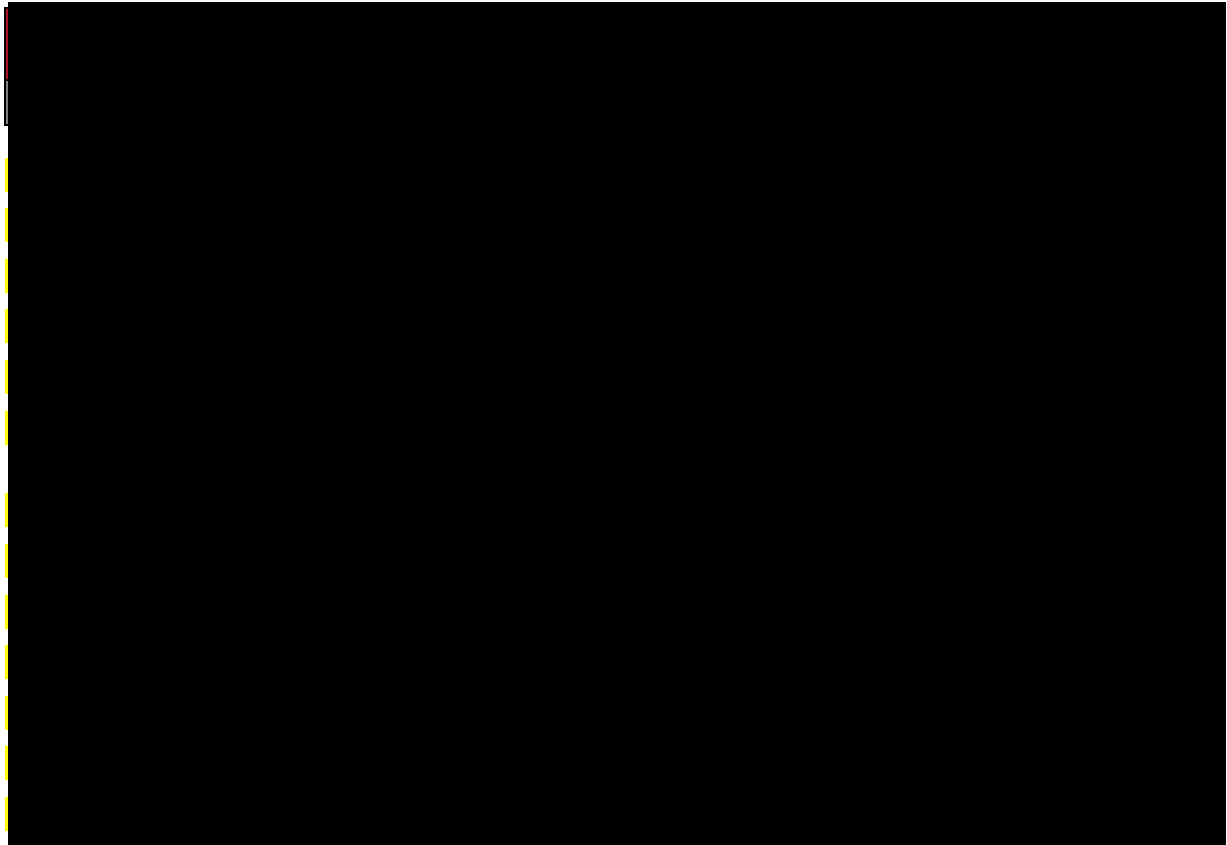
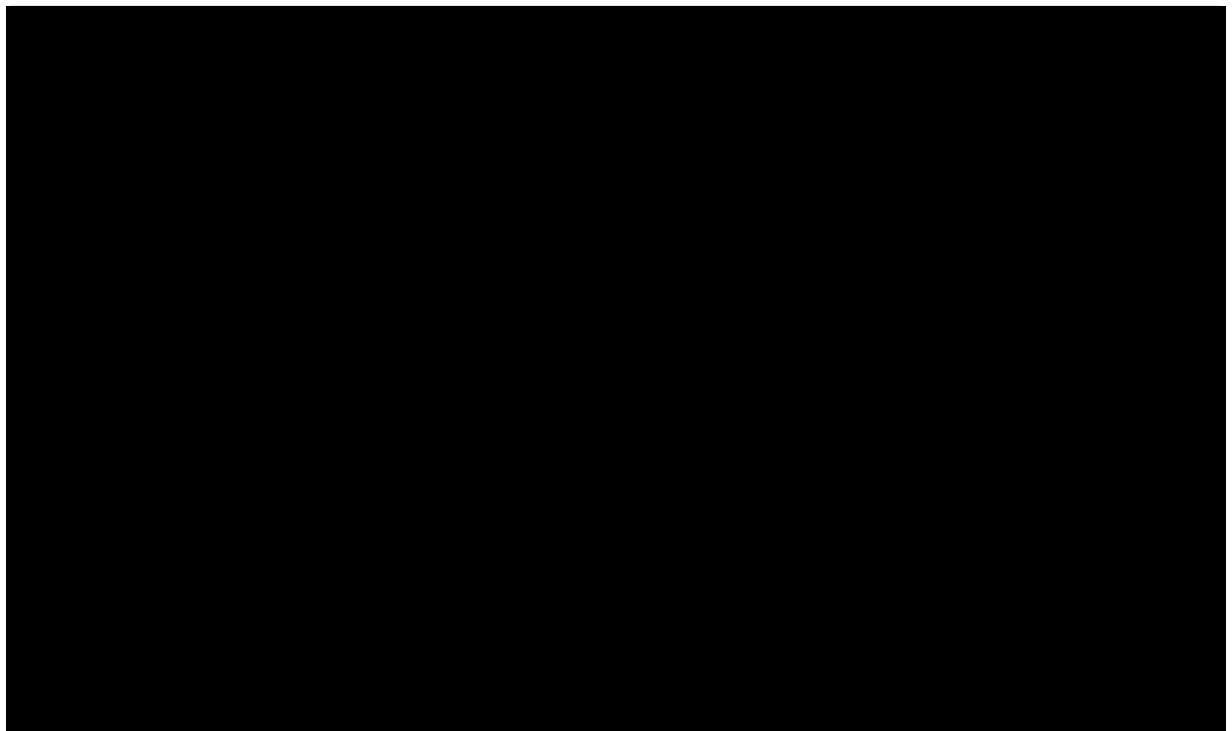


Tabela 14.

Wartości parametrów HR do dopasowania krzywej OS (model dla SMA typu 1)



SMA typu 2/3



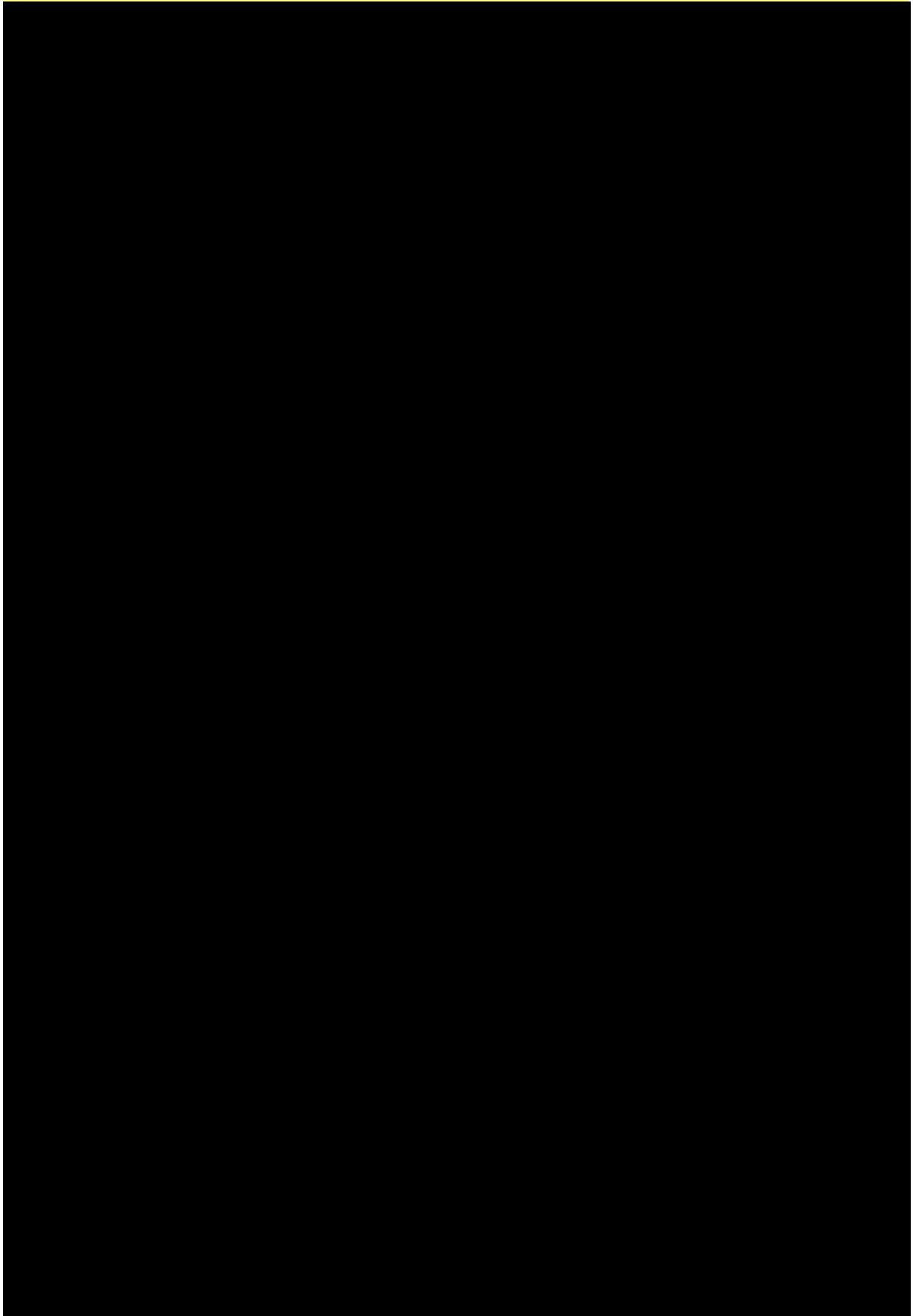




Tabela 15.

Wartość parametrów RR do oszacowania macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami dla NUS – z wykorzystaniem wyników w skali RULM (metoda Butchera)

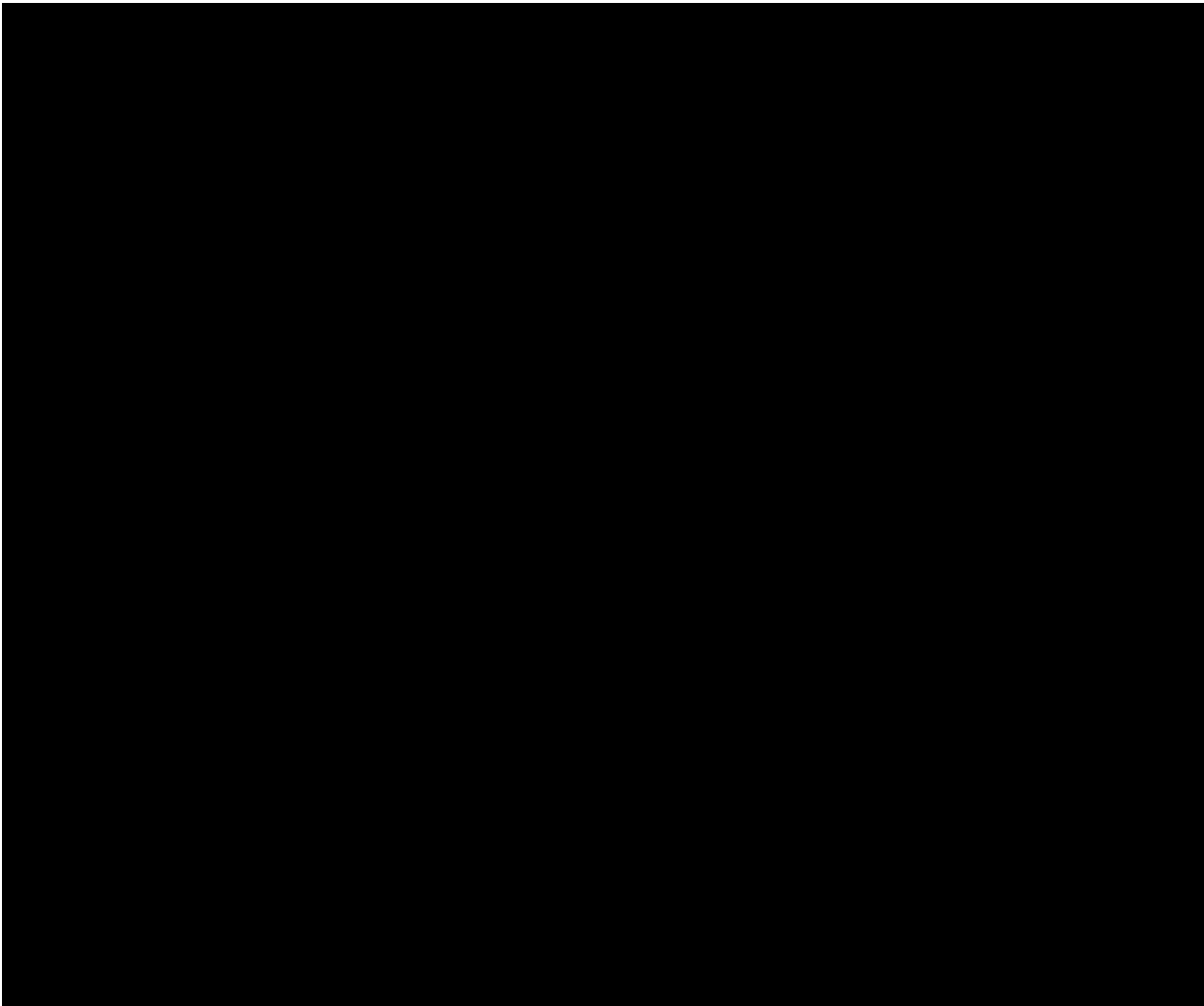
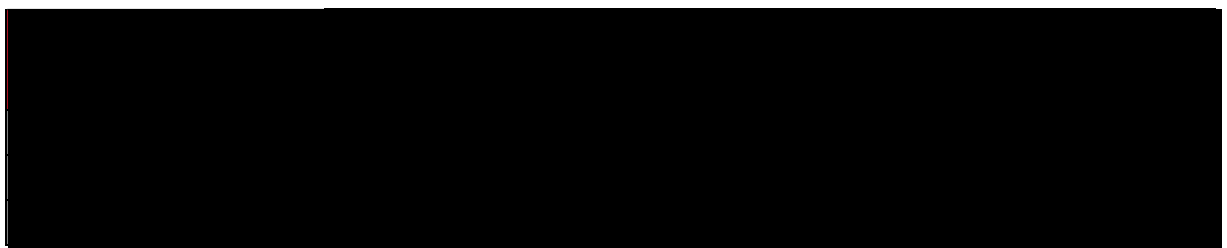


Tabela 16.

Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 2/3 – RYS (analiza podstawowa, dane 2-letnie)



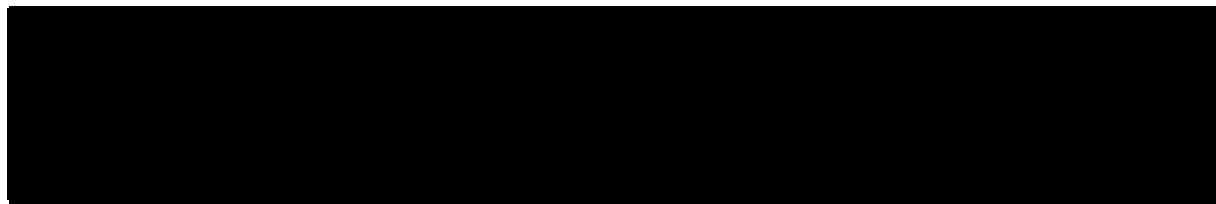
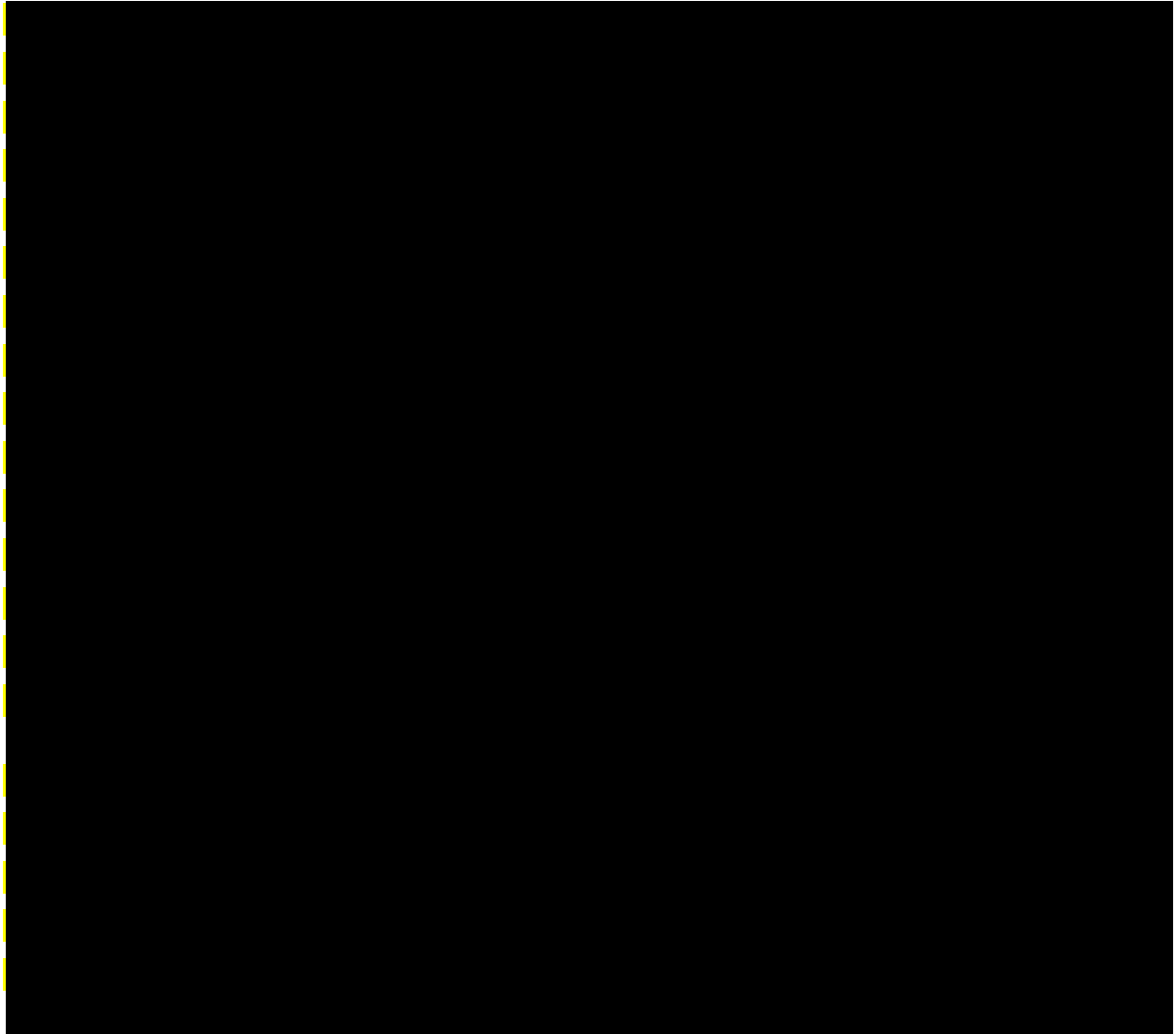


Tabela 17.
Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 2/3 – NUS (analiza podstawowa, Butcher z wykorzystaniem RULM)

A large black rectangular redaction covering the entire content of Table 17.



Rysunek 6.

Wygenerowane dane dotyczące przeżycia chorych z SMA typu 2 – z wykluczeniem danych z badania *Belter 2018*

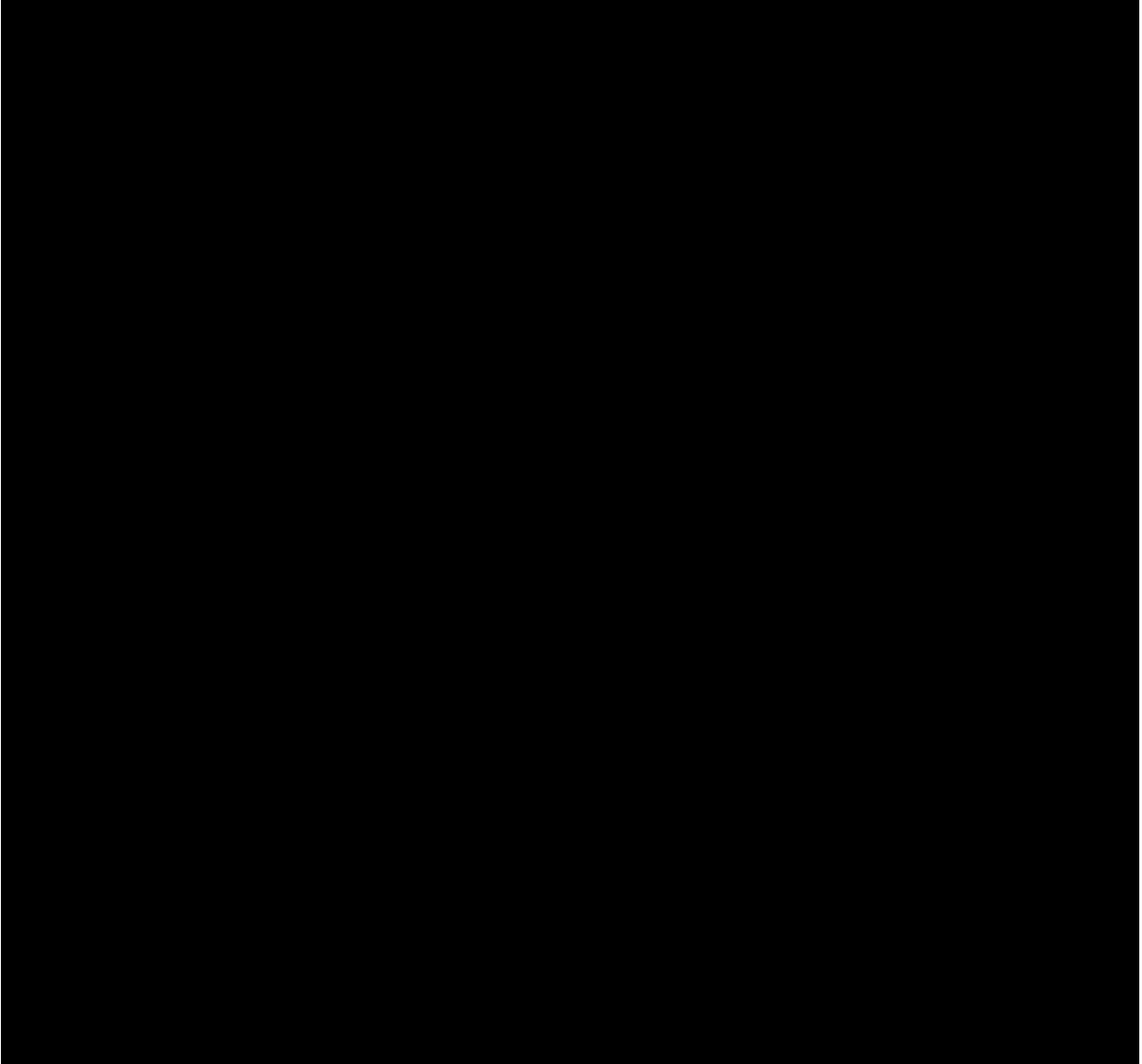
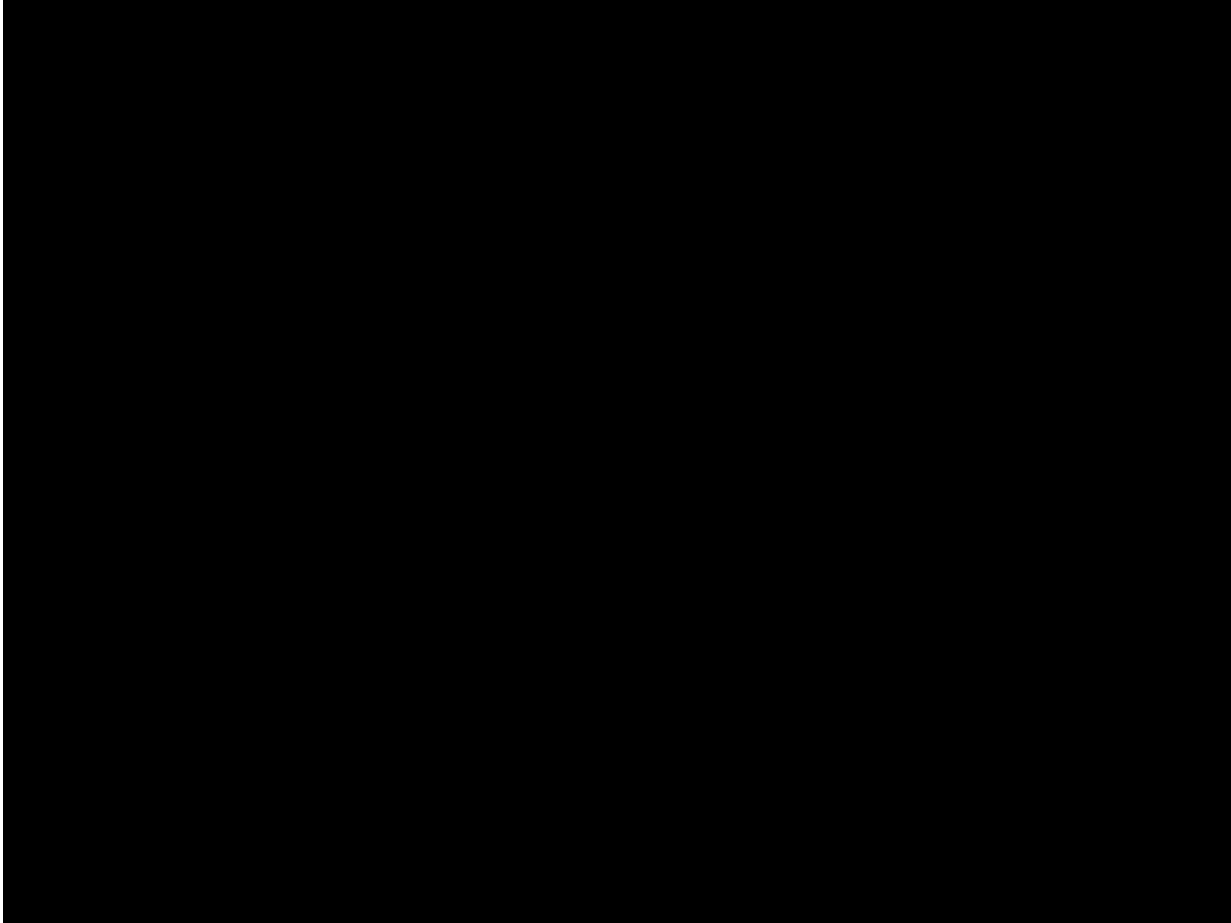


Tabela 18.

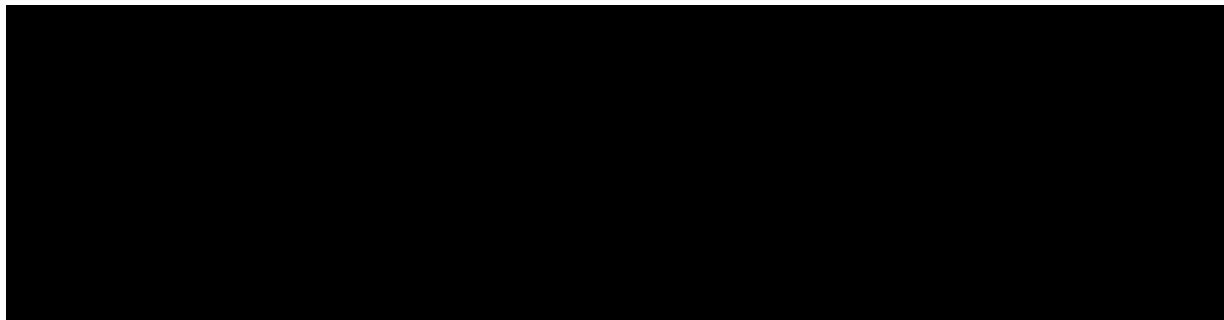
Wartości kryteriów informacyjnych do dopasowania krzywej OS – RYS (SMA typu 2)

Rysunek 7.

Krzywe parametryczne do danych dotyczących przeżycia chorych z SMA typu 2 – z wykluczeniem danych z badania *Belter 2018*



W przypadku chorych z SMA typu 3 istnieją opublikowane doniesienia [*Tan 2019*] wskazujące na podobne przeżycie chorych w stosunku do populacji ogólnej. W związku z tym w modelu przyjęto, iż dla tych chorych przeżycie będzie odzwierciedlone poprzez dane Głównego Urzędu Statystycznego odnośnie długości trwania życia w populacji generalnej [*Tablice trwania życia*].



Przedobjawowe rozpoznanie SMA

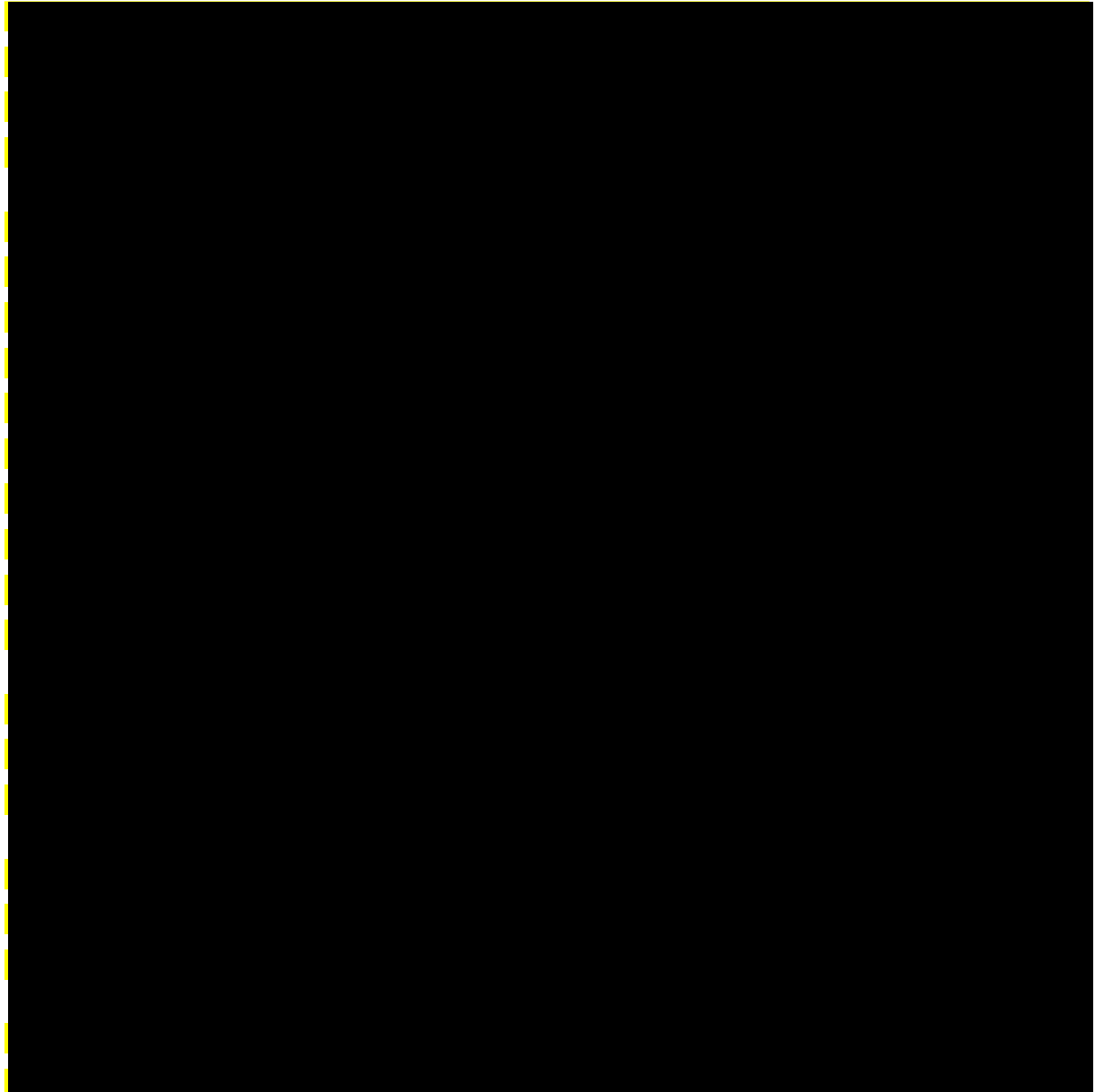
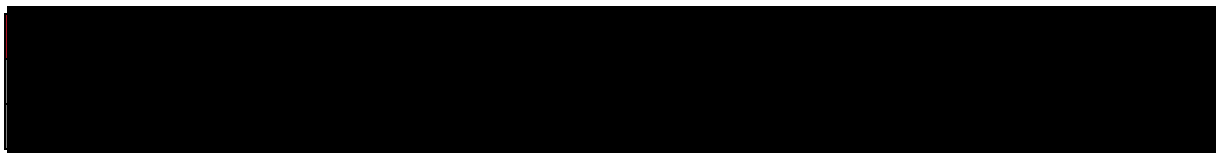
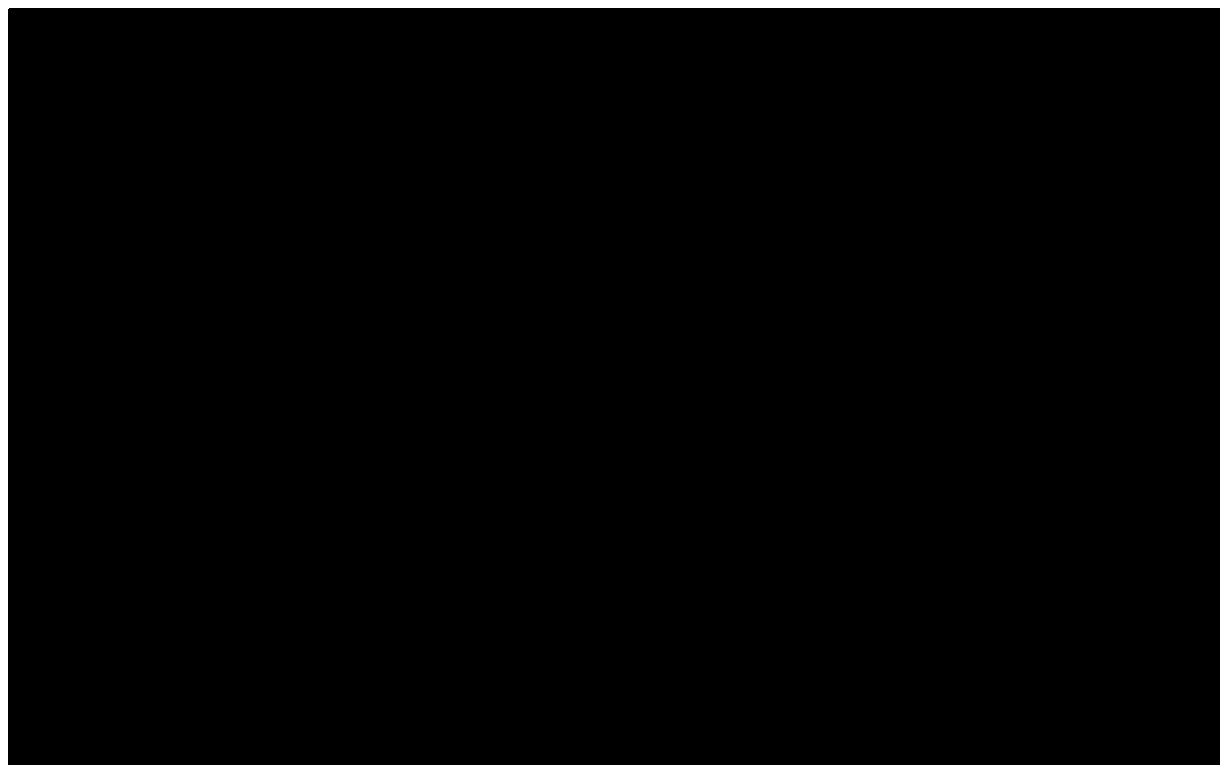


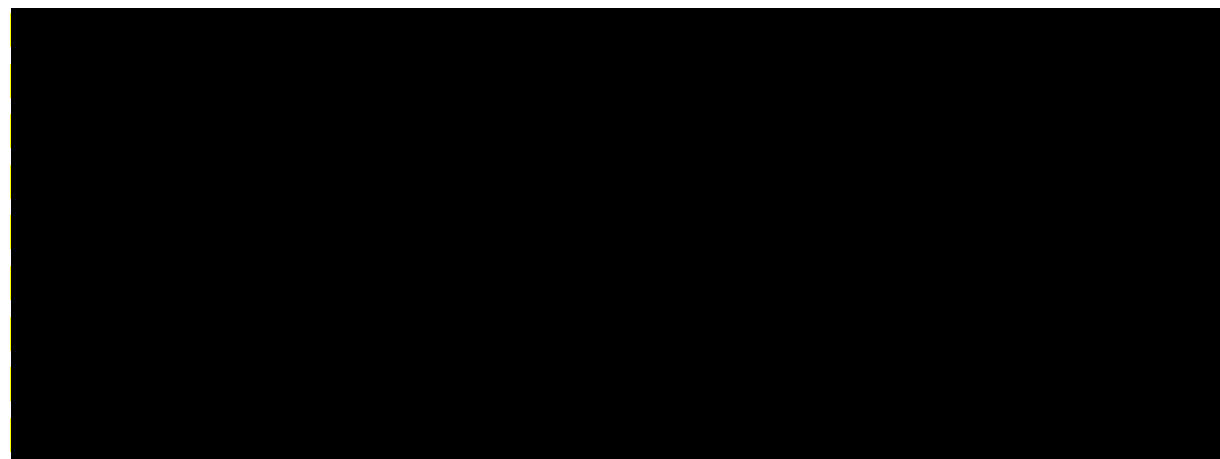
Tabela 19.
Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu z przedobjawowym rozpoznaniem SMA (analiza podstawowa)





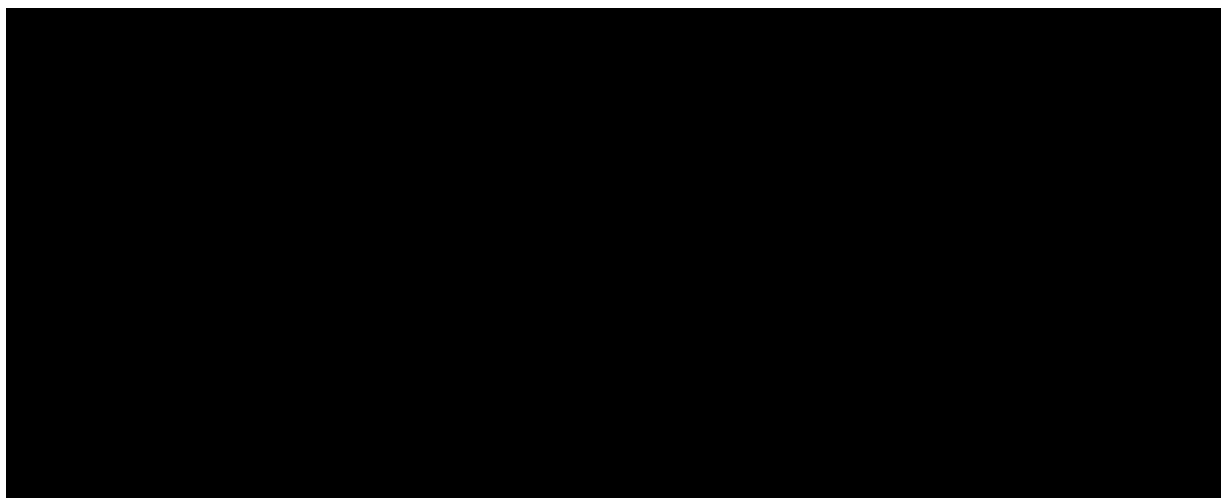
5.2.1. Dyskontynuacja leczenia

SMA typu 1

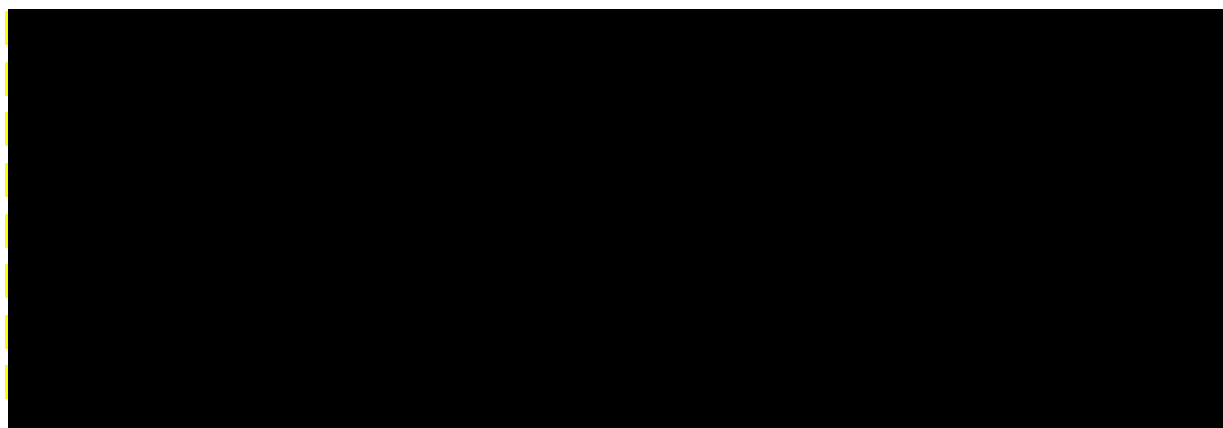


SMA typu 2/3





Przedobjawowe rozpoznanie SMA



5.3. Jakość życia w modelach Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 5.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest 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 ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy,

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

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

W ramach analizy dokonano przeglądu badań oceniających jakość życia chorych z SMA. Zwrócić należy uwagę, iż istnieje bardzo ograniczona liczba doniesień dotyczących jakości życia chorych z SMA, widoczna jest zatem duża niezaspokojona potrzeba w tym obszarze. Brak ten ma związek z dużymi trudnościami jakie napotykają badacze w możliwości zebrania dobrej jakości danych, które z natury opisują subiektywne postrzeganie swojego stanu zadowolenia ze zdrowia i zgłaszane są przez same jednostki dotknięte chorobą. Ten aspekt pomiaru jakości życia stanowi wyzwanie dla badaczy próbujących zrozumieć wpływ SMA na życie chorych, zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, iż większość z nich to dzieci (w szczególności dzieci w wieku do 2 lat, przed rozwojem aparatu mowy). Dzieci w tej grupie wiekowej są w dużym stopniu uzależnione od zaangażowania opiekuna w ocenie jakości życia. Pomimo tego, że pewne pomiary zastępcze (na podstawie wywiadu z opiekunami lub lekarzami) są pomocne w uzyskaniu ogólnego obrazu wiążącego się z jakością życia dziecka, najdokładniejsze i najbardziej miarodajne wyniki zawsze będą oparte na indywidualnych ocenach jednostek zmagających się z określonym stanem chorobowym. Opiekunom lub lekarzom niezwykle trudno jest postrzegać jakość życia dzieci, zwłaszcza w najmłodszej grupie wiekowej. Ponieważ obecnie nie istnieją walidowane i powszechnie stosowane metody pomiaru jakości życia u najmłodszych dzieci, za odzwierciedlenie muszą służyć wyniki zebrane wśród osób dorosłych, najbliższej związanych z dziećmi chorymi na SMA, tj. opiekunów i lekarzy.

Użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (związanych z osiąganymi kamieniami milowymi leczenia) określono na podstawie odnalezionego w przeglądzie systematycznym badań jakości życia opracowania *Lloyd 2019*. W publikacji tej opisano pomiar jakości życia chorych z SMA typu 1 i SMA typu 2 z wykorzystaniem badania winietowego. Na podstawie opisu wyodrębnionych stanów zdrowia chorych z SMA kwestionariusze EQ-5D-Y zostały wypełniane przez pięciu ekspertów klinicznych zajmujących się chorymi z SMA w Wielkiej Brytanii. Na podstawie tych odpowiedzi dokonano pomiaru średniej użyteczności w każdym z rozpatrywanych stanów. W analizie przyjęto konserwatywnie, iż użyteczności zebrane dla SMA typu 2 będą przypisane także chorym z SMA typu 3.

Ostateczne wartości przypisane wyodrębnionym stanom, wraz z metodyką szacunku, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie badania winietowego *Lloyd 2019*

Model	Stan zdrowia w badaniu <i>Lloyd 2019</i>	Średnia użyteczność EQ-5D
SMA typu 1	Baseline	-0,12
	Pogorszenie względem baseline	-0,24
	Poprawa względem baseline	-0,17
	Siedzenie bez podparcia	-0,04
	Stanie z podparciem	0,04
	Chodzenie z podparciem	0,52
	Stanie/chodzenie bez podparcia	0,71
SMA typu 2/3	Baseline	0,04
	Pogorszenie względem baseline	-0,13
	Niewielka poprawa względem baseline	0,04
	Umiarkowana poprawa względem baseline	0,10
	Stanie/chodzenie z podparciem	0,39
	Stanie/chodzenie bez podparcia	0,72
	Utrata możliwości chodzenia	-0,12

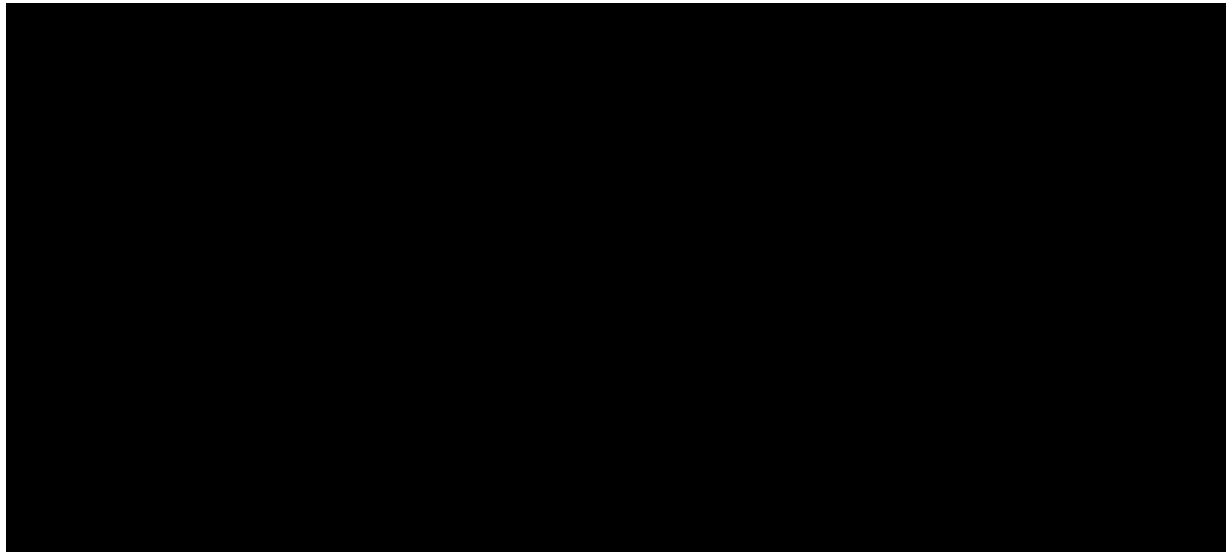


Tabela 21.



W modelu dla chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA wartości użyteczności przyjęto zgodnie z wartościami przyjętymi dla populacji chorych na SMA typu 1 wg badania *Lloyd 2019* (Tabela 20.).

Kolejnym możliwym do wykorzystania źródłem wartości użyteczności w stanach przyjętych w modelach są wypowiedzi ekspertów klinicznych, z którymi dokonano konsultacji w trakcie procesu refundacyjnego dla nusinersenu (TA588) przeprowadzonego w NICE [*NICE TA588*]. Eksperci w Wielkiej Brytanii zostali poproszeni o własną ocenę jakości życia poprzez wskazania bezpośrednich wartości użyteczności możliwych do przypisania w stanach

określających rozwój kamieni milowych leczenia SMA. Zestawy użyteczności dla SMA typu 1 i SMA typu 2/3 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie ekspertów klinicznych w procesie dla NUS w NICE (TA588)

Model	Stan zdrowia w modelu	Średnia użyteczność EQ-5D na podstawie odpowiedzi ekspertów w Wielkiej Brytanii
SMA typu 1	Brak możliwości siedzenia	0,250
	Ciągła wentylacja (PV)	0,200
	Siedzenie (z podparciem lub bez podparcia)	0,475
	Stanie (z podparciem lub bez podparcia)	0,750
	Chodzenie (z podparciem lub bez podparcia)	0,800
SMA typu 2/3	Brak możliwości siedzenia	0,350
	Siedzenie (z podparciem)	0,600
	Siedzenie (bez podparcia)	0,600
	Stanie (z podparciem lub bez podparcia)	0,800
	Chodzenie (z podparciem lub bez podparcia)	0,800

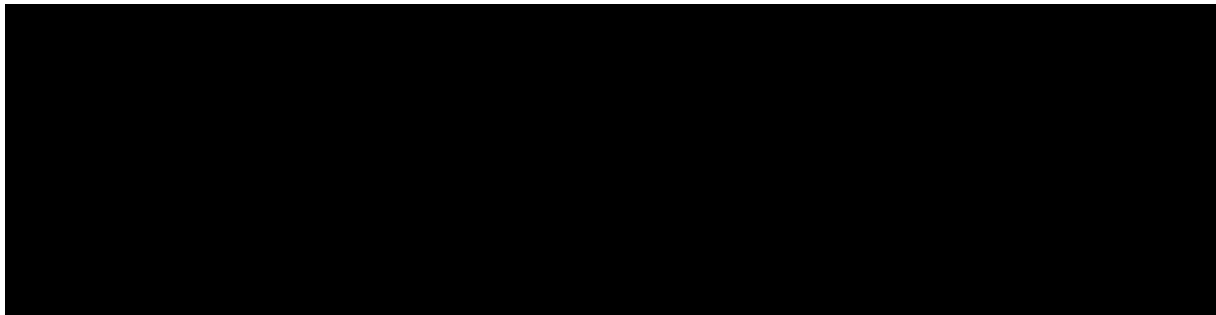
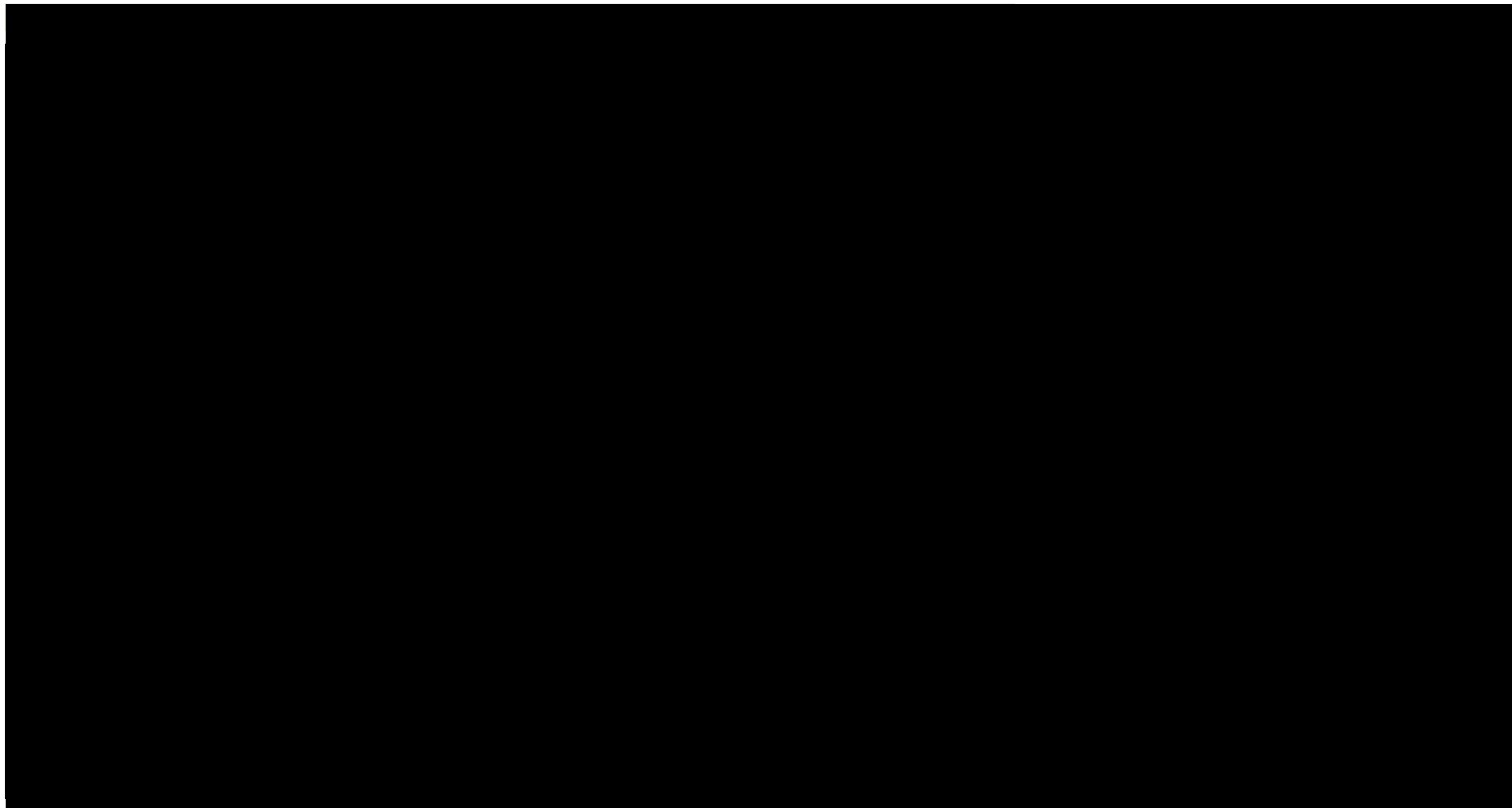


Tabela 23.





W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

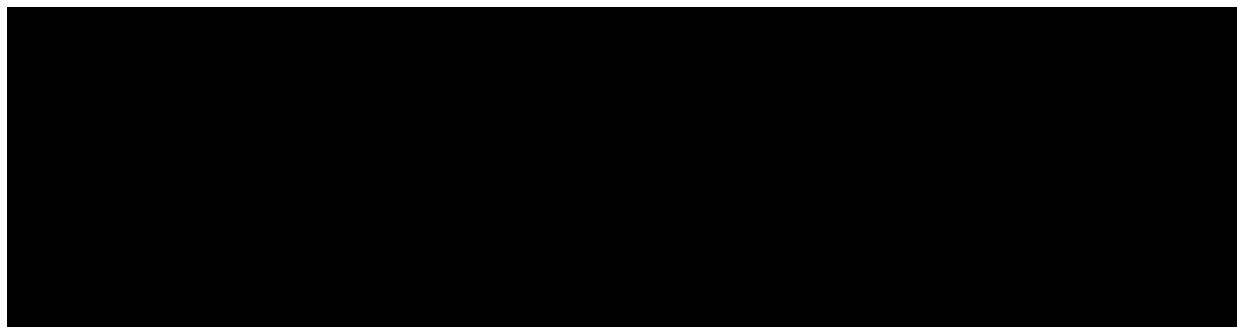


Wartości obniżek użyteczności związane z występowaniem tych zdarzeń zostały zaczerpnięte z publikacji *Lloyd 2019* (w przypadku SMA typu 1) oraz i przedstawiono je w poniższej tabeli.



Tabela 24.
Dekrementy użyteczności uwzględnione w analizie

Typ SMA	Zdarzenie	Wartość obniżki użyteczności
SMA typu 1		
SMA typu 2/3		

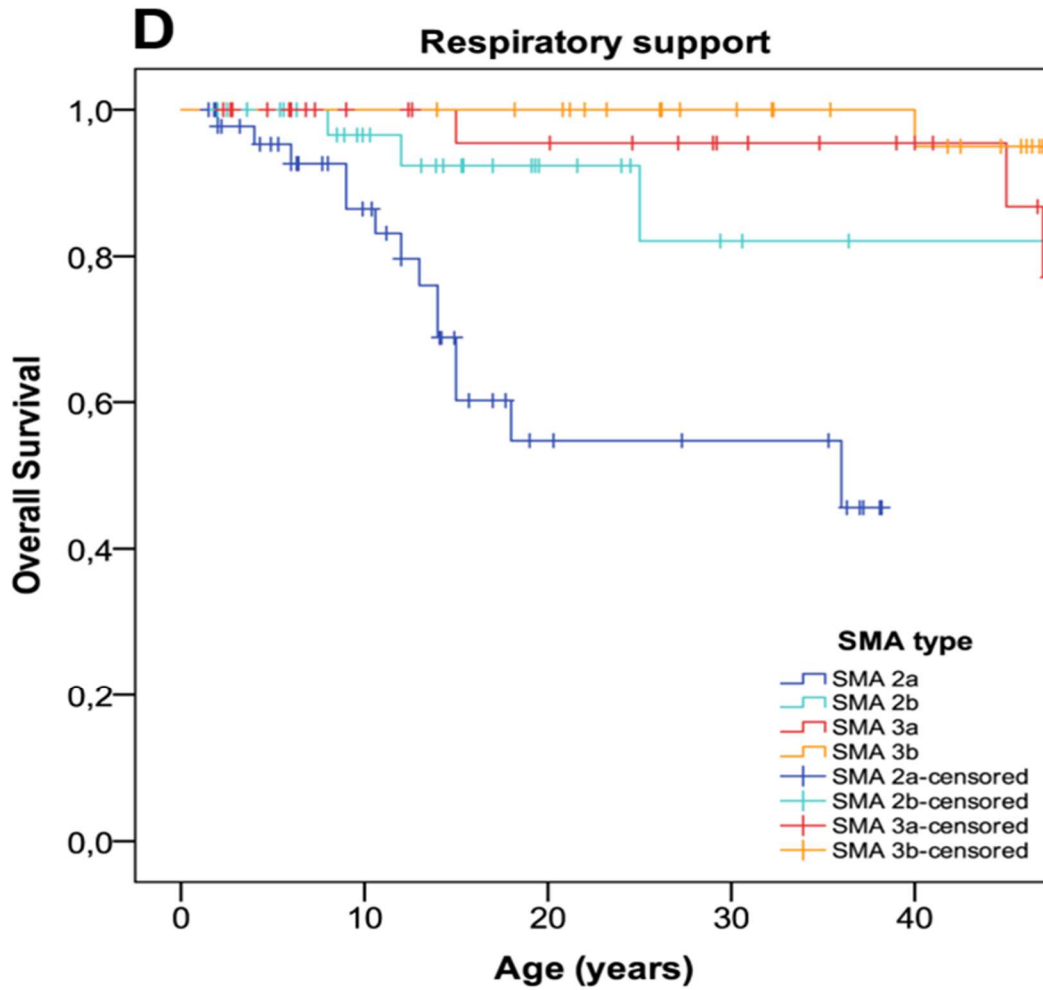




Rysunek 8.

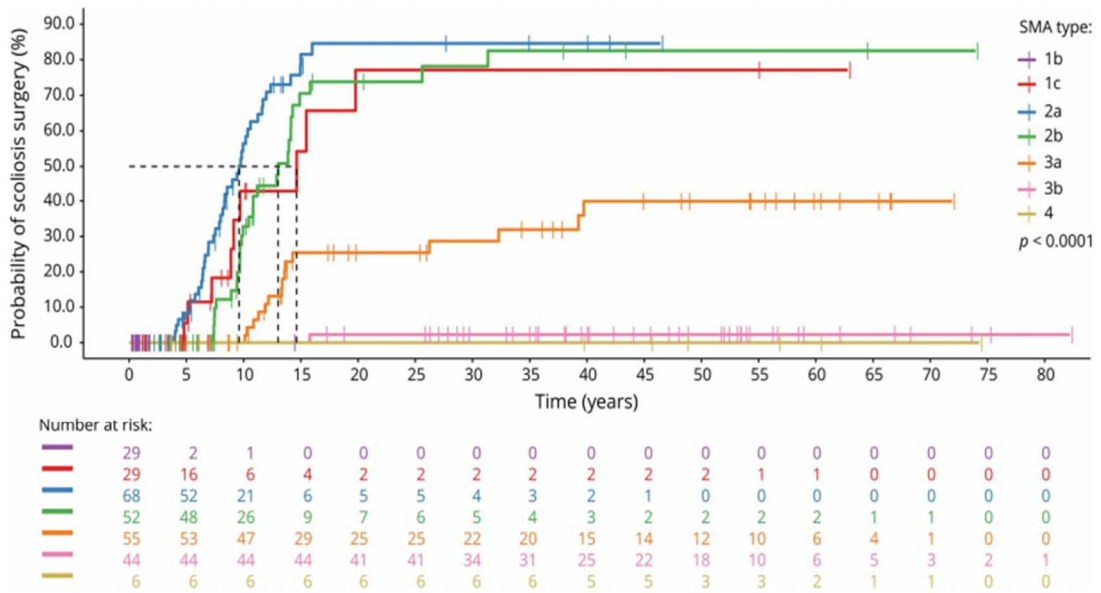


Rysunek 9.
Czas do utraty funkcji oddechowych na podstawie badania *Wadman 2017*



Rysunek 10.
Czas do ciężkiej skoliozy na podstawie badania Wijngaarde 2019

Figure 1 Lifetime probability of scoliosis surgery in SMA



Probability of scoliosis surgery by age (in years). Colored lines represent the different spinal muscular atrophy (SMA) phenotypes. Small vertical lines indicate censoring. Horizontal and vertical dashed black lines indicate the median times to scoliosis surgery per SMA type.

Tabela 25.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia opiekunów

Model	Średnia użyteczność EQ-5D opiekunów na podstawie <i>Lopez-Bastida 2017</i> i <i>Ara 2010*</i>
SMA typu 1	0,484
	0,484
	0,628
	0,771
	0,915
SMA typu 2/3	0,484
	0,610
	0,735
	0,861
	0,861

*wartości zostały interpolowane, tak aby różnice w wartościach użyteczności pomiędzy stanami były jednakowe

wykorzystano go więc w analizie podstawowej w modelach dla populacji z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 oraz typu 3. Natomiast w modelu dla populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA ze względu na wybór techniki minimalizacji-kosztów odstąpiono od modelowania wpływu choroby na jakość życia opiekunów.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 7. (Tabela 56.).

5.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi 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, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy dla analiz w populacjach objawowych został określony jako dożywotni, natomiast uwzględnienie w analizie podstawowej horyzontu dokładnie [REDACTED]

[REDACTED] Oceniono, że krzywe przeżycia dla rozpatrywanych technologii są wygasające dla długości projekcji bliskiej odpowiednio ok. [REDACTED]

[REDACTED] (przy czym 1 rok to 365,25 dni) odpowiednio dla modelu SMA typu 1 i modelu SMA typu 2/3.

W przypadku populacji przedobjawowej nie uwzględniono dożywotniego horyzontu czasowego. Praktyka kliniczna związana z leczeniem OA jest za krótka, by jednoznacznie stwierdzić, czy chory poddany terapii genowej będzie wymagać w przyszłości zastosowania innego typu leczenia (w modelowanym ramieniu OA przyjęto jednokrotne podanie terapii genowej w pierwszym cyklu i brak podania jakichkolwiek leków do końca horyzontu czasowego analizy). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* "w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego". W związku z tym oraz w obliczu niepewności dotyczącej przyszłej praktyki klinicznej w terapii OA w niniejszej analizie CMA przyjęto 6-letni horyzont czasowy (równy 72 miesięcznym cyklom), ponieważ w tym okresie następuje stabilizacja kosztów porównywanych terapii w przeliczeniu na cykl modelu (założenie to przyjęto na podstawie szacowanych przez model dawek jednostkowych rysdyplamu, które stabilizują się na poziomie 5 mg przed zakończeniem 6 lat terapii RYS; w przypadku NUS wielkość dawki jest stała od pierwszego podania, natomiast OA przyjmowany jest raz na początku terapii). W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne długości horyzontów czasowych.

Wobec powyższego przyjęcie wskazanych długości horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych (zwłaszcza w sytuacji, gdy wnioskowana technologia ma istotny wpływ na przeżycie chorego). W związku z tym analiza Wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

5.5. Dyskontowanie

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

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), danych zebranych w ramach [redacted] w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- ⊗ koszty hospitalizacji;
- ⊗ koszty fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia;
- ⊗ koszty świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w opiece długoterminowej;
- ⊗ koszty wyrobów medycznych;
- ⊗ koszty leczenia paliatywnego.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2. Natomiast ze względu na wybór analizy CMA w populacji chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA, w modelu przyjęto, że koszty leków oraz przepisania i podania leków stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich, czyli np. koszty leczenia działań/zdarzeń niepożądanych, uznano za nieróżniące w każdym z modeli, 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 wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 26.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Wyróżnione w modelach globalnych działania/zdarzenie niepożądane należą do łagodnych stanów (np. podwyższenie parametrów krwi) bądź powikłań (np. biegunka, wysypka itp.). Ich leczenie nie wiąże się ze znaczącymi kosztami dla płatnika publicznego. Ponadto, leczenie wyróżnionych działań/zdarzeń niepożądanych może być pośrednio uwzględnione w ramach uwzględnionych świadczeń w już rozpatrywanych kosztach diagnostyki bądź hospitalizacji.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie

oraz z *ChPL Evrysd[®]*, *ChPL Spinraza[®]*, *ChPL Zolgensma[®]* oraz zapisów *Programu lekowego leczenia SMA* oraz *Projektu Programu lekowego leczenia SMA*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*Dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oraz *Danych przetargowych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie opieka paliatywna, Zarządzenie rehabilitacja lecznicza, Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie, Zarządzenie świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze*]. Wycenę punktów dla uwzględnionych świadczeń określono na podstawie *Informatora o umowach NFZ 2022*.

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen prezentacji leku.

6.1.1. Dawkowanie leków


RYSDYPLAM

Na podstawie *ChPL Evrysdi®* i *Projektu Programu lekowego leczenia SMA* określono, że w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni rysdyplam może być podawany dzieciom raz dziennie w dawce uzależnionej od masy ciała i wieku. W poniższej tabeli opisano dawkowanie substancji zawarte w *ChPL Evrysdi®*.

Tabela 27.
Dawkowanie rysdyplamu uwzględnione w analizie

Wiek i masa ciała	Dawkowanie
< 2 miesiące	0,15 mg/kg mc.
2 miesiące do < 2 lat	0,20 mg/kg mc.
≥ 2 lat (< 20 kg)	0,25 mg/kg mc
≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg

Populacja chorych objawowych:

W oszacowaniach dawki uwzględniono, 




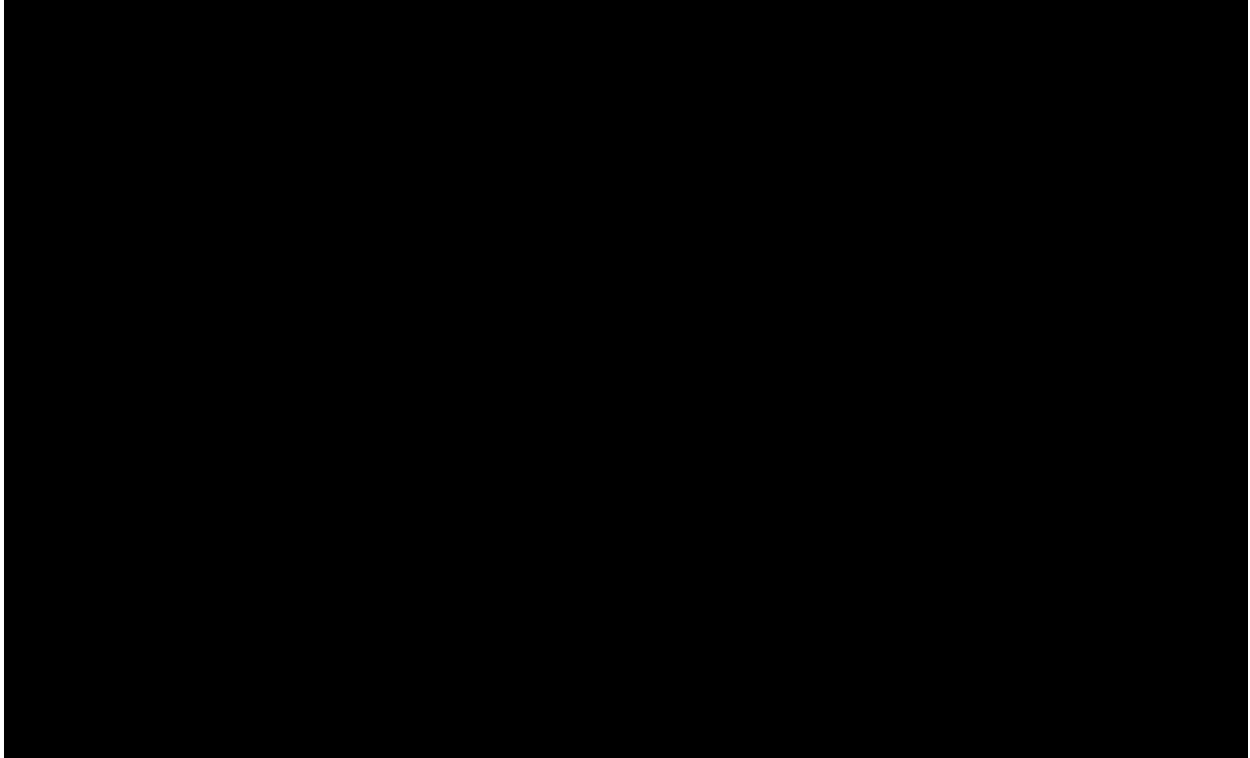


Tabela 28.

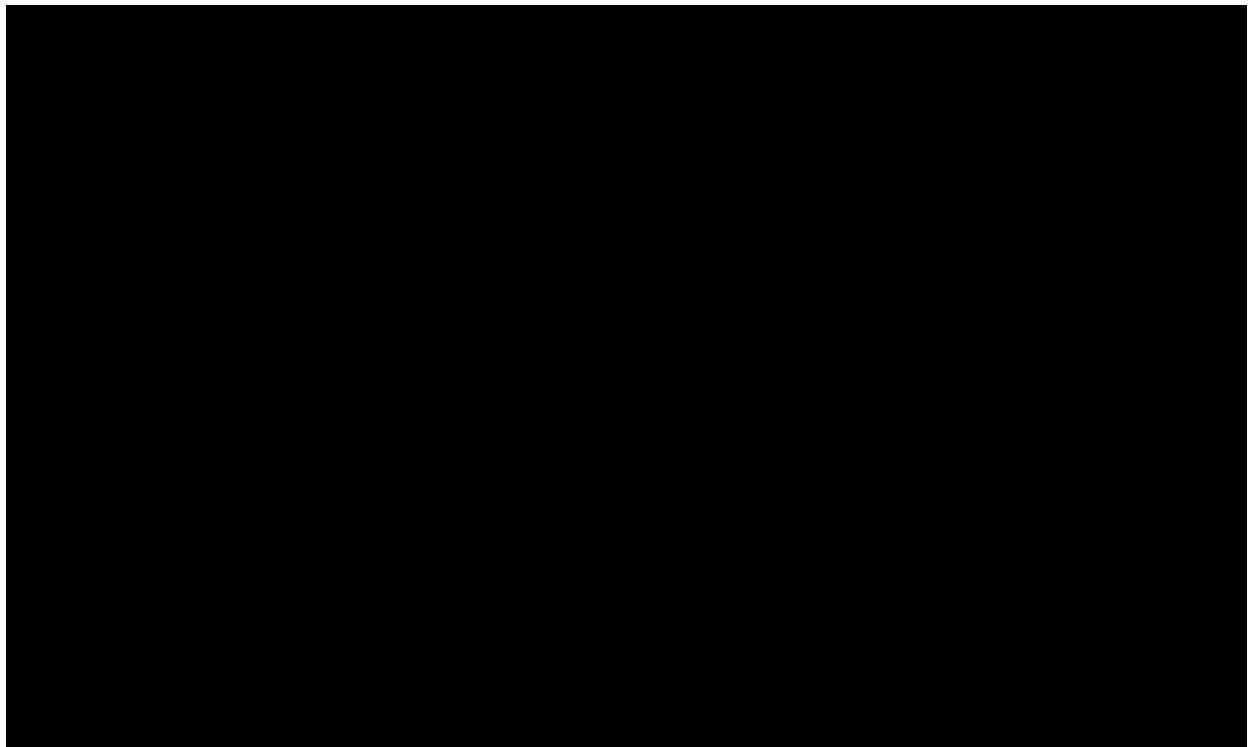


Na poniższym rysunku przedstawiono wykres oszacowanego dawkowania w zależności od wieku chorego uwzględniony w analizie.

Rysunek 11.
Dawkowanie rysdyplamu w zależności od wieku chorego uwzględnione w modelu SMA
typu 1 / 2 / 3



Populacja chorych przedobjawowych



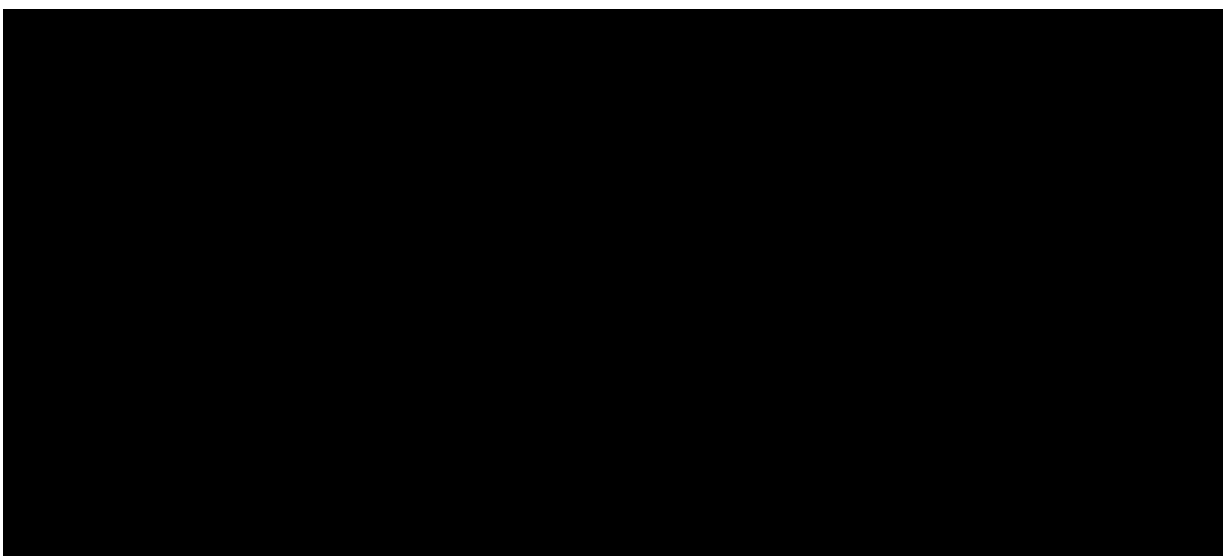
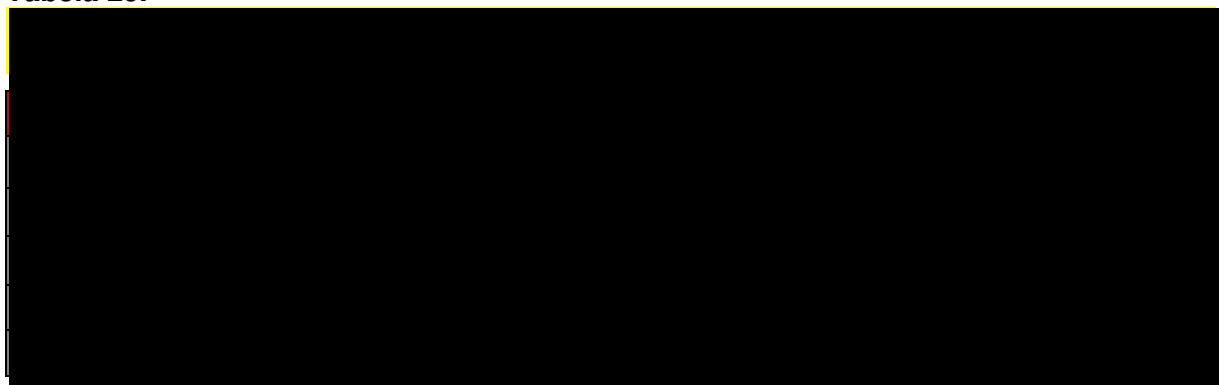


Tabela 29.



Oszacowane wartości masy ciała chorych oraz związane z nimi dawkowanie przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do modelu.

NUSINERSEN

Na podstawie *ChPL Spinraza*[®] i *Programu lekowego leczenia SMA* określono, że leczenie lekiem należy rozpocząć możliwie jak najszybciej po rozpoznaniu podając 4 dawki wysycające w dniach 0., 14., 28. oraz 63. Dawka podtrzymująca powinna być podawana następnie raz na 4 miesiące. Zalecana dawka (nasycająca i podtrzymująca) to 12 mg (5 ml) podawane dooponowo przez nakłucie lędźwiowe, czy jak to określają zapisy *Programu lekowego leczenia SMA* w szczególnych przypadkach klinicznych podawane przez nakłucie podpotyliczne.

ONASEMNOGEN ABEPARWOWEK

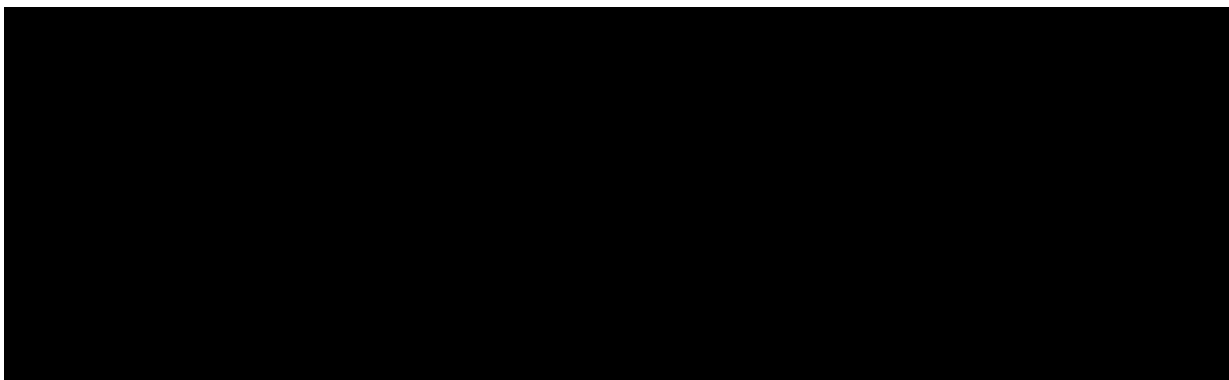
Na podstawie *ChPL Zolgensma*[®] terapia genowa przeznaczona jest wyłącznie do podawania w pojedynczej dawce we wlewie dożylnym.

Chorzy otrzymują nominalną dawkę wynoszącą $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg OA. Całkowita objętość dawki ustalana jest na podstawie masy ciała chorego.

6.1.2. Ceny leków

RYSDYPLAM

Obecnie lek Evryski® jest finansowany w leczeniu chorych na SMA. Do leczenia rysdyplamem kwalifikowani są pacjenci w wieku 2 miesięcy i starsi z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 posiadający od jednej do czterech kopii genu SMN2, mający udokumentowane przeciwwskazania do leczenia nusinersenem lub pacjenci, u których stwierdzono przeciwwskazania do terapii NUS w trakcie leczenia nusinersenem. W analizie uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji dotyczącej rozszerzenia wskazania refundacyjnego dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3. Uwzględniona w niniejszej analizie prezentacja jest jedyną wnioskowaną, w związku z czym przyjęto, że prezentacja ta będzie podstawą limitu w grupie.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 30.).

NUSINERSEN

Komparator jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. W niniejszej analizie wyznaczono cenę efektywną NUS na podstawie zaobserwowanego w *Danych refundacyjnych NFZ* instrumentu dzielenia ryzyka typu CAP, z uwzględnieniem prognozowanego zużycia nusinersenu [*Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*] oraz ceny przetargowej nusinersenu na poziomie 272 300,00 PLN

za opakowanie (22 691,67 PLN / mg) [*Dane przetargowe*]. Cenę efektywną NUS przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 30.).

ONASEMNOGEN ABEPARWOWEK

Komparator jest obecnie finansowany w programie lekowym i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Na podstawie kwot refundacji publikowanych w *Danych Refundacyjnych NFZ* określono koszt NFZ za opakowanie leku Zolgensma® równy 6 866 640,00 PLN. Taką cenę przyjęto w analizie.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 30.
Ceny leków uwzględnione w analizie

Substancja	Prezentacja	Wariant RSS	Cena zbytu netto (PLN)	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)
Nusinersen	Spinraza, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg	n/d	n/d	n/d	██████████ ⁴	n/d
Onasemnogen abeparwówek	Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml	n/d	n/d	n/d	6 866 640,00	n/d

6.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków oraz proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na opakowanie oraz średni koszt na cykl terapii w kolejnych latach leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

⁴ Prognozowana cena efektywna za opakowanie (PLN), szczegóły oszacowań znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*

Tabela 31.
Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

Średni koszt na cykl		Rysdyplam bez RSS	Rysdyplam z RSS	Nusinersen	Onasemnogen abeparwovek
Przedobjawowe rozpoznanie SMA	w 1. roku				6 866 640,00
	w 2. roku				0
	w 3. roku				0
	w 4. roku				0
	w 5. roku				0
	w 6. roku				0
Typ 1	w 1. roku				n/d
	w 2. roku				
	w 3. roku				
	w 4. roku				
	w 5. roku				
	w 6. roku i kolejnych				
Typ 2/3	w 1. roku				n/d
	w 2. roku i kolejnych				

6.2. Koszty przepisania i podania leków

RYSDYPLAM

W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztu podania wnioskowanej technologii medycznej, ze względu na formę doustną podania leków. Założono również, że przepisanie leków będzie odbywać się w ramach wizyt monitorujących.

KOMPARATORY

Koszt podania NUS określono na podstawie średniej wyceny świadczeń realizowanych w ramach Programu lekowego leczenia SMA. w I poł. 2022 dla NUS (który w tym okresie był jedynym lekiem refundowanym w programie) oraz w przypadku OA na podstawie wyceny świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*. Szczegóły zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32.
Koszt podania leków

Świadczenie	Liczba jednostek rozliczeniowych w I poł. 2022*	Koszt jednostkowy (PLN)	Średni ważony koszt hospitalizacji związanej z podaniem NUS u dzieci (PLN)**	Średni koszt hospitalizacji związanej z podaniem NUS u dorosłych (PLN)***	Koszt hospitalizacji związanej z podaniem OA u dzieci (PLN)****
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	95	486,72	555,31	553,12	540,80
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	315	540,80			
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	507	486,72			
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	0	108,16			
Hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym i pod kontrolą tomografii komputerowej	20	900,00			
Hospitalizacja związana z podaniem nusinersenu w znieczuleniu ogólnym lub pod kontrolą tomografii komputerowej	263	678,72			

* Wybór motywowany faktem, iż NUS w tym okresie był jedynym lekiem refundowanym w programie

** Średnia ważona bez pierwszego świadczenia z listy

***Średnia ważona bez drugiego świadczenia z listy

****Przyjęto wycenę świadczenia: *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*

6.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Zgodnie z aktualnym *Zarządzeniem programy lekowe* badania diagnostyczne związane z monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia w *Programie lekowym leczenia SMA* odbywają się w ramach świadczeń ryczałtowych *Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 1 rok terapii* oraz *Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 2 i kolejny rok terapii*. Na podstawie *Zarządzenie programy lekowego* oraz *Informatora o umowach NFZ* określony koszty tych świadczeń i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Świadczenia diagnostyczne związane z leczeniem w Programie lekowym leczenia SMA

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 1 rok terapii	1 200	1,00	1 200,00
Diagnostyka w programie leczenia rdzeniowego zaniku mięśni – 2 i kolejny rok terapii	600	1,00	600,00

Ze względu na rozliczanie ryczałtowe powyższych świadczeń określone dla konkretnego roku diagnostyki koszty podzielono na cykle.



Określono, że świadczenia te są wykonywane dodatkowo w stosunku do diagnostyki przeprowadzanej w ramach programu lekowego. W celu określenia kosztu tych świadczeń wykorzystano *Zarządzenie opieka ambulatoryjna* i zawarte tam świadczenie *W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu*. Do wyceny tego świadczenia przyjęto wartość punktu równą wycenie punktu w ramach programu lekowego, czyli 1,00 PLN. Określono, że koszt tego świadczenia wynosi 44,00 PLN.

6.4. Koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego

Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* w ramach leczenia w *Programie lekowego leczenia SMA* możliwe jest rozliczanie świadczenia *Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*. Koszt tego świadczenia wynosi 338,00 PLN i jest on naliczany w pierwszym cyklu leczenia.

6.5. Koszty hospitalizacji

wcześniejszą analizą dla leku *Spinraza*® [AWA Spinraza 2017] określono, że w trakcie leczenia SMA chorzy będą hospitalizowani w ramach planowych wizyt, wizyt nagłych w celu diagnostyki bądź leczenia chorób współistniejących (ze wskazań oddechowych bądź innych) lub operacji skoliozy.

Przyjęto, że dla komparatorów refundowanych w ramach programu lekowego, hospitalizacje planowe będą odbywały się w ramach świadczeń określonych w *Zarządzeniu programy lekowe*. W celu oszacowania kosztu takiej hospitalizacji posłużono się rozliczoną liczbą

świadczeń na podstawie *Sprawozdania NFZ za I poł. 2022 r. dla świadczeń Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, Hospitalizacja związana z wykonaniem programu, Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* oraz oszacowanym kosztem punktu – 1,00 PLN na podstawie *Informatora o umowach NFZ* (Tabela 33.). Oszacowany ważony koszt hospitalizacji wyniósł – 505,30⁵ PLN.

Koszty dla hospitalizacji nagłych ze wskazań oddechowych i innych, jak również dla operacji skoliozy określono wybierając świadczenia, które zostały uwzględnione w *AWA Spinraza 2017* bądź odpowiadały potrzebom chorych z SMA, na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. W przypadku wyróżnienia więcej niż jednego świadczenia do leczenia wybranego typu wskazań, w celu oszacowania ważonego kosztu wykorzystano liczbę hospitalizacji z 2022 r. dla tego świadczenia określoną na podstawie *Statystyk NFZ*. W oszacowaniach kosztu uwzględniono wycenę punktów na podstawie *Informatora o umowach NFZ*. W poniższych tabelach zebrano uwzględnione świadczenia (Tabela 34.) oraz oszacowany ważony koszt hospitalizacji związany z wyróżnionymi wskazaniami (Tabela 35.).

⁵ $(486,72 \cdot 507 + 486,72 \cdot 95 + 540,8 \cdot 315) / (507 + 95 + 315)$

Tabela 34.
Świadczenia uwzględnione w szacowaniu kosztów hospitalizacji

Kod grupy	Nazwa produktu	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktowa hospitalizacja planowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt hospitalizacja (PLN)	Koszt hospitalizacja planowa (PLN)	Liczba hospitalizacji w 2022 roku
A30	Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	6 127	5 637	1,00	6 127,00	5 637,00	5 270
A86	Choroby neuronu ruchowego	4 782	n/d	1,00	4 782,00	n/d	1 451
H51	Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa	n/d	25 829	1,00	n/d	25 829,00	7 096
PZH08	Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa < 18 r.ż.		30 993	1,00		30 993,00	625
H52	Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów		13 837	1,00		13 837,00	20 426
H53	Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów		9 225	1,00		9 225,00	6 993
F04	Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego	650	598	1,00	650,00	598,00	7 323
F07E	Choroby przetyku > 65 r.ż.	3 493	n/d	1,00	3 493,00	n/d	7 622
F07F	Choroby przetyku < 66 r.ż.	2 657	n/d	1,00	2 657,00	n/d	9 401

Tabela 35.
Oszacowane i uwzględnione w analizie koszty świadczeń lub kategorii świadczeń

Grupa świadczeń	Świadczenie/jednostka uwzględnione w ramach kategorii	Koszt świadczenia / Kategorii świadczeń (PLN)
Hospitalizacja nagła (wskazania oddechowe)	A30 - Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni, 5.51.01.0001030 / A86 - Choroby neuronu ruchowego, 5.51.01.0001086	5 836,63
Hospitalizacja nagła (inne wskazania)	F04 - Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego, 5.51.01.0006004; F07E - Choroby przełyku > 65 r.ż., 5.51.01.0006109; F07F - Choroby przełyku < 66 r.ż., 5.51.01.0006110	2 315,04
Hospitalizacje planowe z innych powodów niż podanie leków - Program lekowy	Hospitalizacja w PL	505,30
Operacja skoliozy	H51 - Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa, 5.51.01.0008051 / H52 - Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów, 5.51.01.0008052 / H53 - Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów, 5.51.01.0008053 / PZH08 - Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa < 18 r.ż.	15 645,94

6.6. Koszt fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia

Podobnie jak w przypadku hospitalizacji, [REDAKTOWANE] wcześniejszej analizie leku *Spinraza*[®] [AWA Spinraza 2017] określono, że w trakcie leczenia chorzy na SMA będą pod opieką fizjoterapeutów, będą korzystać z rehabilitacji ogólnoustrojowej, rehabilitacji neurologicznej oraz będą mieli zapewnione odpowiednie żywienie.

Na podstawie *Zarządzenia rehabilitacja lecznicza* określono świadczenia i koszty odpowiadające [REDAKTOWANE] uwzględnianych w *AWA Spinraza 2017* zasobom. W przypadku wyceny kosztu dla fizjoterapii uwzględniono średnią ze świadczeń *Porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych* oraz *Wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych*, uwzględniając koszty punktu na podstawie *Informatora o umowach*.

W trakcie wyceny rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym brano pod uwagę dwa produkty z zakresu *Osobodzień w ośrodku/oddziale dziennym w rehabilitacji dzieci w wieku do ukończenia 7 r. ż. z zaburzeniami wieku rozwojowego* oraz *Osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym*.

Szacując koszty rehabilitacji neurologicznej uwzględniono cztery produkty (*Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu – kategoria I, Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu – kategoria II, Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w zakładzie rehabilitacji leczniczej – kategoria I, Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w zakładzie rehabilitacji leczniczej – kategoria II*), biorąc pod uwagę możliwość odbywania rehabilitacji neurologicznej w zakładzie rehabilitacji lub w warunkach szpitalnych oraz długość uwzględnionej rehabilitacji (czyli rozdział na kategorie).

W przypadku wskazań dotyczących ciągłego zapotrzebowania na rehabilitację, chorym przypisano koszt dla osobodnia, jak dla kategorii I związanej z czasem trwania rehabilitacji.

W poniższych tabelach przedstawiono uwzględniono na podstawie zarządzeń świadczenia, wraz z ich wyceną punktową. Wycenę punktu dla poszczególnych produktów przyjęto na podstawie *Informatora o umowach NFZ*.

Tabela 36.

Świadczenia wykorzystane w celu oszacowania kosztów fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia chorych wykorzystanych w niniejszej analizie

Nazwa zakresu	Nazwa produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt świadczenia / Średni koszt (PLN)	Źródło
Rehabilitacja dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego w ośrodku/oddziale dziennym	osobodzień w ośrodku/oddziale dziennym w rehabilitacji dzieci w wieku do ukończenia 7 r. ż. z zaburzeniami wieku rozwojowego	77	2,13	164,22	Zarządzenie rehabilitacja lecznicza
Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym	osobodzień w rehabilitacji ogólnoustrojowej w ośrodku/oddziale dziennym	77	1,50	115,68	

Nazwa zakresu	Nazwa produktu	Wartość punktowa	Wartość punktu (PLN)	Koszt świadczenia / Średni koszt (PLN)	Źródło
Fizjoterapia domowa	porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych	41	1,09	44,55	Zarządzenie rehabilitacja lecznicza
	wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych	41,11		44,67	
Rehabilitacja lecznicza	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w szpitalu - kategoria I	220	1,76	358,19	Zarządzenie rehabilitacja lecznicza
	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria I	187	1,76		
	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w szpitalu - kategoria II	132	1,76	203,30	
	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria II	99	1,76		
Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych	żywnienie dojelitowe w warunkach domowych	92,00	1,20	110,01	Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie
Żywnienie pozajelitowe w warunkach domowych	żywnienie pozajelitowe dzieci w warunkach domowych	402	1,19	377,47	Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie
	żywnienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych	230	1,19		

Oszacowane koszty zostały przyporządkowane do wyodrębnionych grup świadczeń, do których możliwe było przypisanie określonych zasobów. W poniższej tabeli przedstawiono zebrane w kategorii średnie koszty świadczeń lub kategorii świadczeń uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 37.
Oszacowany koszt świadczeń lub kategorii świadczeń uwzględnione w niniejszej analizie

Grupa świadczeń	Świadczenie/jednostka	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)
Fizjoterapia domowa	Fizjoterapia domowa: wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych / Fizjoterapia domowa: porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych	44,61
Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym	Rehabilitacja dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego w ośrodku/oddziale dziennym (osobodzień) / Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym (osobodzień)	139,95
Rehabilitacja neurologiczna – kategoria I	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu - kategoria I / Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria I (osobodzień)	358,19
Rehabilitacja neurologiczna – kategoria II	Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w szpitalu - kategoria II / Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowe w zakładzie rehabilitacji leczniczej - kategoria II (osobodzień)	203,30
Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych	Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych (osobodzień)	110,01
Żywnienie pozajelitowe w warunkach domowych	żywnienie pozajelitowe dzieci w warunkach domowych / żywnienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych	377,47

6.7. Koszty świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w opiece długoterminowej

W celu wyceny zasobów dotyczących opieki długoterminowej chorych, [REDAKTOWANE] AWA Spinraza 2017, jak również Zarządzenia świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze wyróżniono zestaw świadczeń, które będą rozliczane u analizowanej populacji chorych z SMA – Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie, Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie oraz Świadczenia w pielęgniarstwie opiece długoterminowej domowej. Koszty świadczeń oparto na wycenie z Zarządzenia świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze oraz na kosztach punktów określonych z

wykorzystaniem *Informatora o umowach NFZ*. W przypadku wyróżnienia więcej niż jednego produktu w ramach rozważanej kategorii świadczeń szacowano średni koszt dla kategorii na podstawie średniej z kosztów uwzględnionych produktów. Świadczenia uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.

Uwzględnione świadczenia opieki pielęgniacyjnej oraz długoterminowej wykorzystane w niniejszej analizie, wraz z ich oszacowanym kosztem

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu rozliczeniowego	Waga punktowa /Taryfa	Średnia z wag oraz taryf	Wartość punktu	Koszt świadczenia (PLN)	Średni koszt obu świadczeń (PLN)	
Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie	osobdzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie metodą inwazyjną	5.15.00.0000171	5,41	5,22	34,72	181,04	183,25	
	osobdzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie metodą nieinwazyjną w przypadku świadczeniobiorców z przewlekłą niewydolnością oddechową na podłożu chorób nerwowo-mięśniowych	5.15.00.0000172	5,02					
Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie	osobdzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie metodą inwazyjną	5.15.00.0000174	5,57	5,33	34,83	185,45		
	osobdzień zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie metodą nieinwazyjną w przypadku dzieci i młodzieży do ukończenia 18. roku życia bez względu na czas trwania nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej	5.15.00.0000175	5,08					
Świadczenia w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej	osobdzień za świadczenia pielęgniarskie w pielęgniarskiej opiece długoterminowej domowej dla pacjentów przebywających pod różnymi adresami zamieszkania	5.15.00.0000144	1,00	n/d	37,48	37,48		n/d

Oszacowany koszt świadczeń zebranych w odpowiednie grupy świadczeń, do których można przypisać określone zasoby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Kategorie świadczeń opieki pielęgnacyjnej oraz długoterminowej wraz z ich oszacowanym kosztem, wykorzystane w niniejszej analizie

Grupa świadczeń	Świadczenia/jednostki	Koszt kategorii świadczeń / jednostek NFZ (PLN)
Zespół długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie	Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie / Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie	183,25
Zespół długoterminowej opieki domowej	Świadczenia w pielęgniarstwie długoterminowej domowej	37,48

6.8. Koszty wyrobów medycznych

Uwzględnione konkretne produkty w ramach określonych typów wyrobów wybrano biorąc pod uwagę wyroby wykonywane seryjnie oraz wyroby wykonywane na zamówienie. W przypadku wyboru konkretnych produktów danego typu wyrobów medycznych wykorzystywanych przez chorych z SMA korzystano z publikacji *Fujak 2011* oraz materiałów ze strony australijskiego towarzystwa ortopedyczno protetycznego AOPA (ang. *The Australian Orthotic Prosthetic Association*) [AOPA 2021].

W celu oszacowania kosztów dla wyróżnionych typów wyrobów wykorzystano określone w *Wykazie wyrobów medycznych* limity finansowania (z uwzględnieniem oddzielnie grupy dzieci oraz dorosłych) przeliczone na miesięczny cykl modelu z wykorzystaniem określonego w rozporządzeniu okresu użytkowania danego wyrobu (czyli czasu co jaki zostanie naliczony kolejny koszt danego wyrobu). W przypadku dopłaty pacjenta (w perspektywie wspólnej)

założono, że koszt danego wyrobu będzie równy limitowi finansowania, a pacjent pokryje co najwyżej koszt udziału własnego świadczeniobiorcy określony w rozporządzeniu. W *Wykazie wyrobów medycznych* uwzględniane są również limity cen napraw, które uwzględniono w wariantcie maksymalnym kosztu wyrobów (doliczając naprawę do kosztu samego wyrobu).

Tabela 40.

Uwzględnione w analizie wyroby medyczne wraz z oszacowanym kosztem ich użytkowania w przeliczeniu na cykl w modelu

Wyrób medyczny	Limit finansowania ze środków publicznych	Udział pacjenta w limicie	Okres użytkowania	Limit cen napraw	Limit finansowania w przeliczeniu na mc / NFZ (dzieci)	Limit finansowania w przeliczeniu na mc / NFZ (dorośli)	Limit napraw w przeliczeniu na mc	Dopłata pacjenta (dorośli)
Wózek inwalidzki standardowy dla dorosłych	650,00	0%	raz na 5 lat	180,00	n/d	10,83	3,00	n/d
Wózek inwalidzki dziecięcy	600,00	0%	raz na 3 lata	180,00	16,67	n/d	5,00	n/d
Urządzenie multifunkcyjne: funkcja pionizacji, stabilizacji w pozycji siedzącej i leżącej z funkcją transportową	3200,00	0%	raz na 5 lat	960,00	53,33	n/d	16,00	n/d
Wózek inwalidzki elektryczny dla dorosłych	5000,00	0%	raz na 4 lata	1500,00	n/d	104,17	31,25	n/d
Wózek inwalidzki elektryczny dla dzieci	5000,00	0%	raz na 3 lata	1500,00	138,89	n/d	41,67	n/d
Pionizator	3000,00	0%	raz na 5 lat	600,00	50,00	50,00	10,00	n/d
Balkonik specjalny dla dzieci z odciążeniem tułowia, umożliwiający przemieszczanie się	600,00	0%	raz na 3 lata	0,00	16,67	n/d	n/d	n/d
Balkonik albo podpórka ułatwiająca chodzenie	250,00	30%	raz na 5 lat	0,00	3,65	3,65	n/d	1,56

Wyrób medyczny	Limit finansowania ze środków publicznych	Udział pacjenta w limicie	Okres użytkowania	Limit cen napraw	Limit finansowania w przeliczeniu na mc / NFZ (dzieci)	Limit finansowania w przeliczeniu na mc / NFZ (dorośli)	Limit napraw w przeliczeniu na mc	Dopłata pacjenta (dorośli)
Gorset odciążająco-stabilizujący (z wyłączeniem gorsetu typu Jewetta)	700,00	0% dzieci do ukończenia 18. roku życia, 10% dorośli	raz na 3 lata w przypadku braku możliwości doboru wyrobu seryjnego	210,00	19,44	17,50	5,83	1,94
Gorset korekcyjny do leczenia skolioz lub kyfoz	1600,00	0%	dla dzieci do ukończenia 18. roku życia, nie częściej niż raz na 6 miesięcy, według wskazań medycznych; domodelowanie gorsetu według wskazań medycznych w trakcie jego użytkowania	0,00	266,67	266,67	n/d	n/d
Kula łokciowa ze stopniową regulacją	30,00	30%	raz na 3 lata	0,00	0,58	0,58	n/d	0,25
Kula łokciowa z podparciem na przedramieniu	140,00	30%	raz na 3 lata	0,00	2,72	2,72	n/d	1,17

Wyrób medyczny	Limit finansowania ze środków publicznych	Udział pacjenta w limicie	Okres użytkowania	Limit cen napraw	Limit finansowania w przeliczeniu na mc / NFZ (dzieci)	Limit finansowania w przeliczeniu na mc / NFZ (dorośli)	Limit napraw w przeliczeniu na mc	Dopłata pacjenta (dorośli)
Kula pachowa	40,00	30%	raz na 3 lata	0,00	0,78	0,78	n/d	0,33
Orteza obejmująca gołeń i stopę lub ze strzemiem (typu AFO)	400,00	0% dzieci do ukończenia 18. roku życia; 10% dorośli	raz na 3 lata	120,00	11,11	10,00	3,33	1,11
Orteza z ujęciem uda, goleni i stopy (typu KAFO)	800,00	0% dzieci do ukończenia 18. roku życia; 10% dorośli	raz na 3 lata	240,00	22,22	20,00	6,67	2,22
Orteza obejmująca obręcz biodrową, uda, golenie i stopy (typu HKAFO)	2500,00	0% dzieci do ukończenia 18. roku życia; 10% dorośli	raz na 3 lata	750,00	69,44	62,50	20,83	6,94
Orteza recyprokalna z umożliwieniem ruchu w stawach skokowych i kolanowych	3000,00	0%	raz na 3 lata dla dzieci do ukończenia 18. roku życia	900,00	83,33	83,33	25,00	n/d
Orteza sztywna lub półsztywna z tworzywa sztucznego na gołeń i stopę	300,00	0% dzieci do ukończenia 18. roku życia; 10% dorośli	raz na 3 lata	0,00	8,33	7,50	n/d	0,83
Orteza na całą kończynę dolną z ujęciem stopy z regulacją kąta zgięcia w stawie kolanowym	800,00	0% dzieci do ukończenia 18. roku życia; 10% dorośli	raz na 3 lata	0,00	22,22	20,00	n/d	2,22
Orteza stawu kolanowego obejmująca całą gołeń i udo, z regulacją zakresu ruchomości	700,00	0% dzieci do ukończenia 18. roku życia; 10% dorośli	raz na 3 lata	0,00	19,44	17,50	n/d	1,94

W celu oszacowania zużycia wyrobów medycznych dla chorych w modelowaniu do wyodrębnionych kosztów przypisano konkretne świadczenia. W zależności od rozpatrywanego typu modelowania (Typ 1 lub Typ 2/3) uwzględniony został inny odsetek dzieci oraz dorosłych, [REDACTED]

[REDACTED] Wspomniane odsetki zostały wykorzystane do oszacowania średniego kosztu wyrobów medycznych. Uwzględnione koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Uwzględnione w analizie koszty dla wyróżnionych kategorii wyrobów medycznych

Grupa świadczeń	Świadczenia/jednostki	Typ 1		Typ 2/3	
		Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)	Dopłata pacjenta	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)	Dopłata pacjenta
Wózek inwalidzki - dzieci / Wózek inwalidzki - dorośli	Wózek inwalidzki standardowy dla dorosłych / Wózek inwalidzki dziecięcy / Urządzenie multifunkcyjne: funkcja pionizacji, stabilizacji w pozycji siedzącej i leżącej z funkcją transportową / Wózek inwalidzki elektryczny dla dorosłych / Wózek inwalidzki elektryczny dla dzieci				
Orteza - dzieci / Orteza - dorośli	Orteza obejmująca gołeń i stopę lub ze strzemieniem (typu AFO) / Orteza z ujęciem uda, goleni i stopy (typu KAFO) / Orteza obejmująca obręcz biodrową, uda, golenie i stopy (typu HKAFO) / Orteza recypokalna z umożliwieniem ruchu w stawach skokowych i kolanowych / Orteza sztywna lub półsztywna z tworzywa sztucznego na gołeń i stopę / Orteza na całą kończynę dolną z ujęciem stopy z regulacją kąta zgięcia w stawie kolanowym / Orteza stawu kolanowego obejmująca całą gołeń i udo, z regulacją zakresu ruchomości				
Kule – dzieci / dorośli	Kula łokciowa ze stopniową regulacją / Kula łokciowa z podparciem na przedramieniu / Kula pachowa				
Gorset - dzieci / Gorset - dorośli	Gorset odciążająco-stabilizujący / Gorset korekcyjny do leczenia skolioz lub kyfoz				
Pionizator	Pionizator				

Grupa świadczeń	Świadczenia/jednostki	Typ 1		Typ 2/3	
		Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)	Dopłata pacjenta	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)	Dopłata pacjenta
Balkonik (dzieci) / Balkonik (dorośli)	Balkonik specjalny dla dzieci z odciążeniem tułowia, umożliwiający przemieszczanie się / Balkonik albo podpórka ułatwiająca chodzenie				

6.9. Koszty leczenia paliatywnego

Koszt leczenia paliatywnego u chorych z SMA został oszacowany na podstawie *Zarządzenia opieka paliatywna* oraz wyceny punktowej zawartej w *Informatorze o umowach NFZ*. ■

Wyboru konkretnych produktów rozliczeniowych dokonano uwzględniając świadczenia zarówno dla dzieci, jak i dorosłych. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione świadczenia wraz z oszacowanym kosztem realizacji tych świadczeń.

Tabela 42.

Uwzględnione w niniejszej analizie koszty świadczeń paliatywnych wraz z ich wyceną

Nazwa zakresu świadczeń	Nazwa produktu rozliczeniowego	Waga punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia NFZ / p. wspólna (PLN)
świadczenia w hospicjum domowym	osobodzień w hospicjum domowym	1,00	67,45	67,45
świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci	osobodzień w hospicjum domowym dla dzieci	1,60	67,58	108,14

W zależności od rozpatrywanego typu modelowania (Typ 1 lub Typ 2/3) uwzględniony został inny odsetek dzieci oraz dorosłych, ■

Wspomniane odsetki zostały wykorzystane do oszacowania średniego kosztu opieki paliatywnej.

Tabela 43.

Koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie, w zależności od rozpatrywanego typu modelowania

Grupa świadczeń	Świadczenie/jednostka	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN)	
		Typ 1	Typ 2/3
Opieka paliatywna - hospicjum domowe	świadczenia w hospicjum domowym / świadczenia w hospicjum domowym dla dzieci		

6.10. Modelowanie kosztów

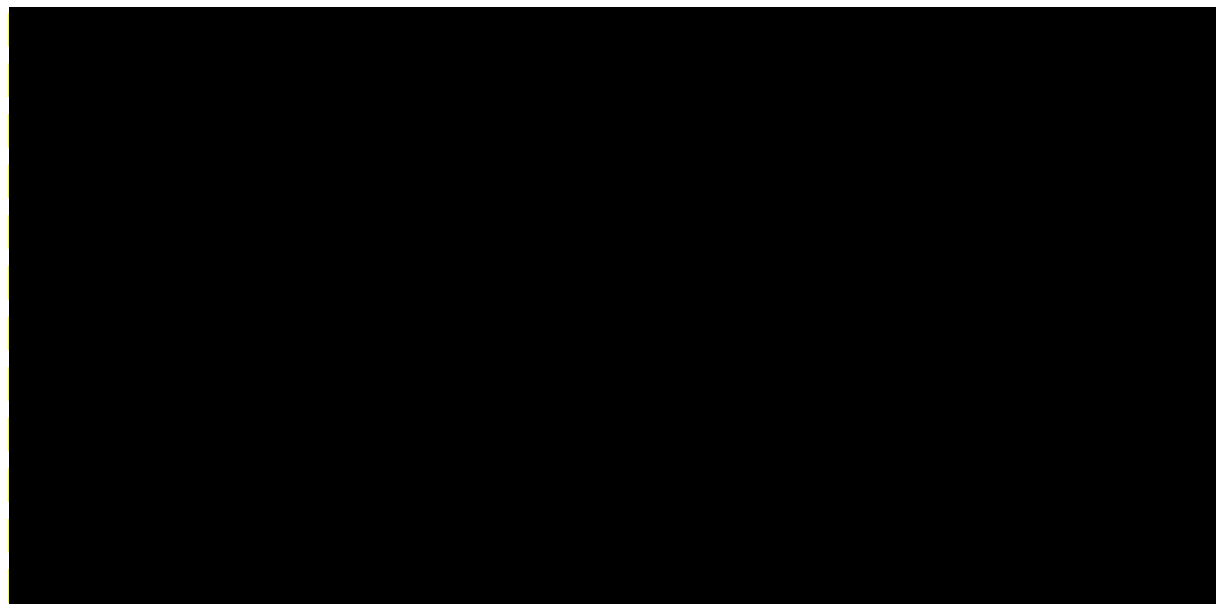
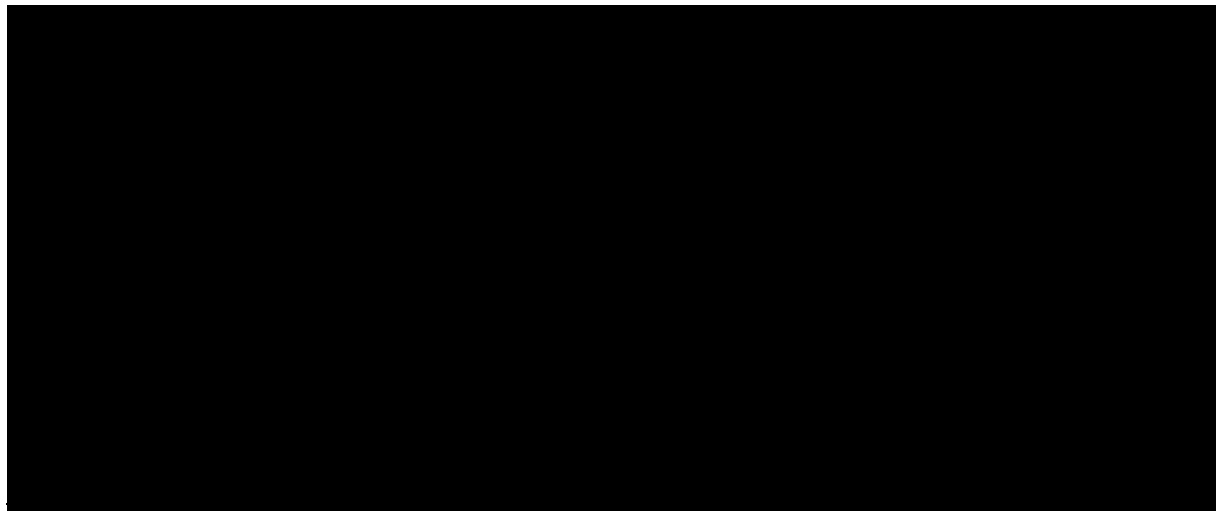


Tabela 44.

Uwzględnione w analizie koszty dla wyróżnionych kategorii wyrobów medycznych



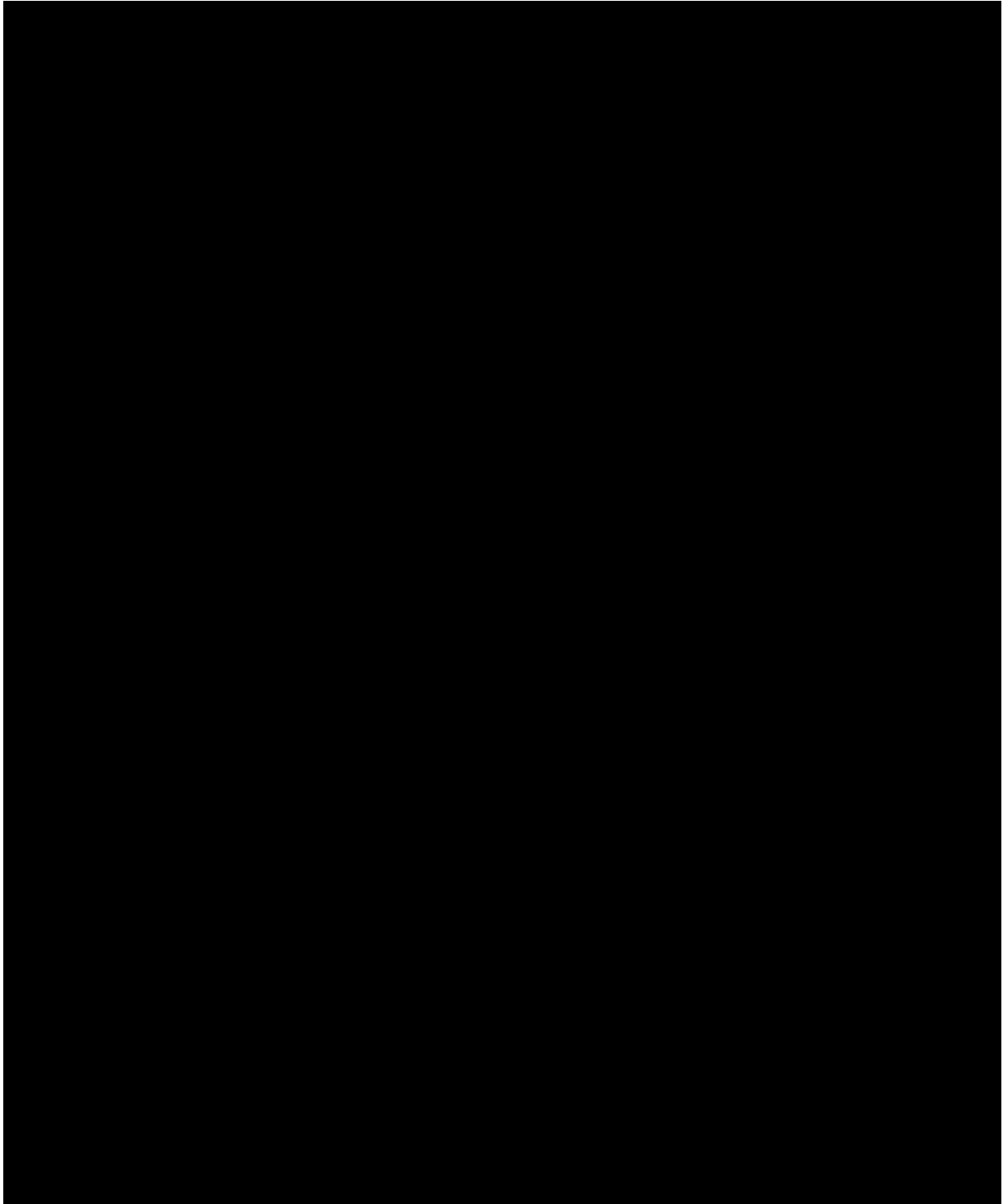
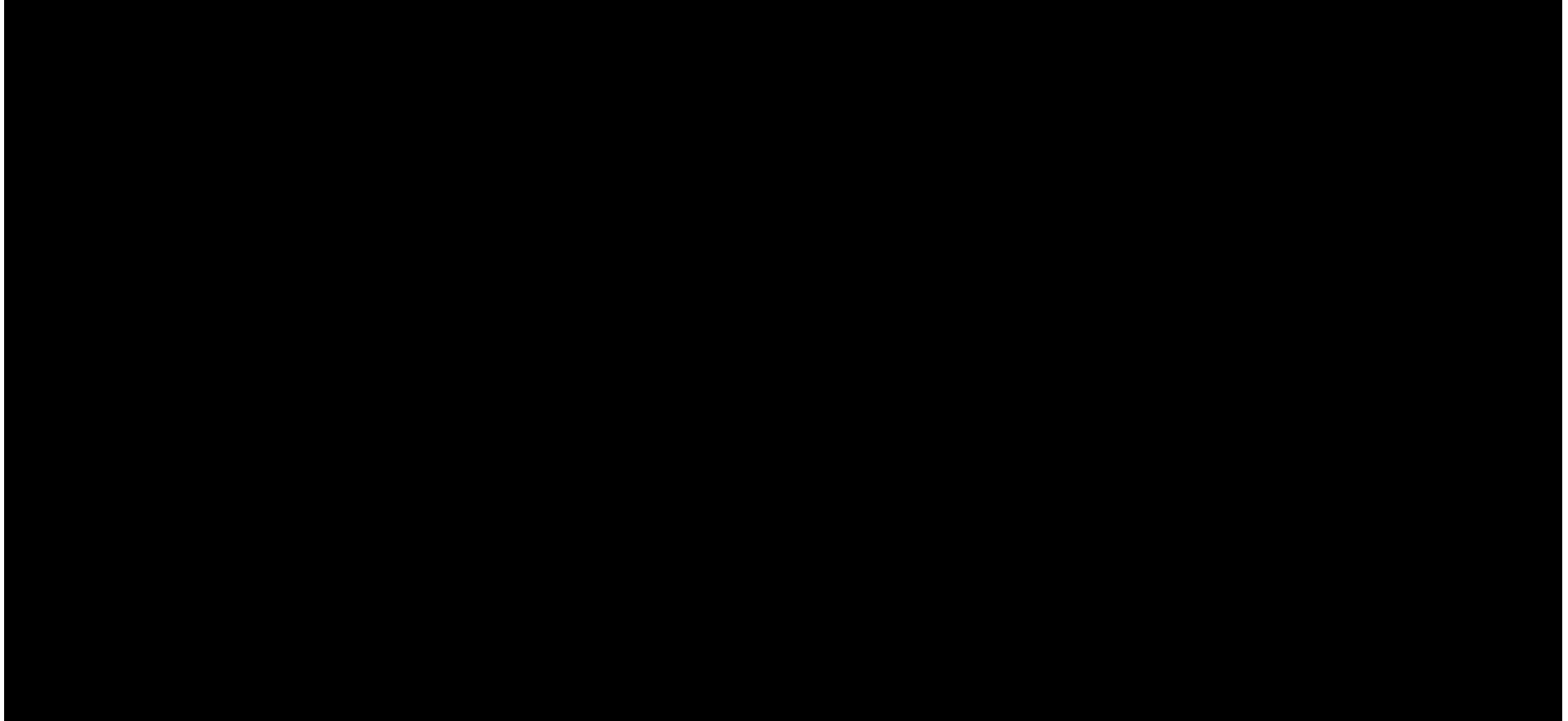
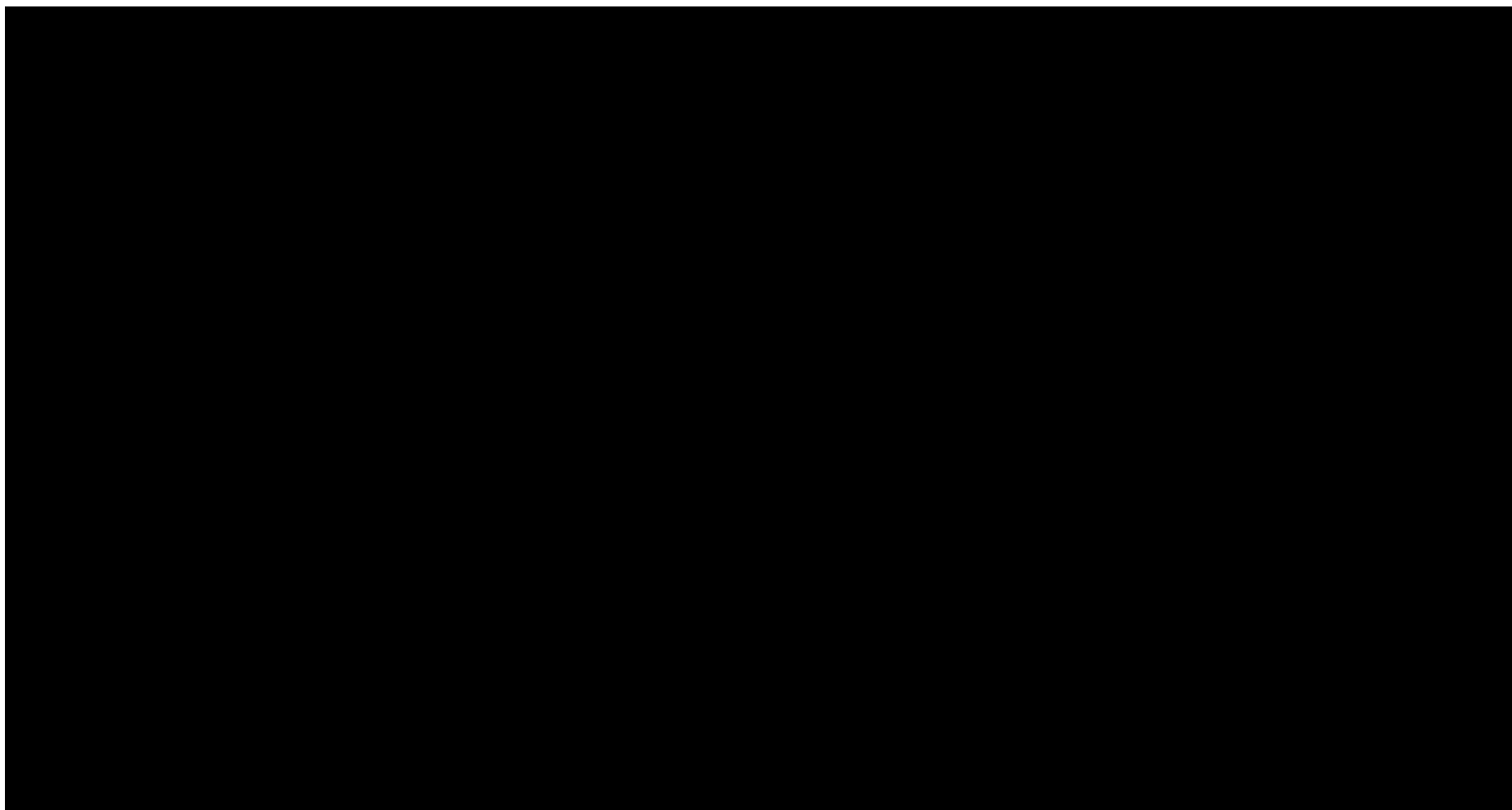
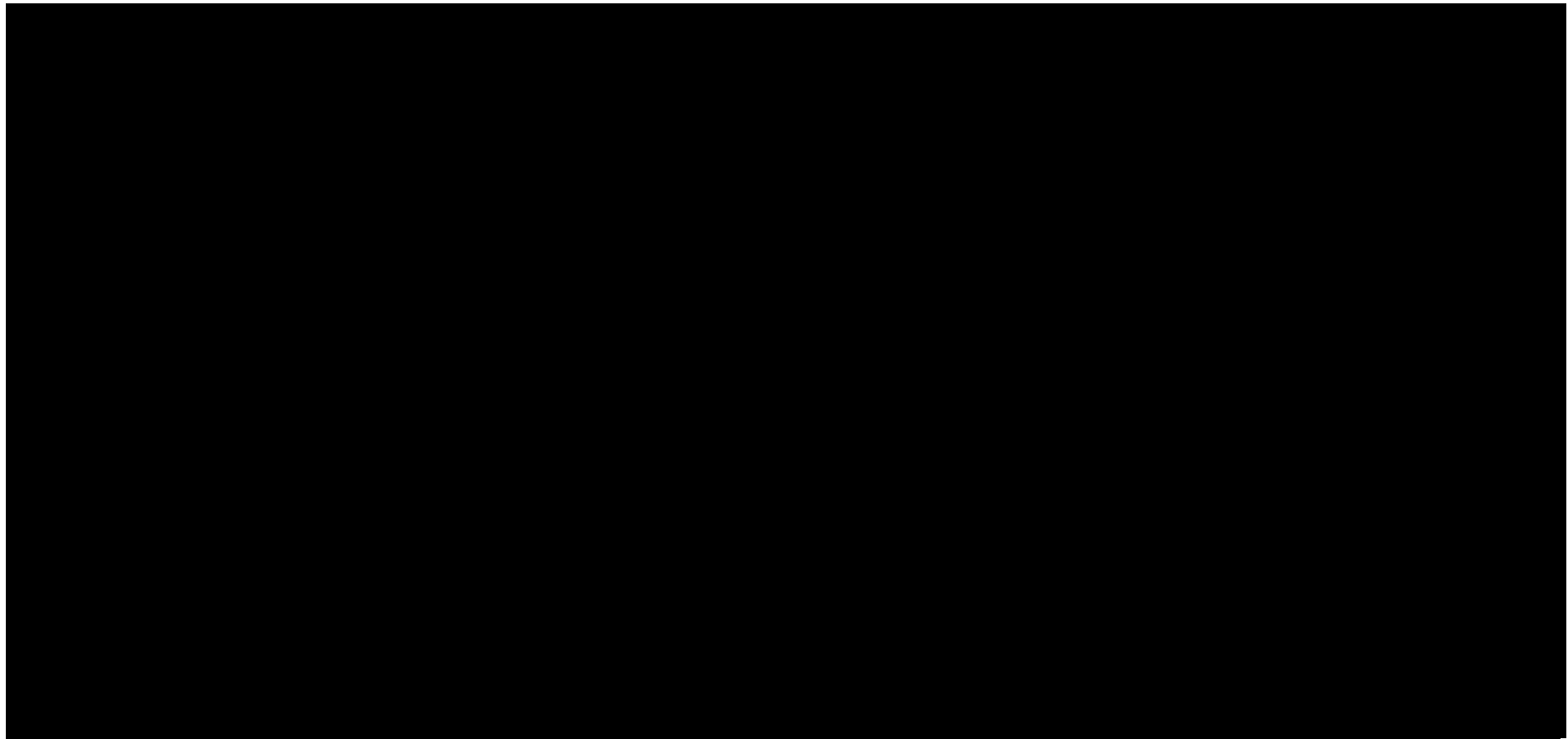


Tabela 45.

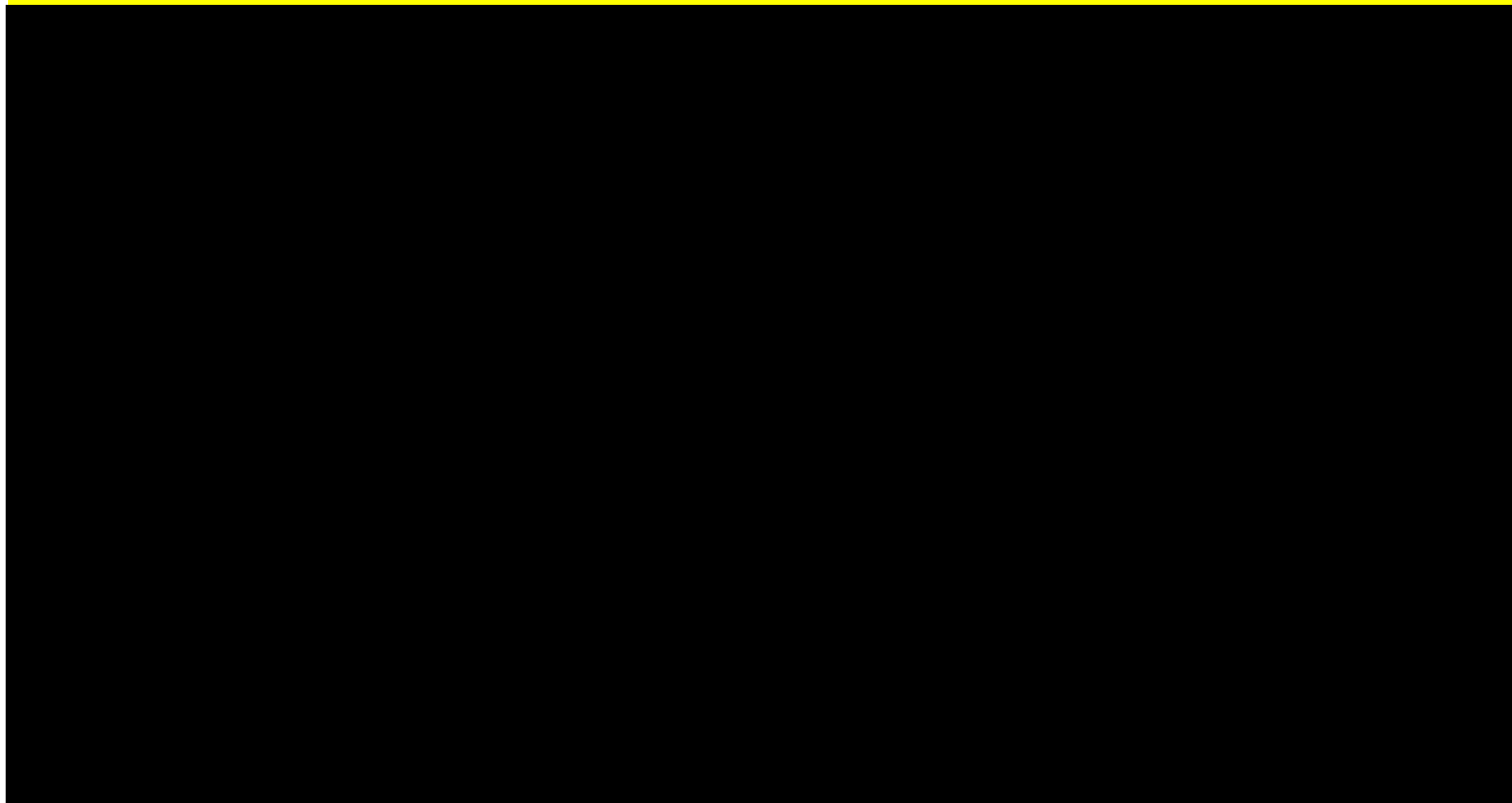


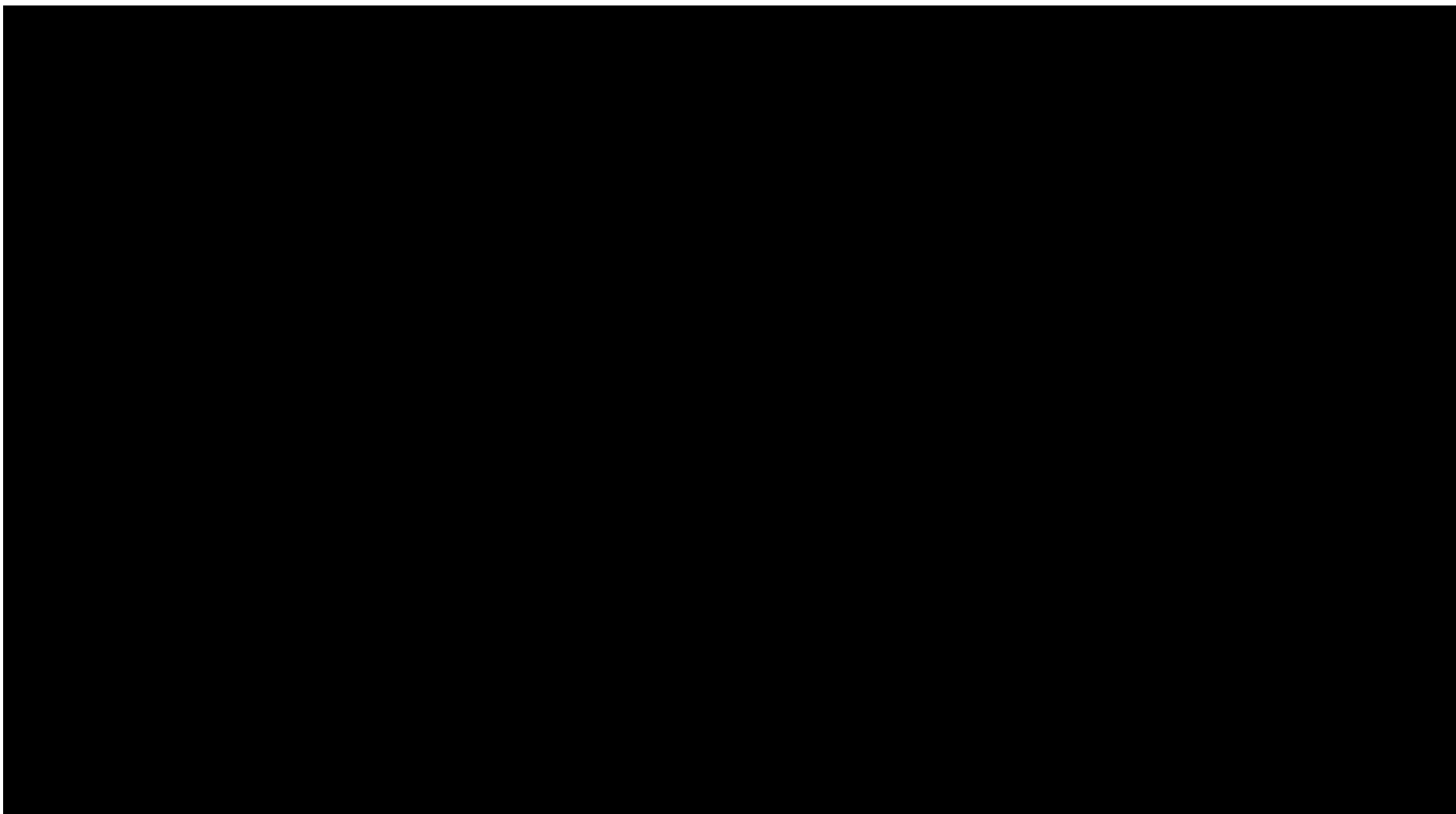


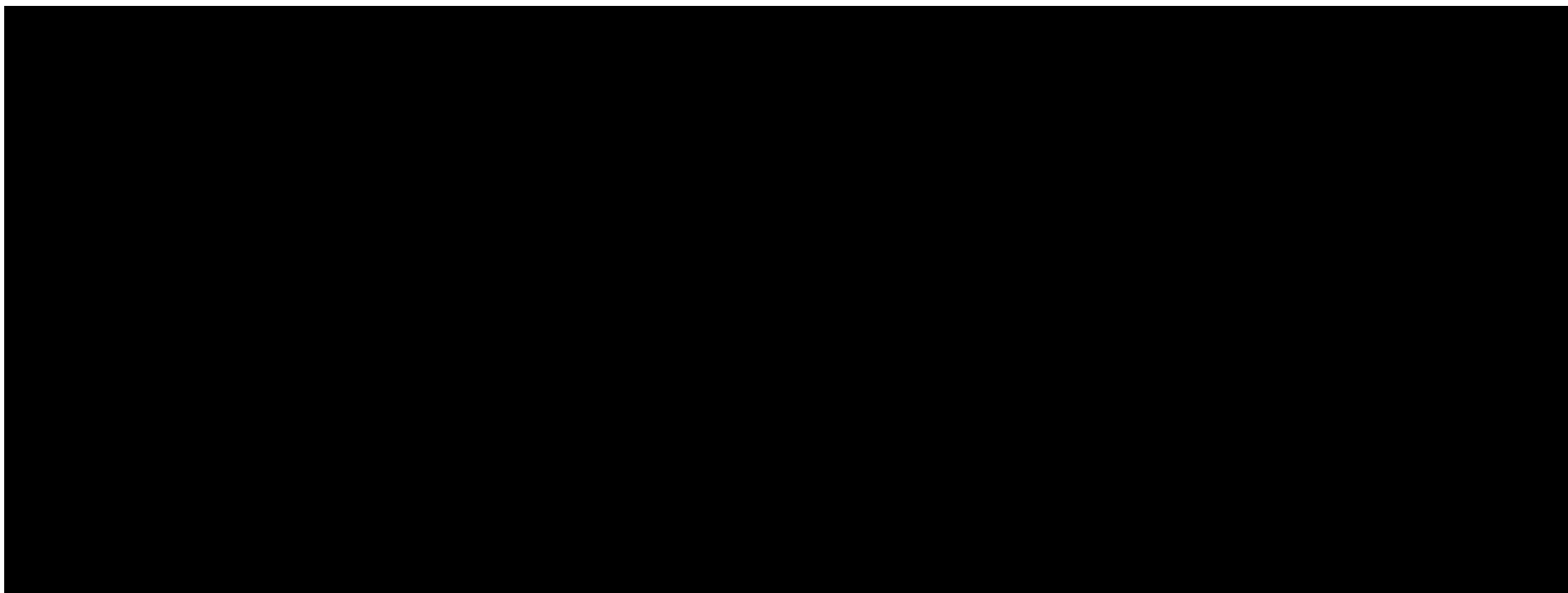


*Dotyczy średniej liczby zużycia świadczeń w miesiącu lub liczby dni hospitalizacji. Dni hospitalizacji w przypadku rozliczenia świadczeń szpitalnych służyły określeniu, czy wycena zawiera się w limicie dni hospitalizacji szacowanych w *Zarządzeniu leczenie szpitalne*, natomiast koszt szacowany był jako iloczyn średniej liczby zużytych świadczeń w miesiącu i wyceny kosztu. W przypadku wyceny hospitalizacji w PL, koszt szacowany był jako iloczyn wyróżnionej liczby dni hospitalizacji łącznie oraz średniej liczby hospitalizacji w miesiącu.

Tabela 46.







*Dotyczy średniej liczby zużycia świadczeń w miesiącu lub liczby dni hospitalizacji. Dni hospitalizacji w przypadku rozliczenia świadczeń szpitalnych służyły określeniu, czy wycena zawiera się w limicie dni hospitalizacji szacowanych w *Zarządzeniu leczenie szpitalne*, natomiast koszt szacowany był jako iloczyn średniej liczby zużytych świadczeń w miesiącu i wyceny kosztu. W przypadku wyceny hospitalizacji w PL, koszt szacowany był jako iloczyn wyróżnionej liczby dni hospitalizacji łącznie oraz średniej liczby hospitalizacji w miesiącu.

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty minimalne oraz maksymalne rozpatrywanych świadczeń (w przypadku możliwości przypisania takiego kosztu). W poniższej tabeli zebrano wycenę świadczeń oraz grup świadczeń, do których możliwe było przypisanie wartości skrajnych.

Tabela 47.

Wartości minimalne oraz maksymalne uwzględnione w szacowaniu kosztów w analizie wrażliwości

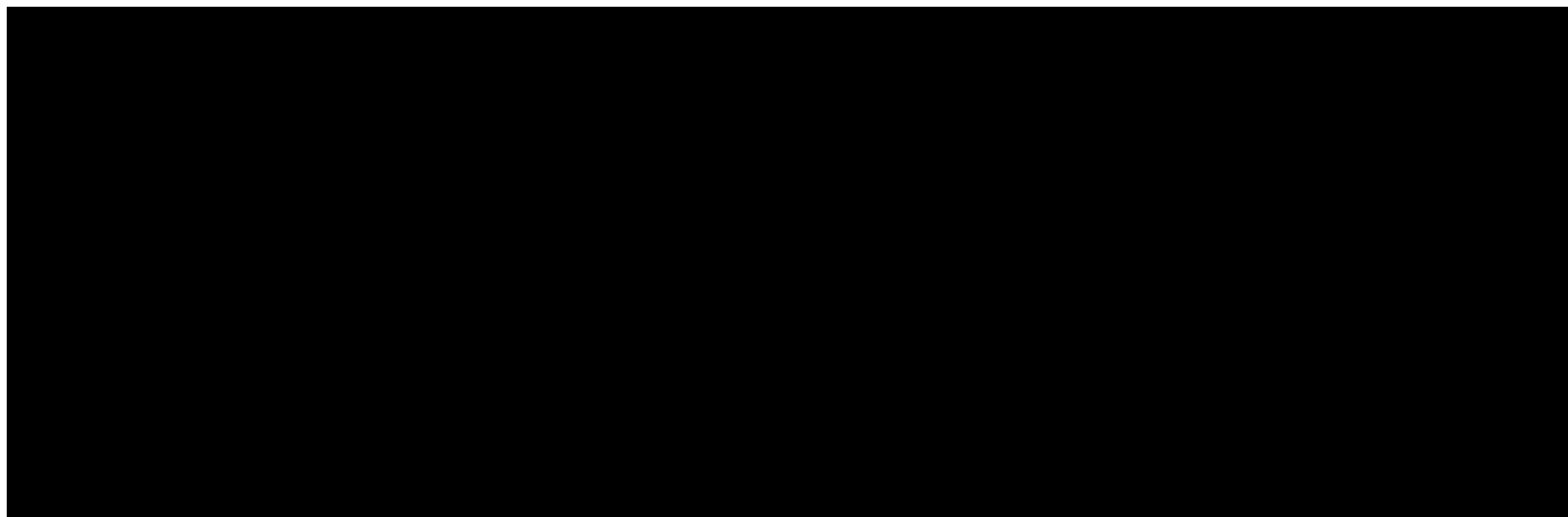
Świadczenie / Grupa świadczeń	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN) – Analiza podstawowa	Dopłata pacjenta	Perspektywa NFZ		Dopłata pacjenta	
			Min	Max	Min	Max
Koszty podania - dzieci	615,95	n/d	540,80	900	n/d	n/d
Koszt podania - dorośli	544,11	n/d	486,72	900	n/d	n/d
Hospitalizacja w PL	505,30	n/d	486,72	540,80	n/d	n/d
A30 - Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni, 5.51.01.0001030 / A86 - Choroby neuronu ruchowego, 5.51.01.0001086	5 836,63	n/d	4 782,00	6 127,00	n/d	n/d
H51 - Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa, 5.51.01.0008051 / H52 - Zabiegi na kręgosłupie z zastosowaniem implantów, 5.51.01.0008052 / H53 - Zabiegi na kręgosłupie bez stosowania implantów, 5.51.01.0008053 / PZH08 - Kompleksowe zabiegi korekcyjne kręgosłupa < 18 r.ż. *	15 645,94	n/d	9 225,00	30 993,00	n/d	n/d
Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla pacjentów wentylowanych mechanicznie / Świadczenia zespołu długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie	183,25	n/d	181,04	185,45	n/d	n/d
Żywnienie pozajelitowe dzieci w warunkach domowych / Żywnienie pozajelitowe dorosłych w warunkach domowych	377,47	n/d	274,74	480,19	n/d	n/d
F04 - Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego, 5.51.01.0006004; F07E - Choroby przełyku > 65 r.ż., 5.51.01.0006109; F07F - Choroby przełyku < 66 r.ż., 5.51.01.0006110	2 315,04	n/d	650,00	3 493,00	n/d	n/d

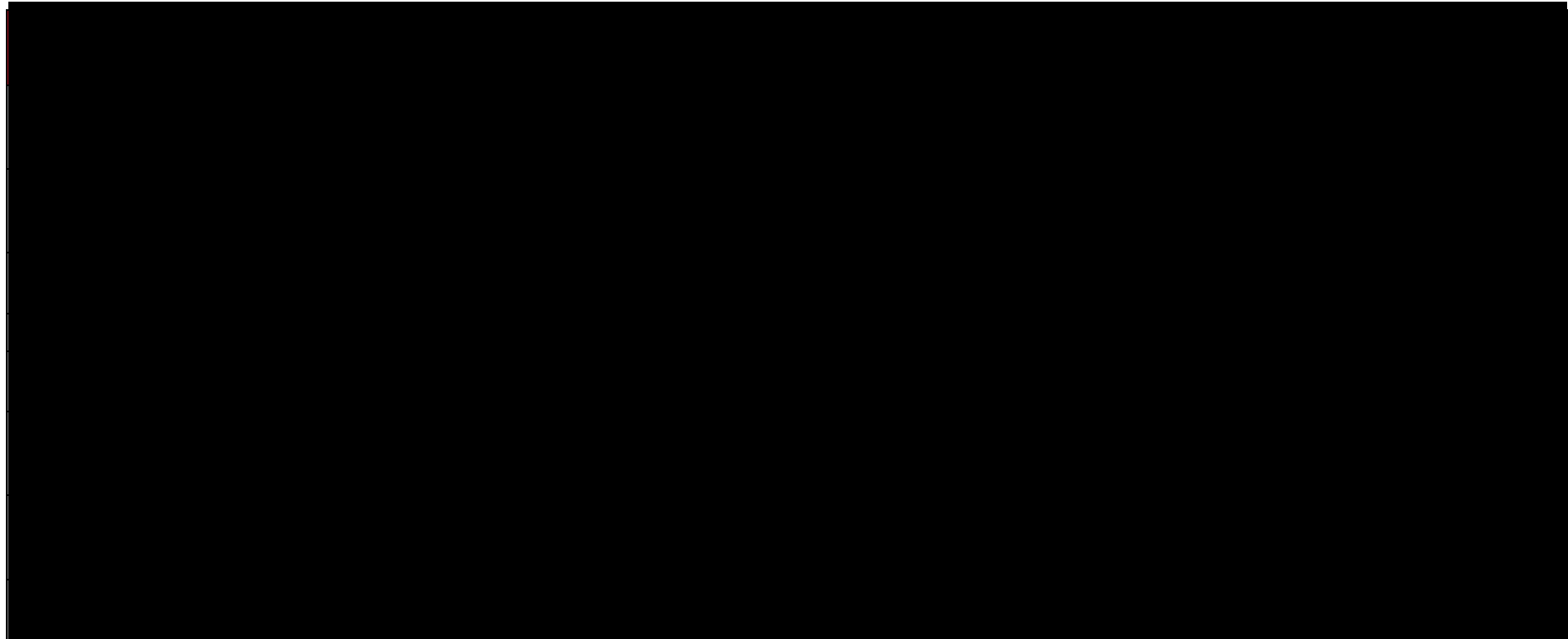
Świadczenie / Grupa świadczeń	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN) – Analiza podstawowa	Dopłata pacjenta	Perspektywa NFZ		Dopłata pacjenta	
			Min	Max	Min	Max
Rehabilitacja dzieci z zaburzeniami wieku rozwojowego w ośrodku/oddziale dziennym (osobodzień) / Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym (osobodzień)	139,95	n/d	115,68	164,22	n/d	n/d
Fizjoterapia domowa: wizyta fizjoterapeutyczna w warunkach domowych / Fizjoterapia domowa: porada lekarska rehabilitacyjna w warunkach domowych	44,61	n/d	44,55	44,67	n/d	n/d
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w szpitalu - kategoria I (osobodzień)	358,19	n/d	329,15	387,24	n/d	n/d
Rehabilitacja neurologiczna zaburzeń funkcji obwodowego układu nerwowego i dystrofie mięśniowej w zakładzie leczniczym - kategoria II (osobodzień)	203,30	n/d	174,26	232,34	n/d	n/d
Orteza - dzieci	33,73	0,00	8,33	108,33	0,00	0,00
Orteza - dorośli	31,55	2,55	7,50	108,33	0,83	6,94
Wózek inwalidzki - dzieci	69,63	0,00	16,67	180,56	n/d	n/d
Wózek inwalidzki - dorośli	57,50	0,00	10,83	145,83	n/d	n/d
Balkonik (dzieci)	10,16	0,00	3,65	16,67	0,00	0,00
Balkonik (dorośli)	3,65	1,56	3,65	3,65	1,56	1,56
Kule - dzieci / dorośli	1,36	0,58	0,58	2,72	0,25	1,17
Gorset - dzieci	143,06	0,00	19,44	272,50	0,00	0,00
Gorset - dorośli	142,08	1,94	17,50	272,50	1,94	1,94

Świadczenie / Grupa świadczeń	Koszt świadczenia / jednostki NFZ (PLN) – Analiza podstawowa	Dopłata pacjenta	Perspektywa NFZ		Dopłata pacjenta	
			Min	Max	Min	Max
Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	484,46	n/d	420,67	548,25	n/d	n/d

W poniższej tabeli zebrano koszty oszacowane z wykorzystaniem danych dotyczących zużycia zasobów oraz wyceny przedstawionej w powyższych rozdziałach. Koszty przedstawiono w rozdziale na kategorie wyodrębnione w ramach struktury modelowania globalnego.

Tabela 48.
Oszacowane koszty dla stanów przyporządkowane w modelu, Typ 1



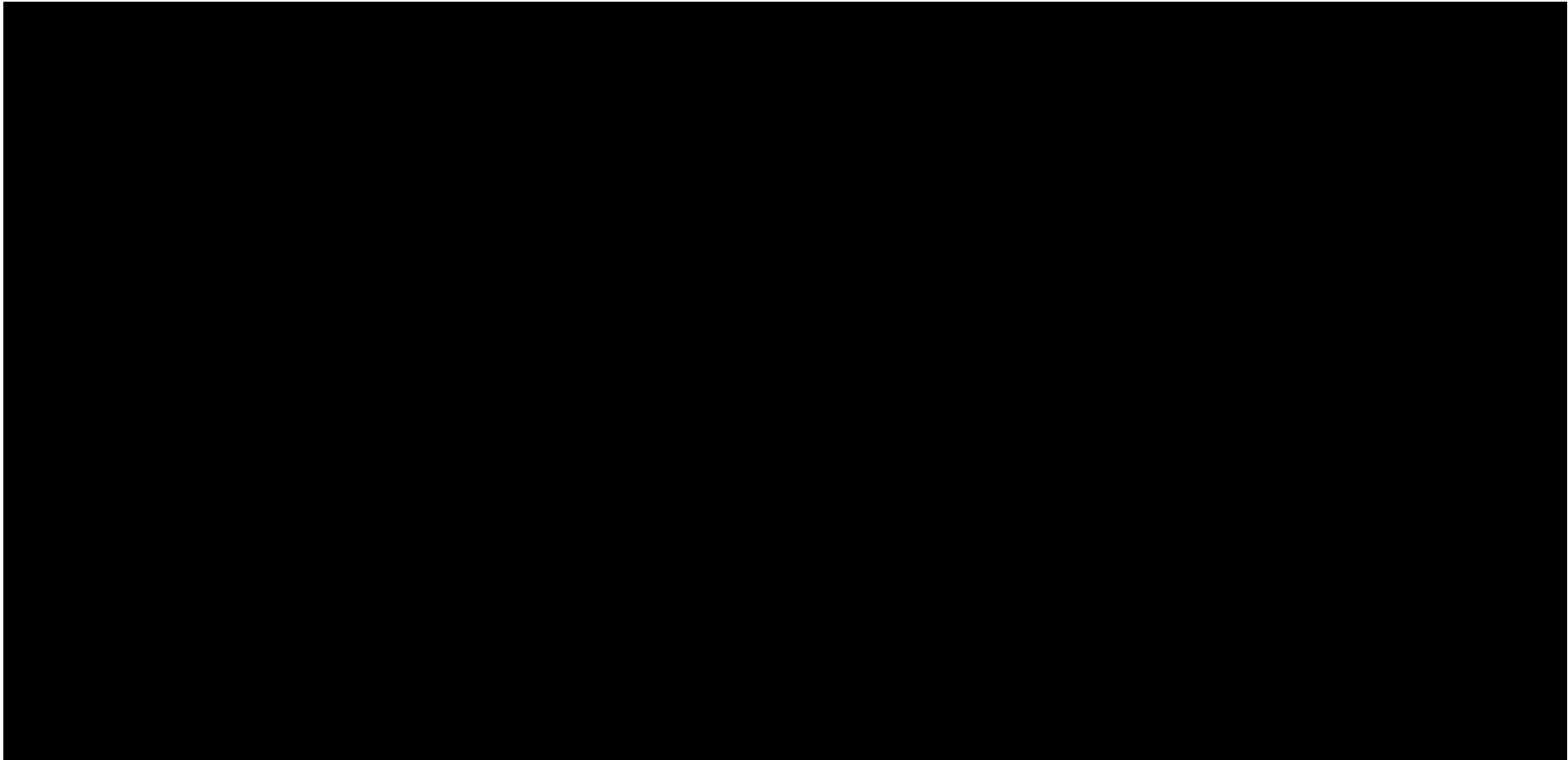


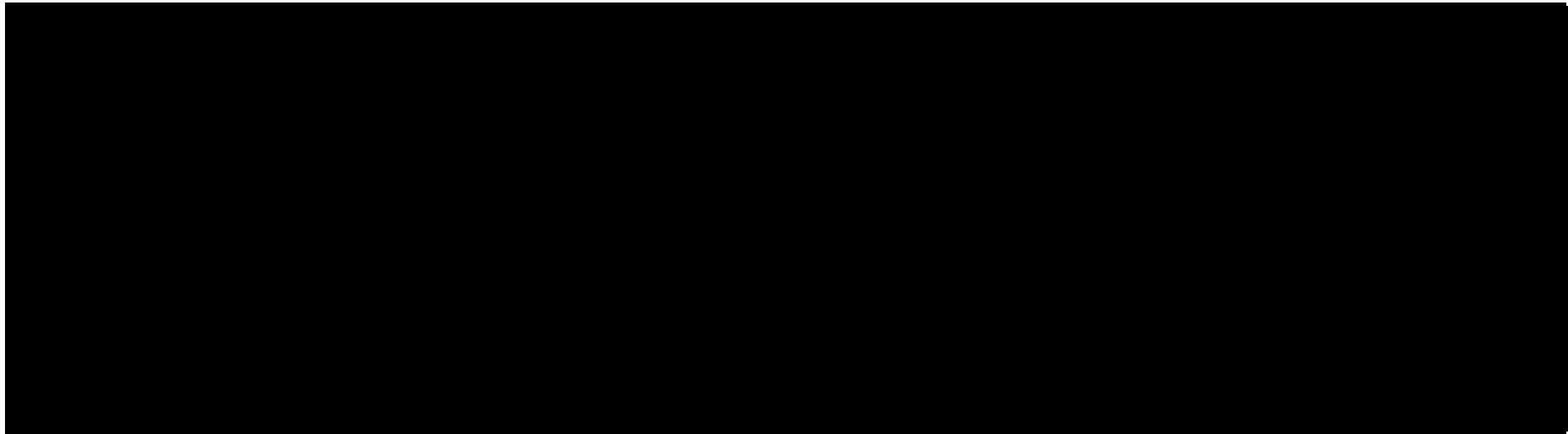
* Do kategorii kosztowej wliczono grupy świadczeń: Hospitalizacja nagła (wskazania oddechowe), Hospitalizacja nagła (inne wskazania), Hospitalizacje planowe z innych powodów niż podanie leków - Program lekowy, Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym / Rehabilitacja neurologiczna – Kategoria I / Rehabilitacja neurologiczna – Kategoria II

** Do kategorii kosztowej wliczono grupy świadczeń: Porada neurologiczna, Porada pulmonologiczna, Fizjoterapia domowa, Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych, Zespół długoterminowej opieki domowej, Zespół długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie

*** Do kategorii kosztowej wliczono grupy wyrobów medycznych: Wózek inwalidzki – dzieci /dorośli, Ortezy – dzieci / dorośli, Pionizator

Tabela 49.
Oszacowane koszty dla stanów przyporządkowane w modelu, Typ 2/3





* Do kategorii kosztowej wliczono grupy świadczeń: Hospitalizacja nagła (wskazania oddechowe), Hospitalizacja nagła (inne wskazania), Hospitalizacje planowe z innych powodów niż podanie leków - Program lekowy, Rehabilitacja ogólnoustrojowa w ośrodku/oddziale dziennym / Rehabilitacja neurologiczna – Kategoria I / Rehabilitacja neurologiczna – Kategoria II

** Do kategorii kosztowej wliczono grupy świadczeń: Porada neurologiczna, Porada pulmonologiczna, Fizjoterapia domowa, Żywnienie dojelitowe w warunkach domowych, Zespół długoterminowej opieki domowej, Zespół długoterminowej opieki domowej dla dzieci wentylowanych mechanicznie

*** Do kategorii kosztowej wliczono grupy wyrobów medycznych: Wózek inwalidzki – dzieci /dorośli, Ortezy – dzieci / dorośli, Kule – dzieci / dorośli, Balkonik / rolator

6.11. Podsumowanie kosztów różniących

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższych tabelach, w rozróżnieniu na typy modelowania. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny i informacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić. Różniący koszt porównywanych technologii medycznych, różniący koszt podania leków oraz całkowity koszt różniący zostały przedstawione jako uśredniona wartość na cykl, biorąc pod uwagę koszty z całego horyzontu czasowego analizy.

Tabela 50.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla przedobjawowego rozpoznania SMA

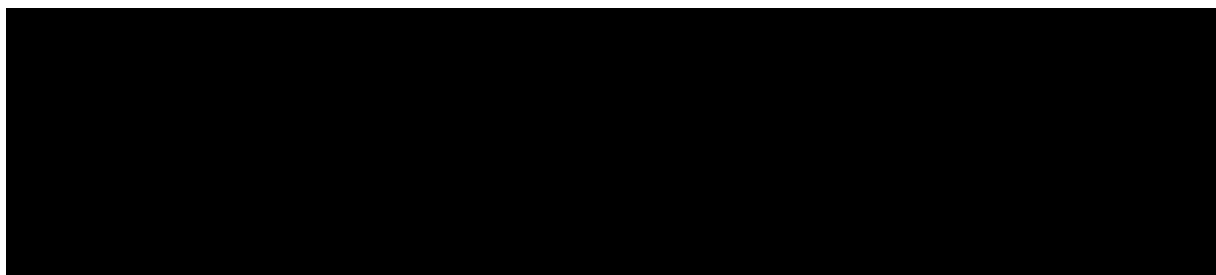


Tabela 51.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla przedobjawowego rozpoznania SMA

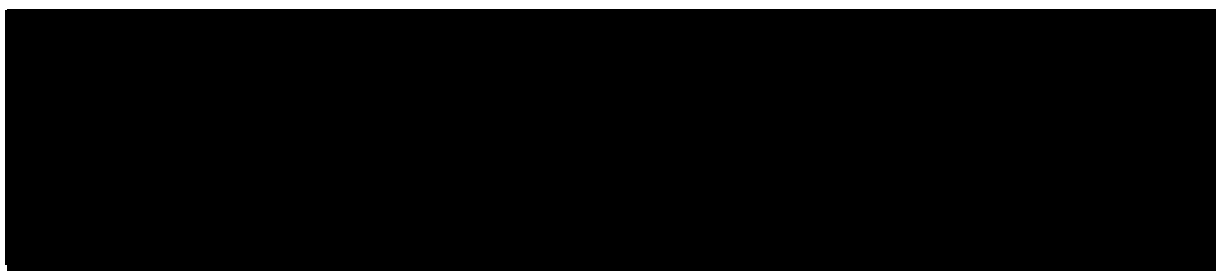


Tabela 52.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla SMA typu 1

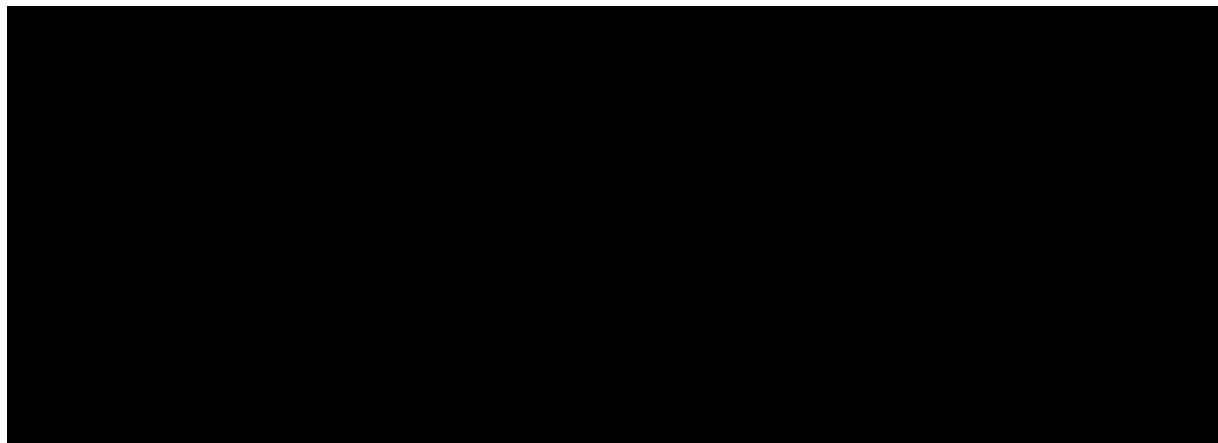


Tabela 53.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla SMA typu 1

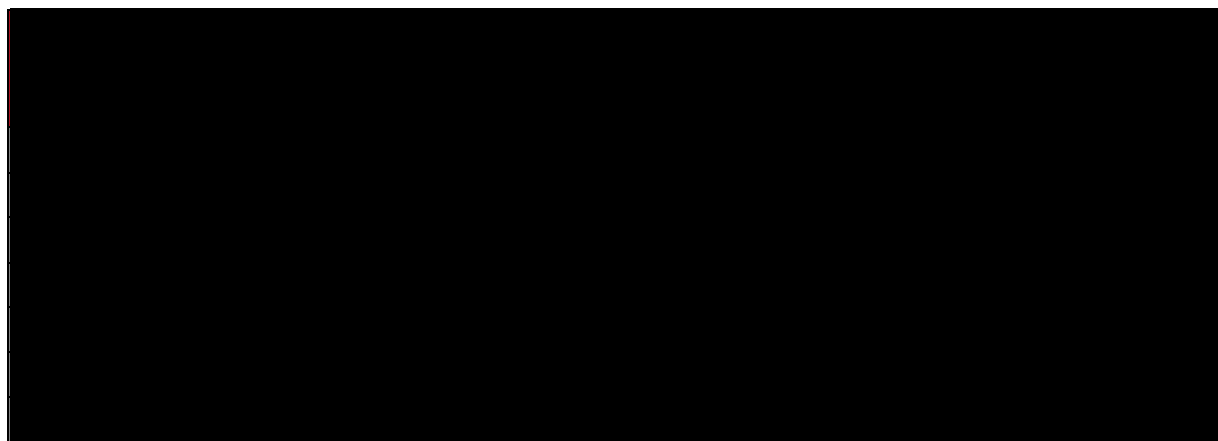


Tabela 54.

Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla SMA typu 2/3

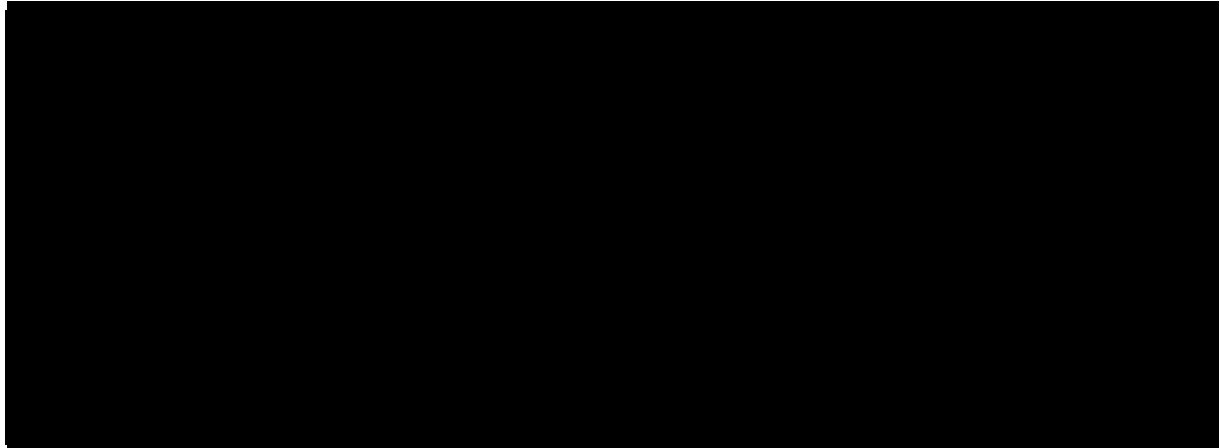
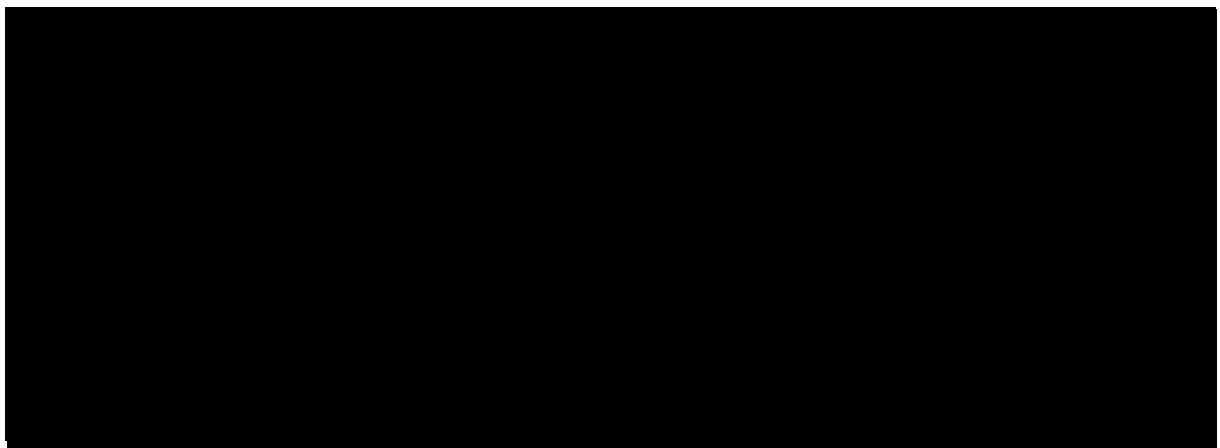


Tabela 55.

Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla SMA typu 2/3



7. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 56.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA				
Charakterystyka wejściowa				

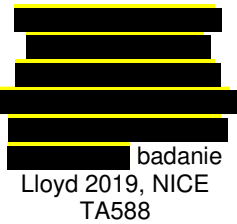
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)				
Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	Tabela 19.	n/d	n/d	
Parametry dotyczące jakości życia chorych				
Użyteczności stanów zdrowia	Lloyd 2019	n/d	n/d	Badanie <i>Lloyd 2019</i>
Parametry kosztowe				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt za opakowanie OA (PLN)	6 866 640,00	n/d	Koszt pojedynczej dawki onasemnogenu abeparwówek	<i>Dane refundacyjne NFZ, Sprawozdania NFZ</i>
Koszt podania NUS (dzieci)	555,31	546,03	Alternatywny koszt z uwagi na różne sposoby rozliczenia świadczeń podania leku	<i>Zarządzenie programy lekowe, Sprawozdania NFZ</i>
		569,01		
Koszt podania NUS (dorośli)	553,12	532,51		
		569,01		
Koszt podania OA (PLN)	540,80	486,72	Analiza podstawowa: Koszt zgodny z wyceną świadczenia "hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci" Wariant alter: Koszt zgodny z wyceną świadczenia "hospitalizacja związana z wykonaniem programu" lub "hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu"	<i>Zarządzenie programy lekowe</i>
Inne parametry				
Stopa dyskonta kosztów	5%	0%	Alternatywny sposób dyskontowania	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	n/d	n/d	<i>Wytyczne AOTMiT</i>
Horyzont czasowy (lata)	6	4	Rozdział 5.4.	<i>Założenie</i>
		18		
		30		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Uwzględnienie strat leku Evrysd [®] w leczeniu noworodków	NIE	TAK	Zgodnie z <i>ChPL Evrysd[®]</i> zawartość butelki z 60 mg rysdyplamu należy zużyć w ciągu 64 dni po sporządzeniu leku. Biorąc pod uwagę schemat dawkowania uzależniony od masy ciała, w pierwszych miesiącach życia chorego objętość butelki może być zbyt duża, by wykorzystać całą jej zawartość w leczeniu SMA w ciągu 64 dni (w przybliżeniu 2 miesięcy). Analiza podstawowa: Brak uwzględnienia strat ze względu na fakt, że straty te dotyczyć mogą części chorych, tylko w początkowej fazie leczenia i potencjalnie znikomy wpływ na wynik. Scenariusz alter: Uwzględnienie strat poprzez przyjęcie minimalnego zużycia rysdyplamu na poziomie 30 mg w skali miesiąca w formule, na podstawie której wyznacza się koszt leku (30 mg na miesiąc pozwala uwzględnić ewentualne straty leku z butelki zawierającej 60 mg RYS, które powinny być zużyte w ciągu 2 miesięcy).	<i>ChPL Evrysd[®]</i>
Parametry modelu SMA typu 1				
Charakterystyka wejściowa				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)				
Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	Tabela 7. - Tabela 8.	Tabela 9. - Tabela 10.	W analizie scenariuszy testowano porównanie między technologią wnioskowaną a komparatorami za pomocą zestawienia danych	
		Wartości skrajne dla analizy podstawowej	95% przedział ufności dla parametrów	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry dotyczące jakości życia chorych				
Użyteczności stanów zdrowia		Na podstawie badania Lloyd 2019	Alternatywny zestaw użyteczności	 badanie Lloyd 2019, NICE TA588
		Na podstawie opinii ekspertów w procesie NICE TA588		
		Wartości skrajne dla analizy podstawowej	95% przedział ufności dla parametrów	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Uwzględnienie jakości życia dla opiekunów	Brak uwzględnienia w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Uwzględnienie jakości życia opiekunów w perspektywie społecznej			Założenie
Parametry kosztowe				
Koszt podania NUS (dzieci)	555,31	546,03 569,01	Alternatywny koszt z uwagi na różne sposoby rozliczenia świadczeń podania leku	Zarządzenie programy lekowej, Sprawozdania NFZ
Koszt podania NUS (dorośli)	553,12	532,51 569,01		
Koszty świadczeń związanych z hospitalizacją	Tabela 34. - Tabela 43.	Tabela 47.	Alternatywne wyceny świadczeń kosztowych	Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach
Koszty świadczeń związanych z fizjoterapią, rehabilitacją i żywieniem				
Koszty świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszty wyrobów medycznych				
Koszt leczenia paliatywnego				
Inne parametry				
Dyskonto kosztów i efektów	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów	0% dla kosztów, 0% dla efektów	Alternatywny sposób dyskontowania	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)			Alternatywne długości horyzontu	Wytyczne AOTMiT
Parametry modelu SMA typu 2/3				
Charakterystyka wejściowa				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kosztowe				
Tożsame z tymi dla modelu SMA typu 1				
Parametry dotyczące jakości życia				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Uwzględnienie jakości życia dla opiekunów	Brak uwzględnienia w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej. Uwzględnienie jakości życia opiekunów w perspektywie społecznej			Założenie
Inne parametry				
Dyskonto kosztów i efektów	5% dla kosztów, 3,5% dla efektów	0% dla kosztów, 0% dla efektów	Alternatywny sposób dyskontowania	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)			Alternatywne długości horyzontu	Wytyczne AOTMiT

8. Wyniki analizy

8.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w perspektywie społecznej w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 57.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy płatnika publicznego z RSS

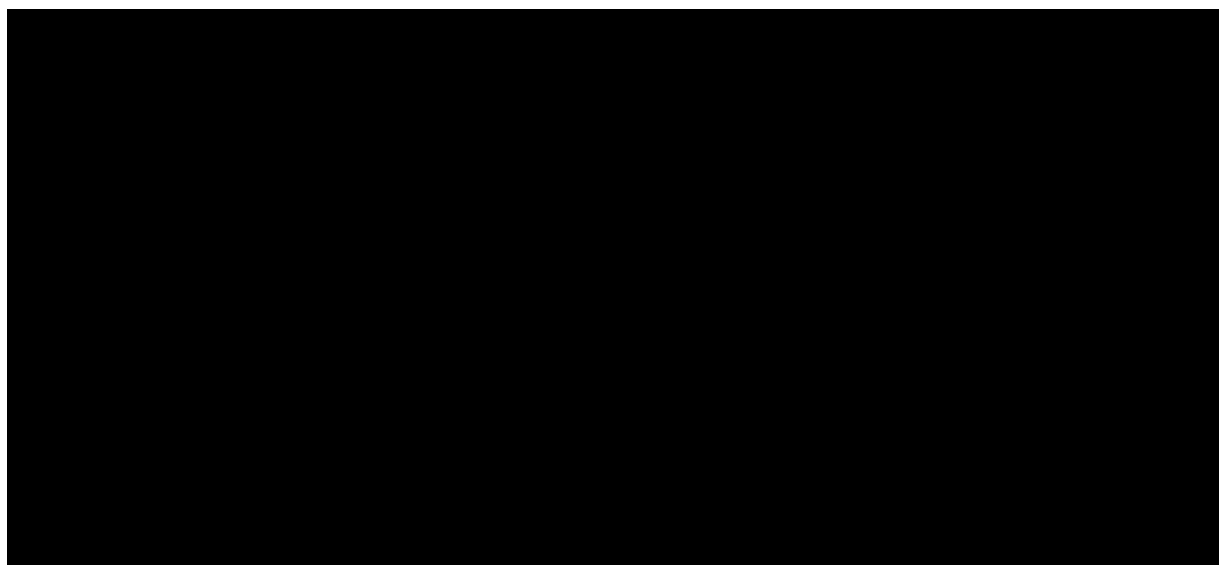
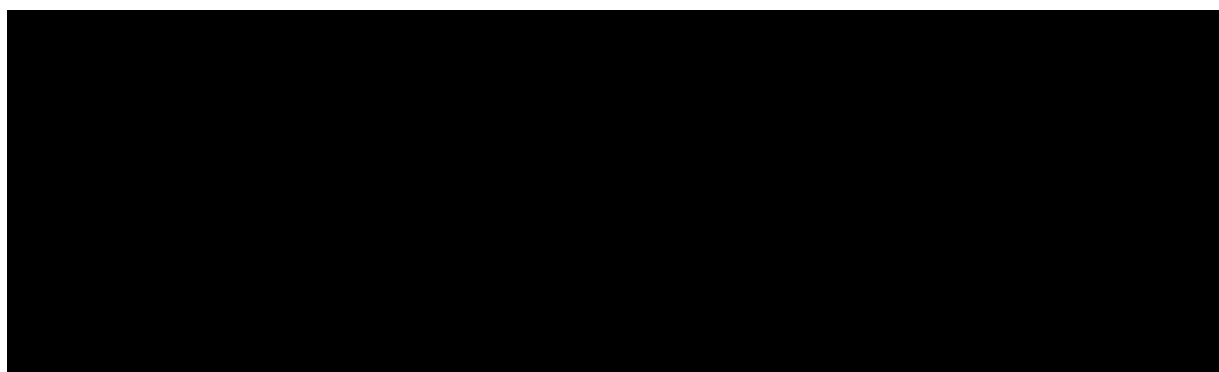


Tabela 58.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy wspólnej z RSS



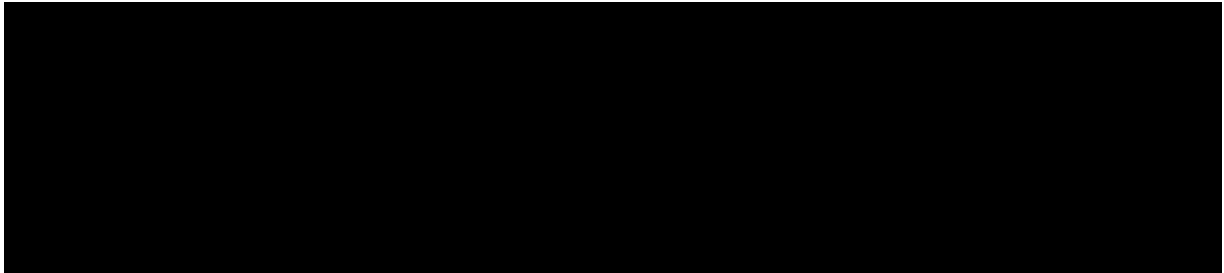


Tabela 59.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy społecznej z RSS

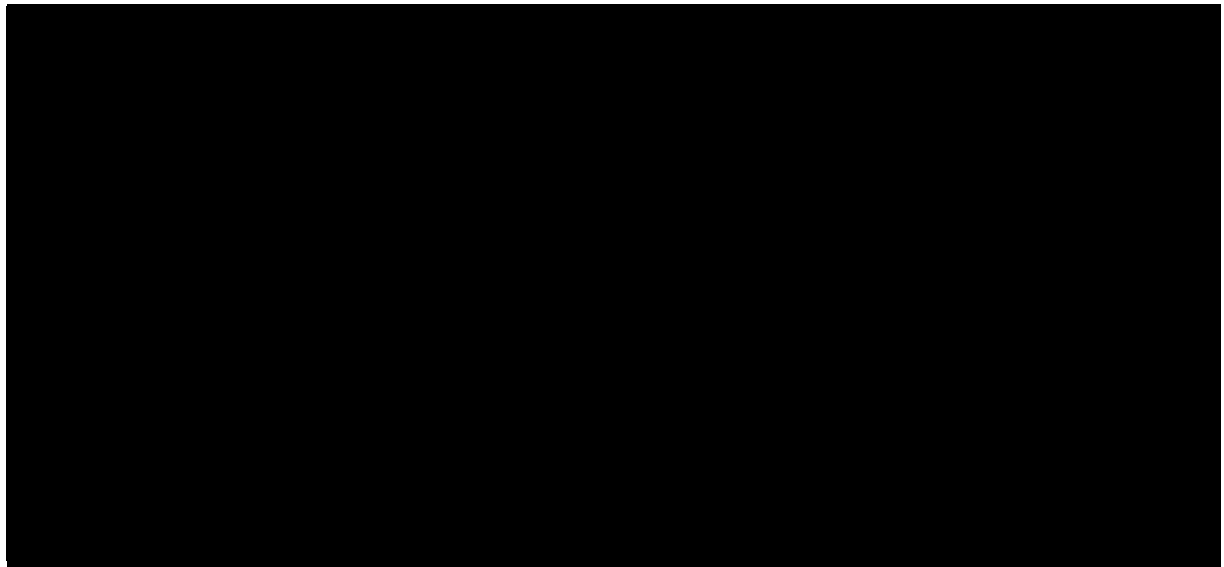


Tabela 60.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy płatnika publicznego bez RSS

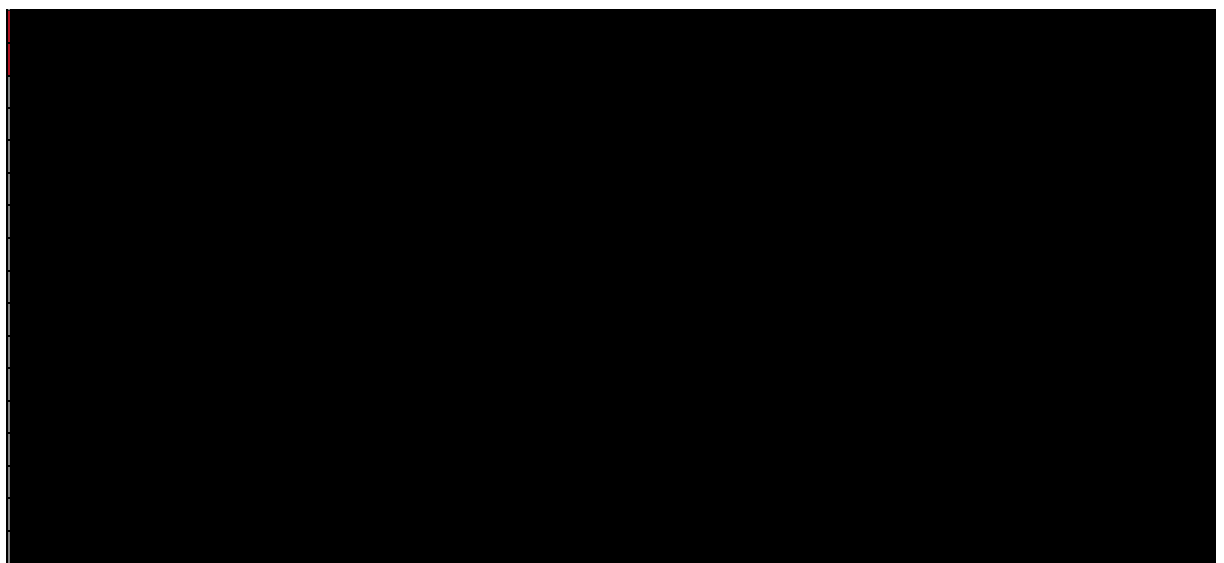


Tabela 61.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy wspólnej bez RSS

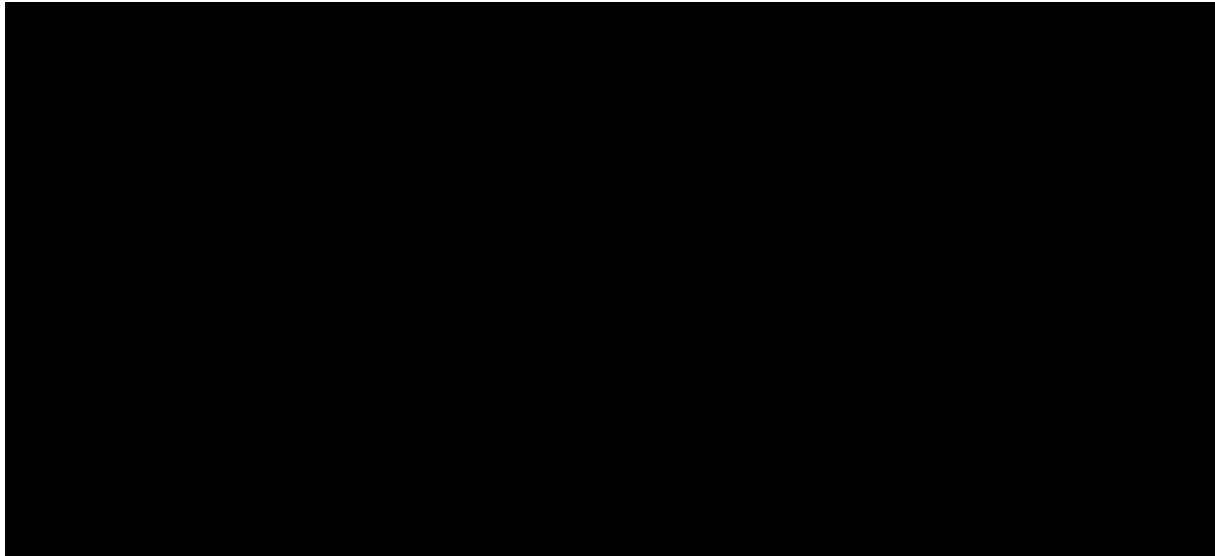


Tabela 62.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy społecznej bez RSS

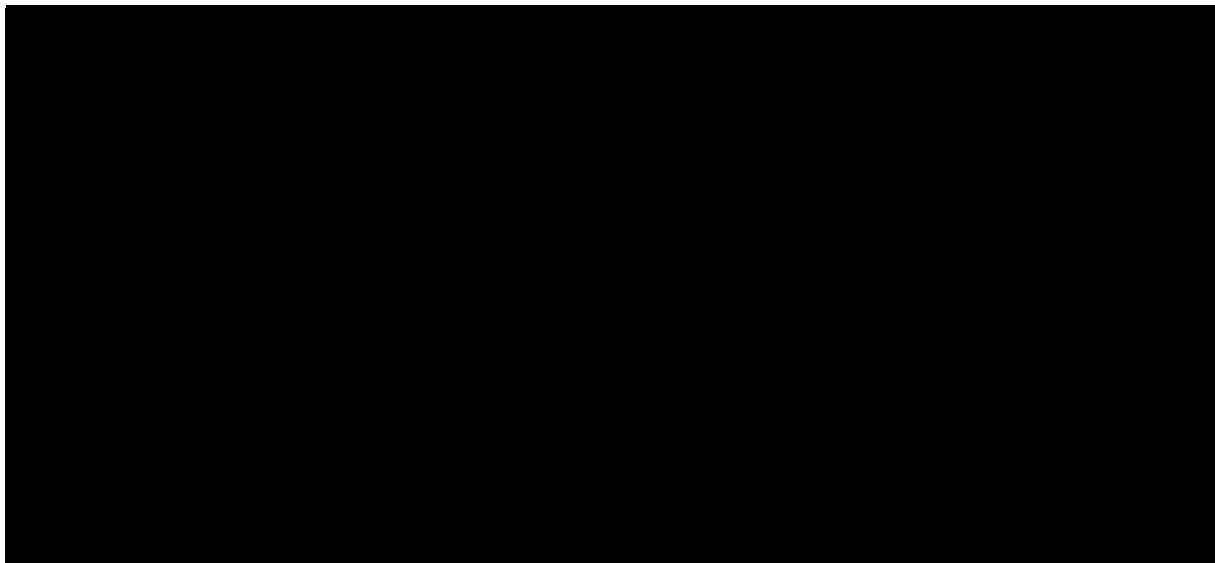
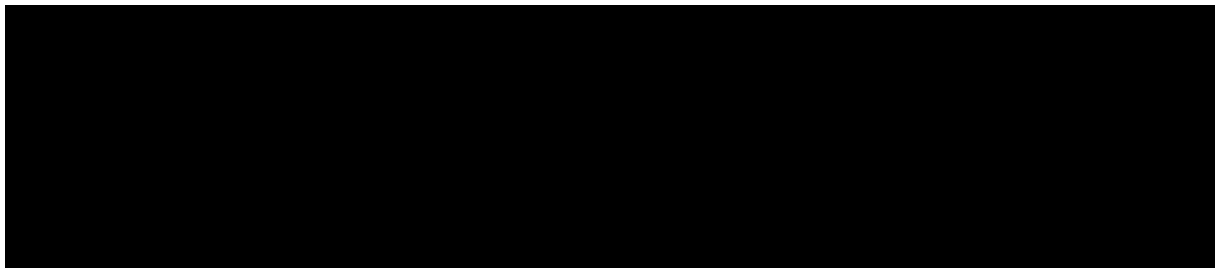


Tabela 63.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy płatnika publicznego z RSS



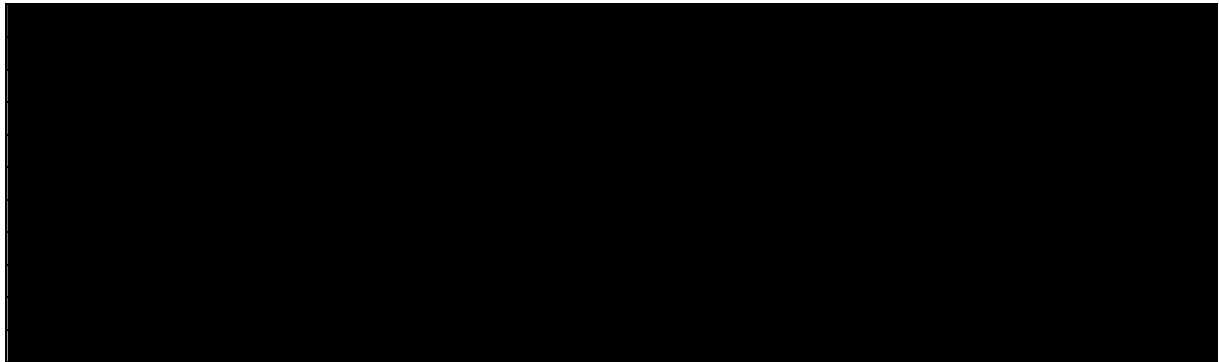


Tabela 64.
Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy wspólnej z RSS

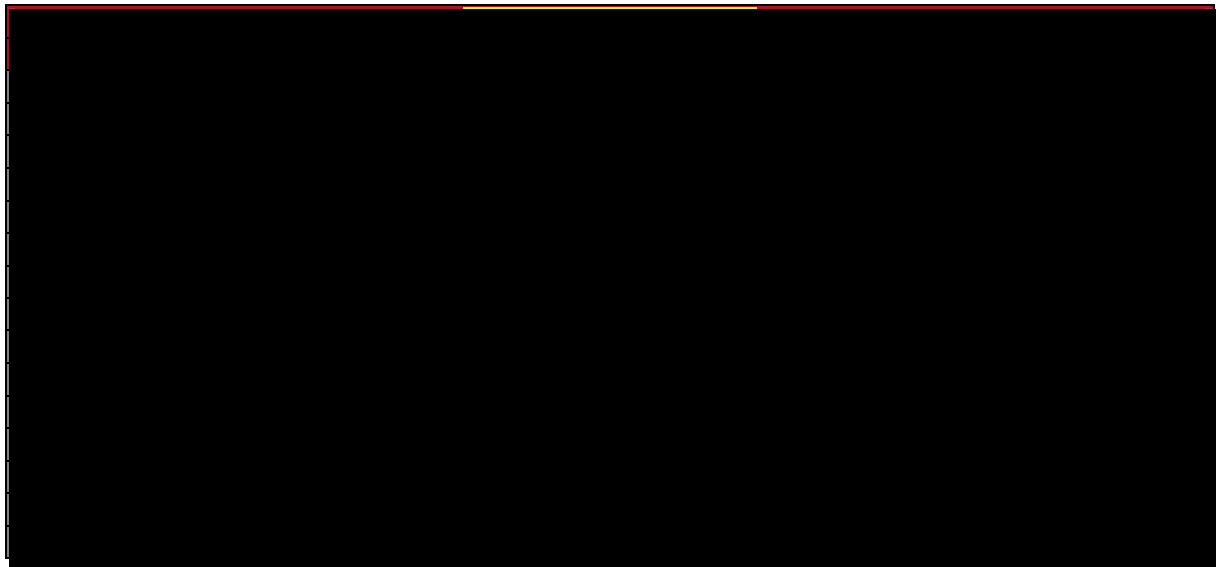


Tabela 65.
Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy społecznej z RSS

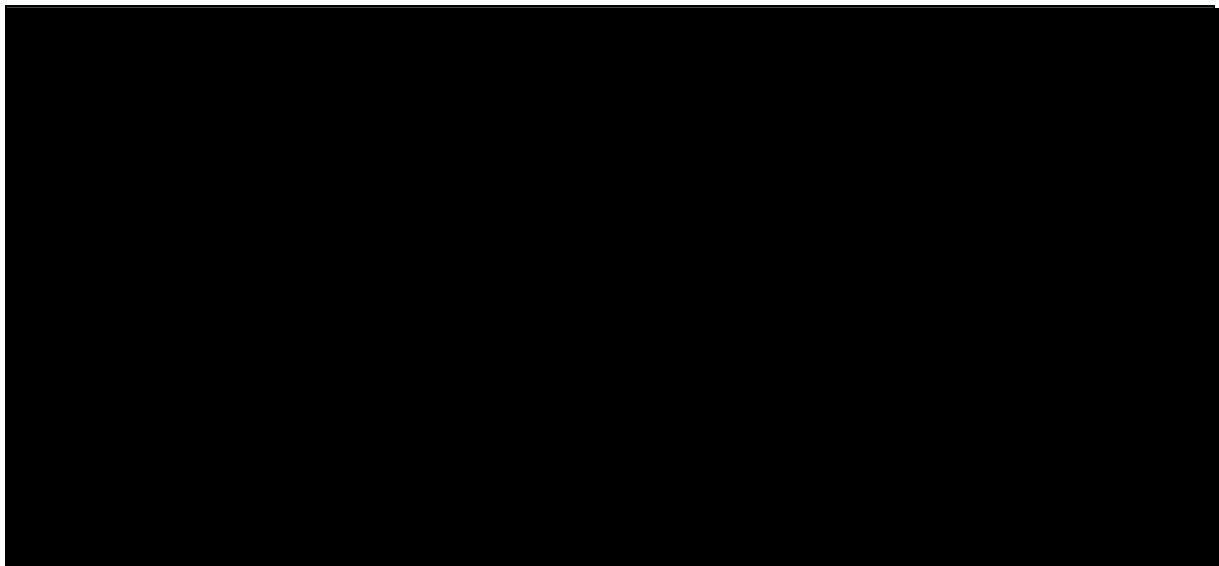


Tabela 66.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy płatnika publicznego bez RSS

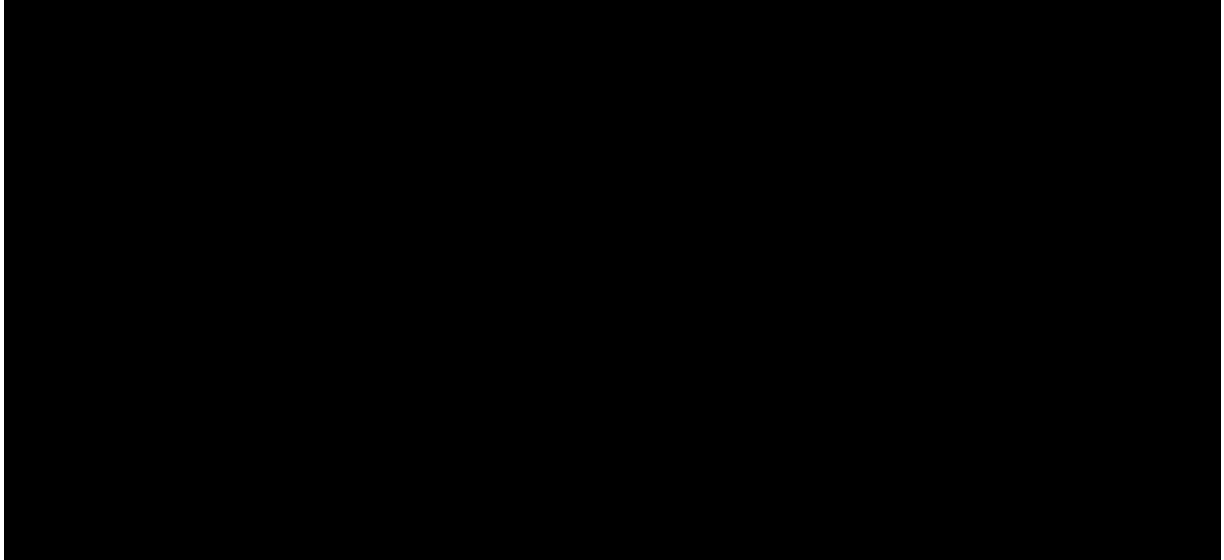


Tabela 67.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy wspólnej bez RSS

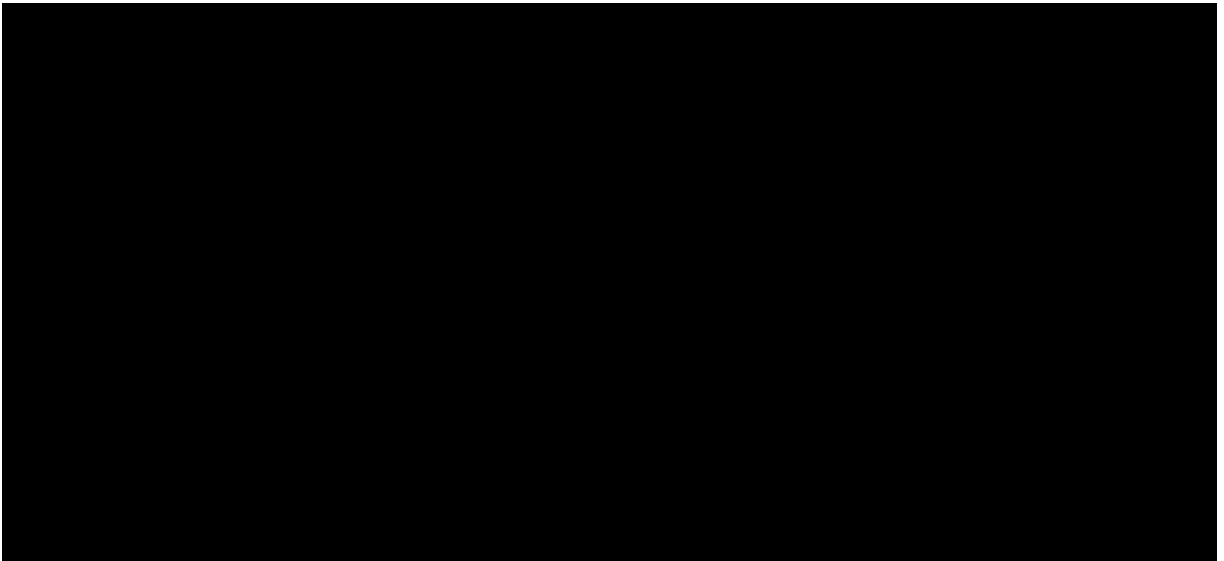
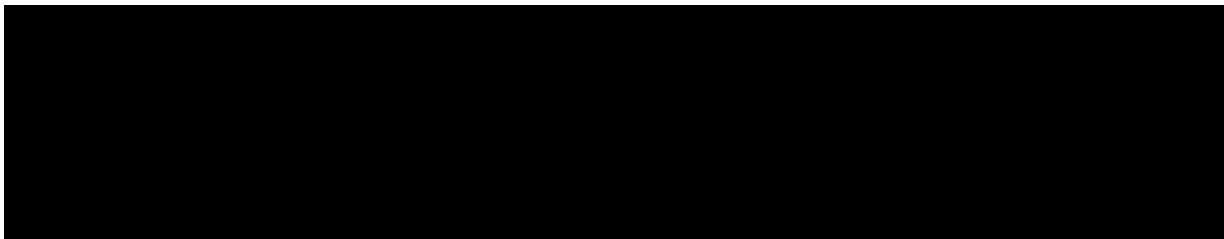
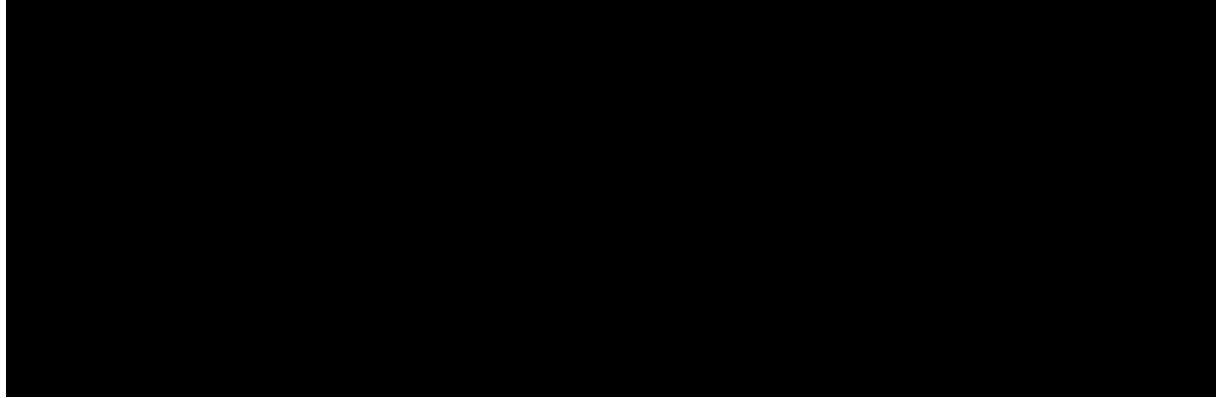


Tabela 68.

Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy społecznej bez RSS





8.2. Analiza minimalizacji kosztów

Podstawowymi wynikami analizy minimalizacji kosztów są inkrementalny koszt całkowity oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki analizy w populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA przedstawiono w uwzględnianym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, która jest tożsama z wynikami z perspektywy wspólnej. Dodatkowo wyniki przedstawiono z uwzględnieniem lub nie instrumentów dzielenia ryzyka.

Tabela 69.
Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej

8.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR).

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 70.

Wyniki analizy CUR – przedobjawowe rozpoznanie SMA

Tabela 71.

Wyniki analizy CUR – Typ 1 SMA

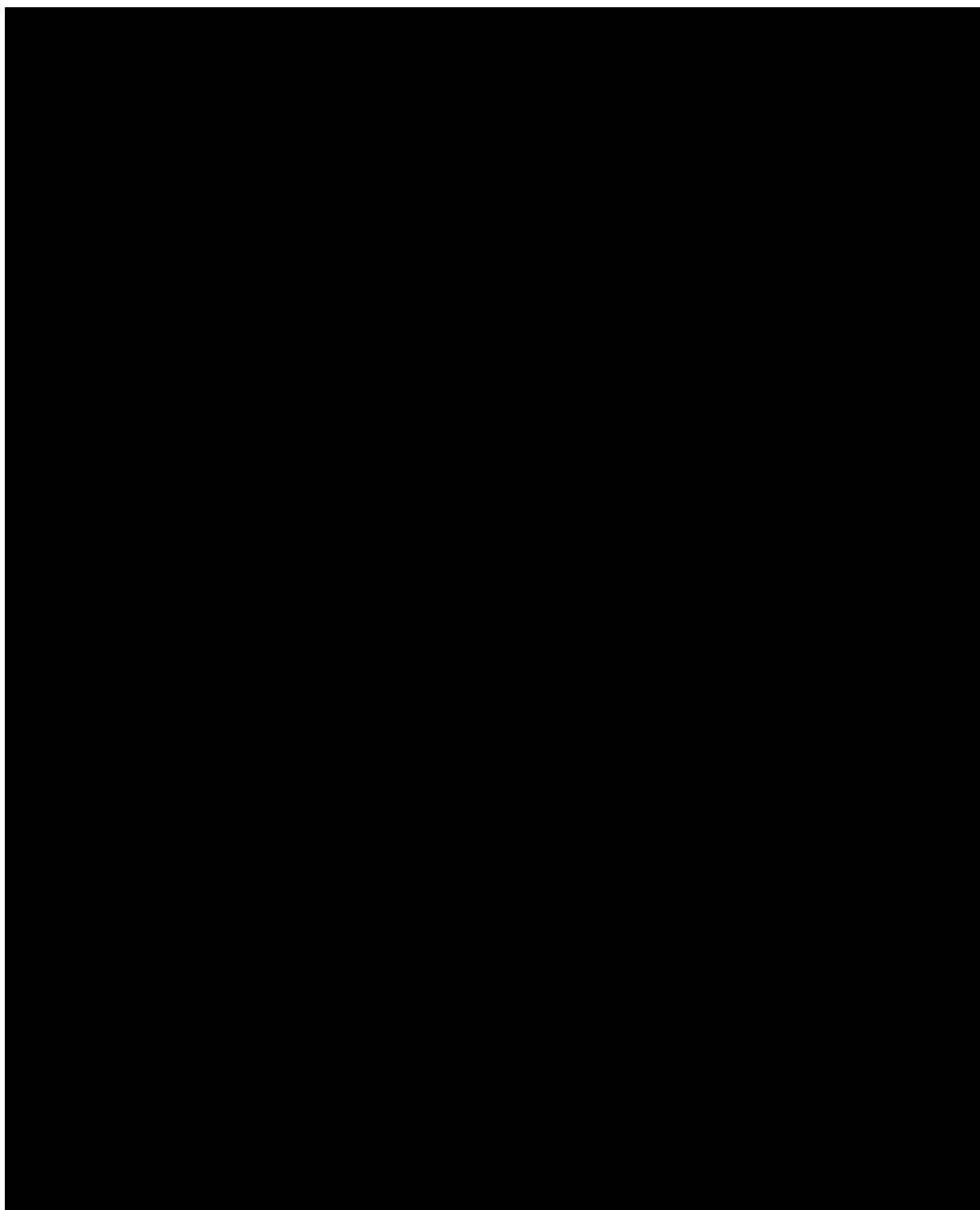
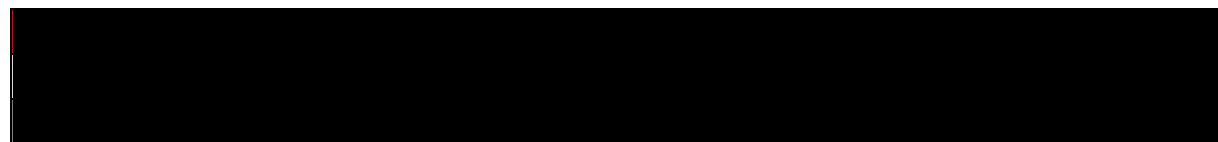
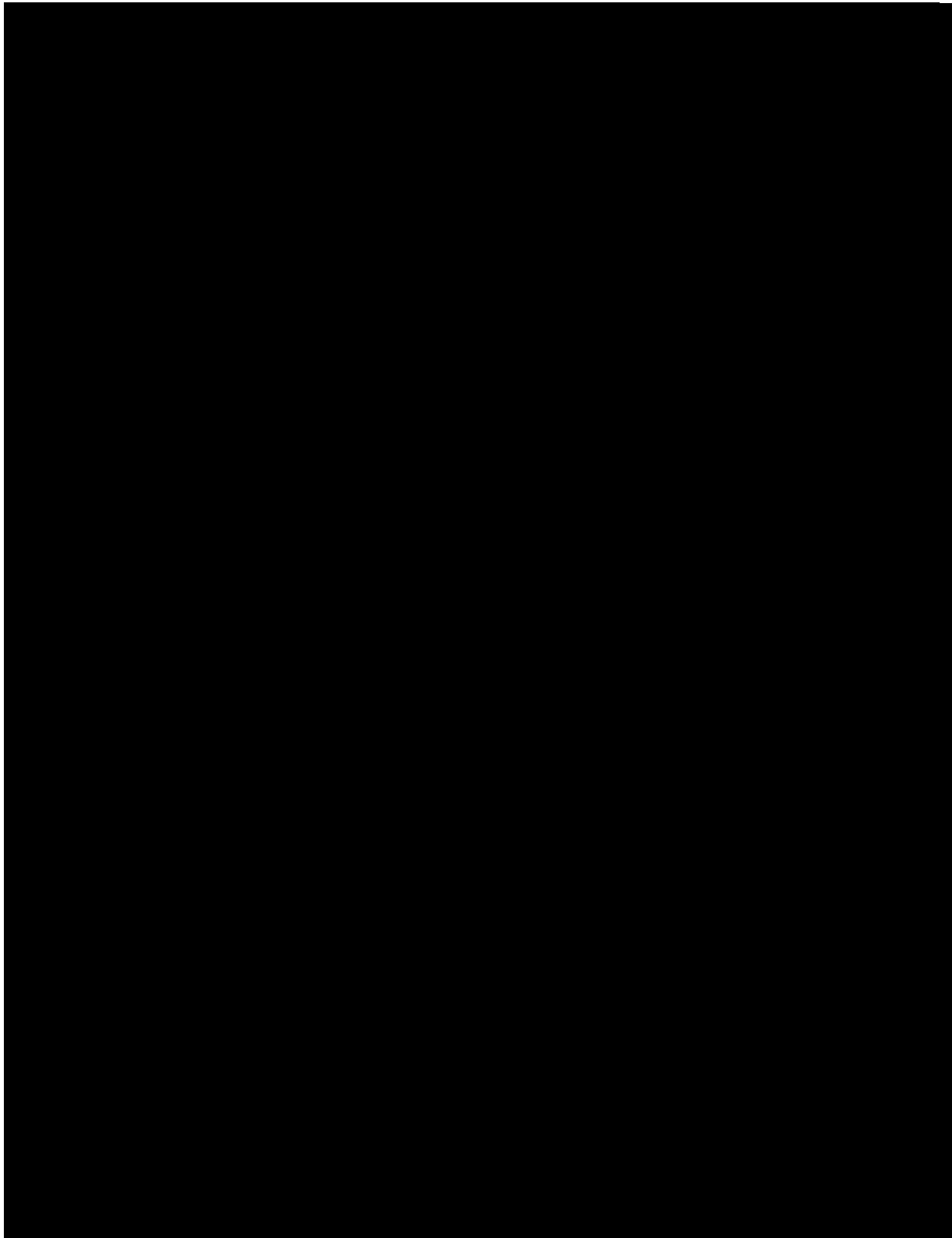


Tabela 72.
Wyniki analizy CUR – Typ 2/3 SMA





8.4. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W przypadku populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA analizę minimalizacji kosztów uzupełniono o rozszerzoną wersję analizy kosztów i konsekwencji, w ramach której zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyznacza się wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla wyników zdrowotnych oraz kosztów. Podsumowanie tej części przedstawiono w tabelach wynikowych analizy wrażliwości (Tabela 78. i Tabela 79.).

Analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, lata życia (LY) i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne

W przypadku oceny wyników zdrowotnych za pomocą QALY lub LY należy również przedstawić wartości współczynników CUR oraz CER (współczynnik kosztów-efektywności). Wyniki dla tej sekcji dla populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 73.

Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA

W przypadku wszystkich rozpatrywanych populacji zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego oraz poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych

scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta⁷. Parametry te określono w rozdziale 7.

Dla modelu przedobjawowego rozpoznania SMA podsumowanie wartości średnich wraz z miarą rozrzutu dla kosztów i konsekwencji zdrowotnych przedstawiono łącznie w tabelach wynikowych analizy wrażliwości (Tabela 78. i Tabela 79.). Natomiast w poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie wartości średnich wraz z miarą rozrzutu dla kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS dla modeli objawowych tj. SMA typu 1 oraz SMA typu 2/3.

⁷ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 74.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem: SMA typu 1 – perspektywa płatnika publicznego z RSS

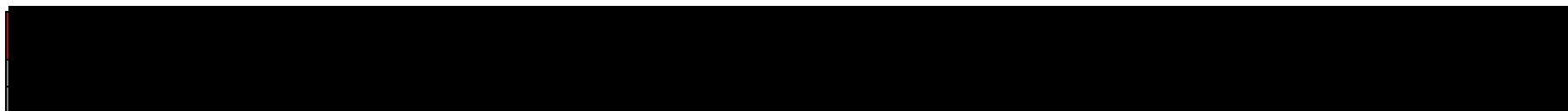


Tabela 75.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem: SMA typu 2/3 – perspektywa płatnika publicznego z RSS

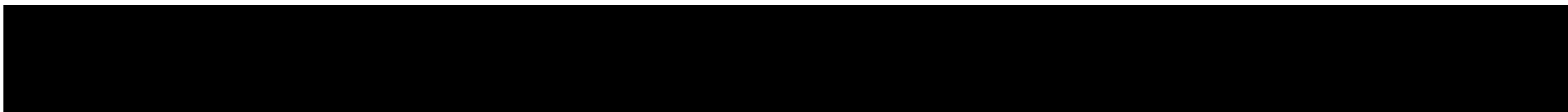


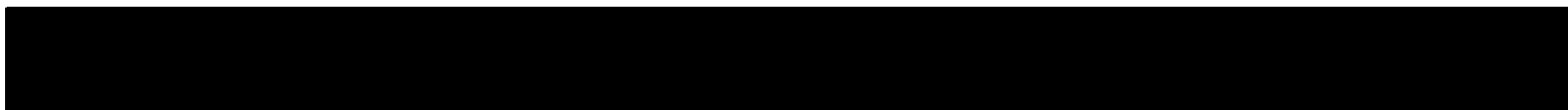
Tabela 76.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem: SMA typu 1 – perspektywa płatnika publicznego bez RSS



Tabela 77.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem: SMA typu 2/3 – perspektywa płatnika publicznego bez RSS



9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 7.

9.1. Analiza wartości skrajnych

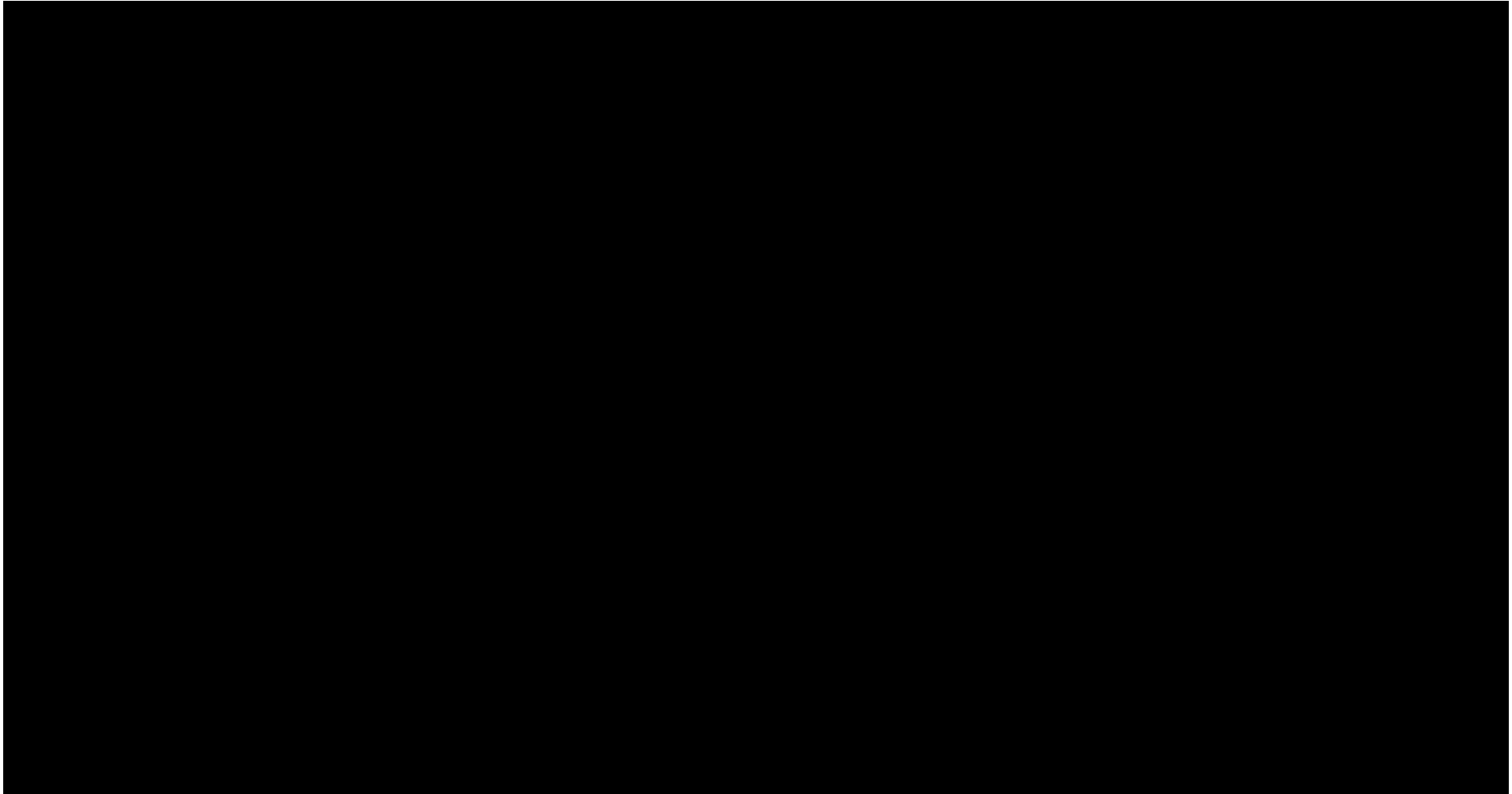
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności z perspektywy płatnika publicznego zebrano w poniższych tabelach. [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki nieprzedstawione w dokumencie można wygenerować w ramach arkuszy kalkulacyjnych dołączonych do raportu.

W przypadku analizy minimalizacji kosztów wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z wynikami z perspektywy wspólnej.

Tabela 78.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: przedobjawowe rozpoznanie SMA – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej



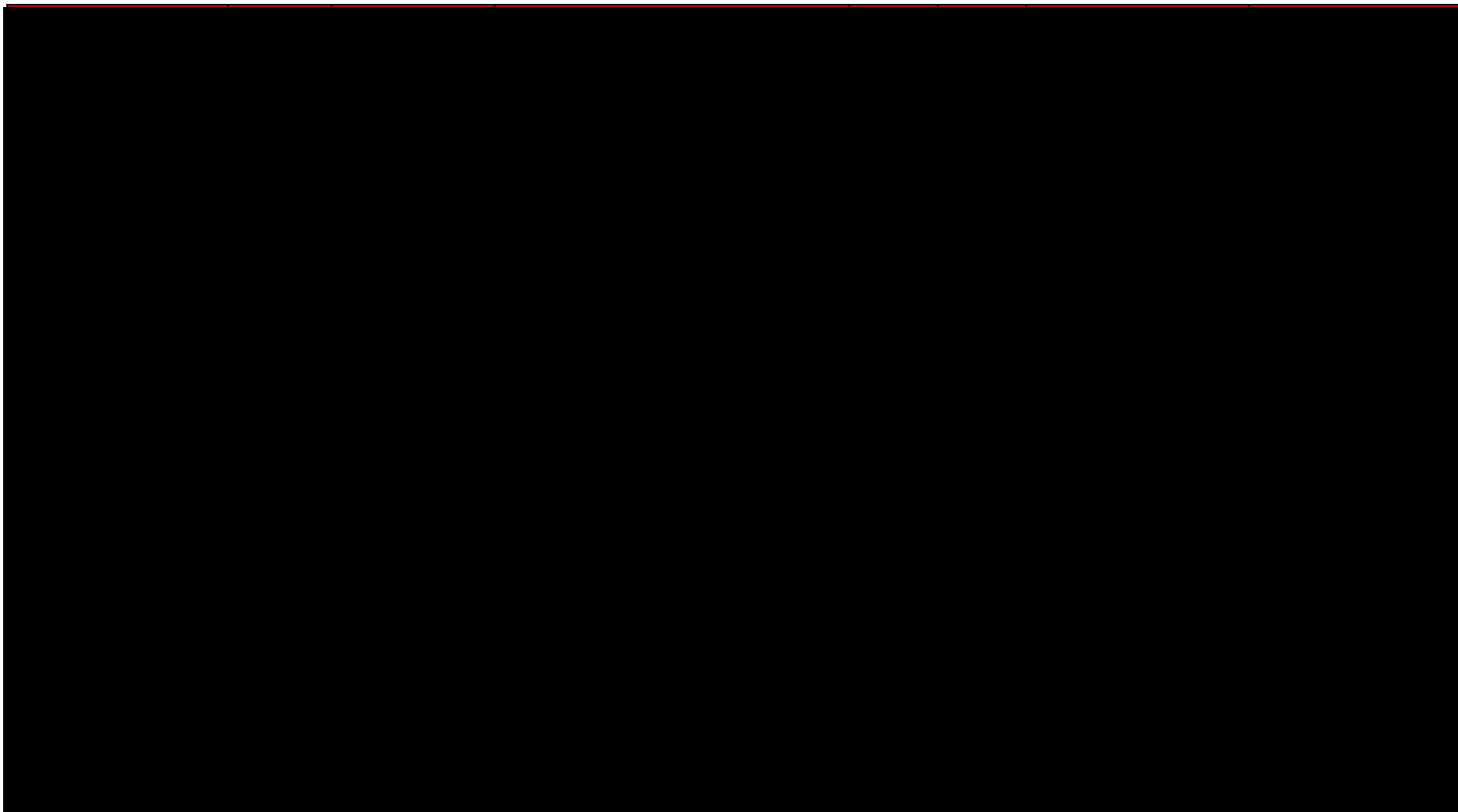
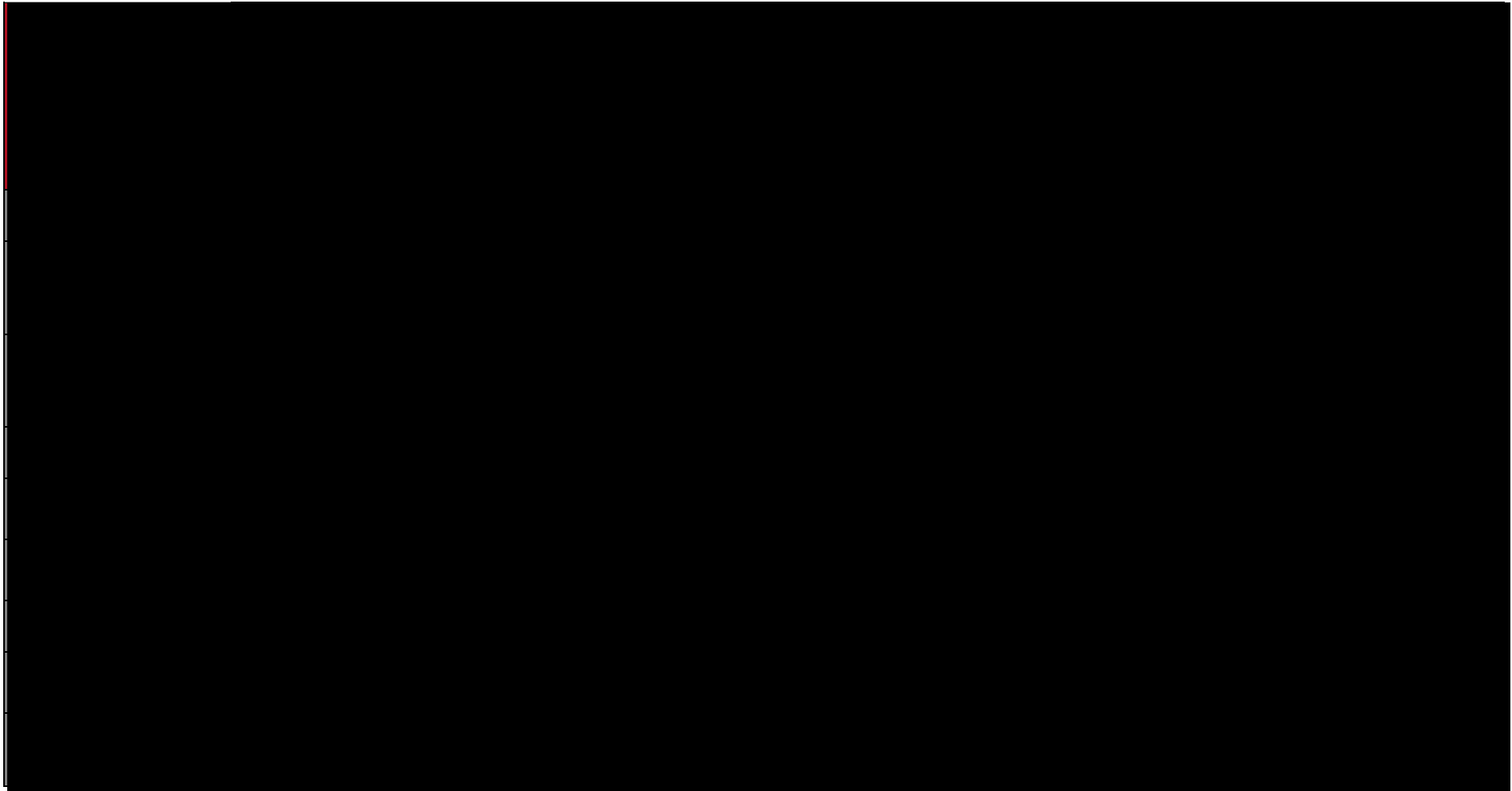


Tabela 79.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: przedobjawowe rozpoznanie SMA – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej



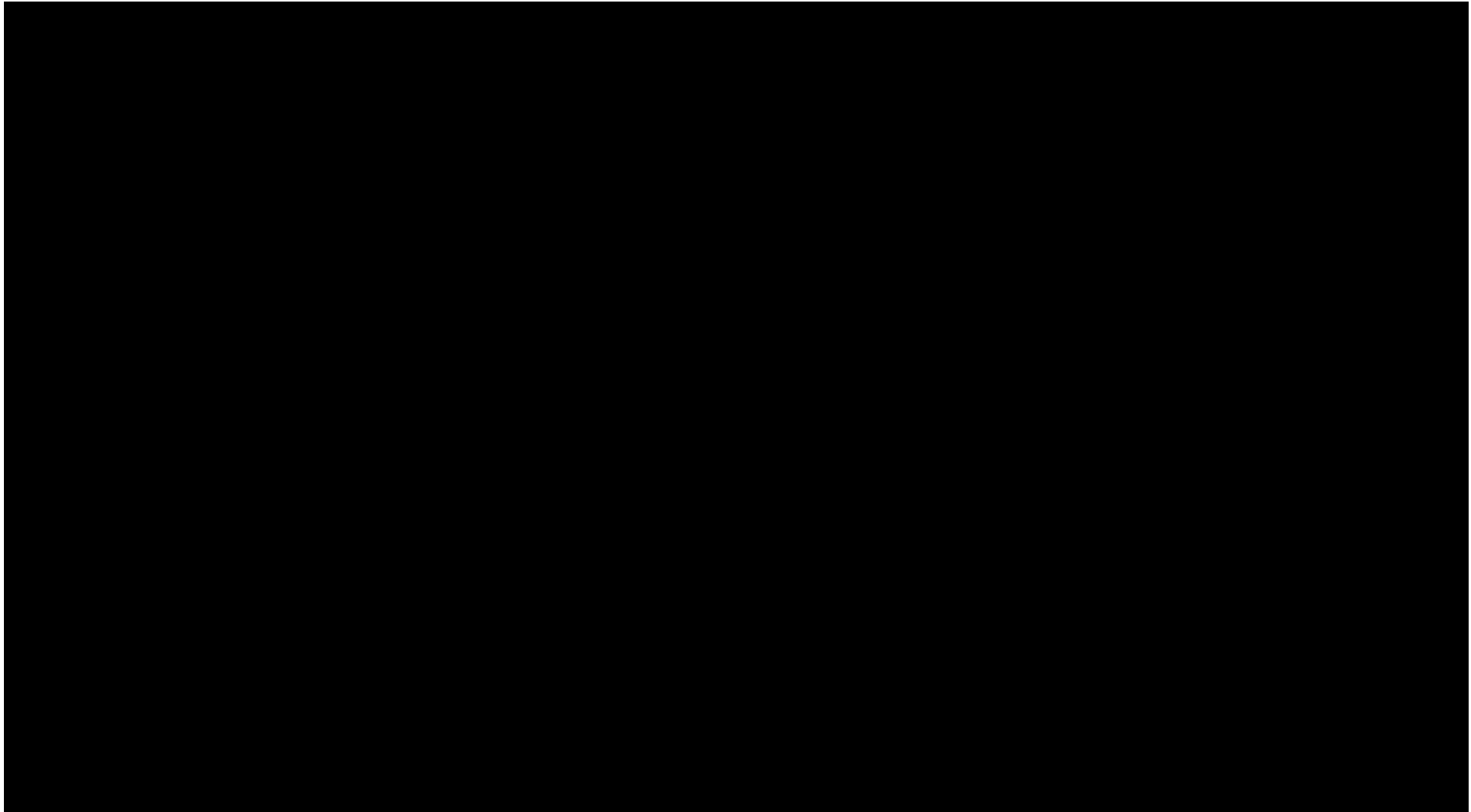
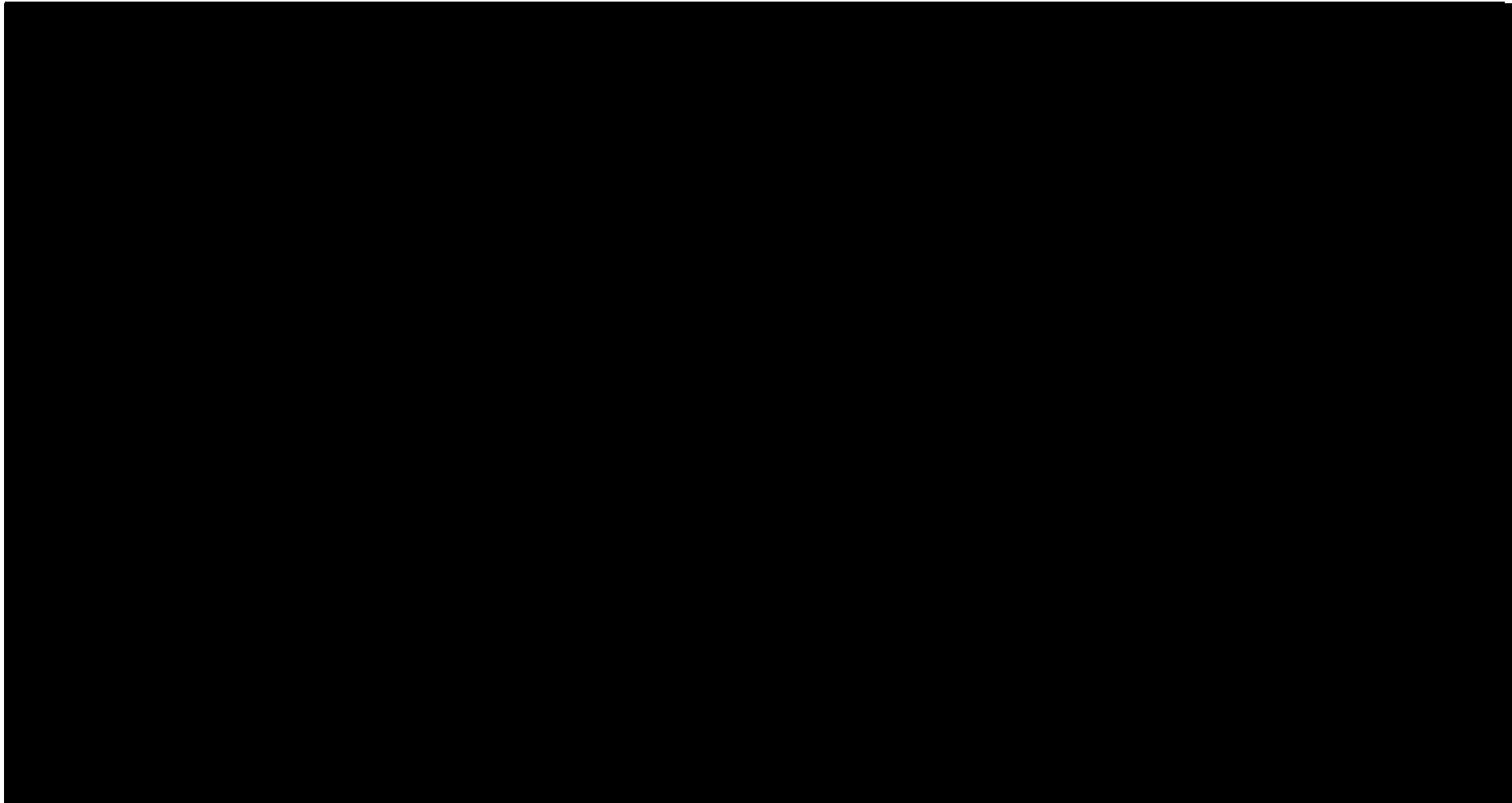
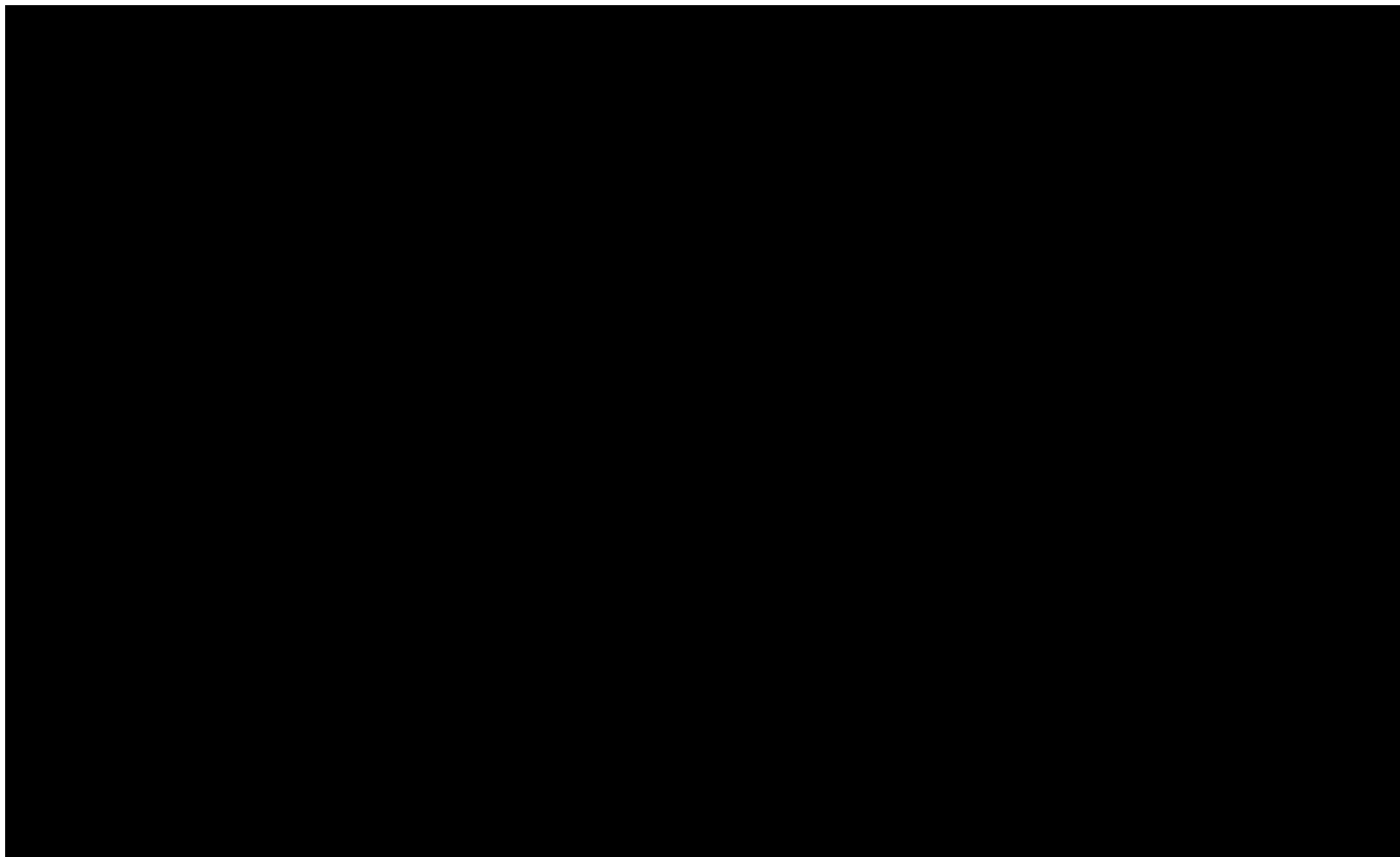


Tabela 80.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: SMA typu 1 – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego







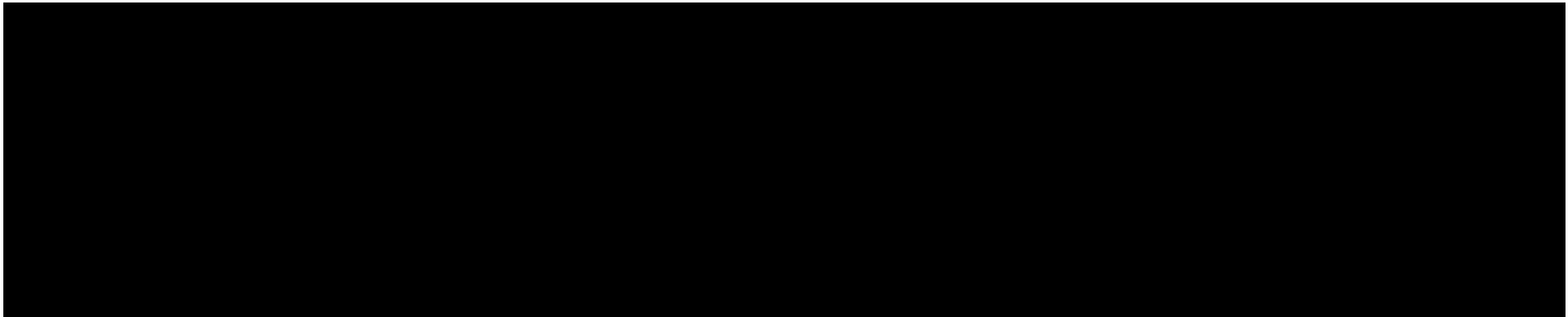
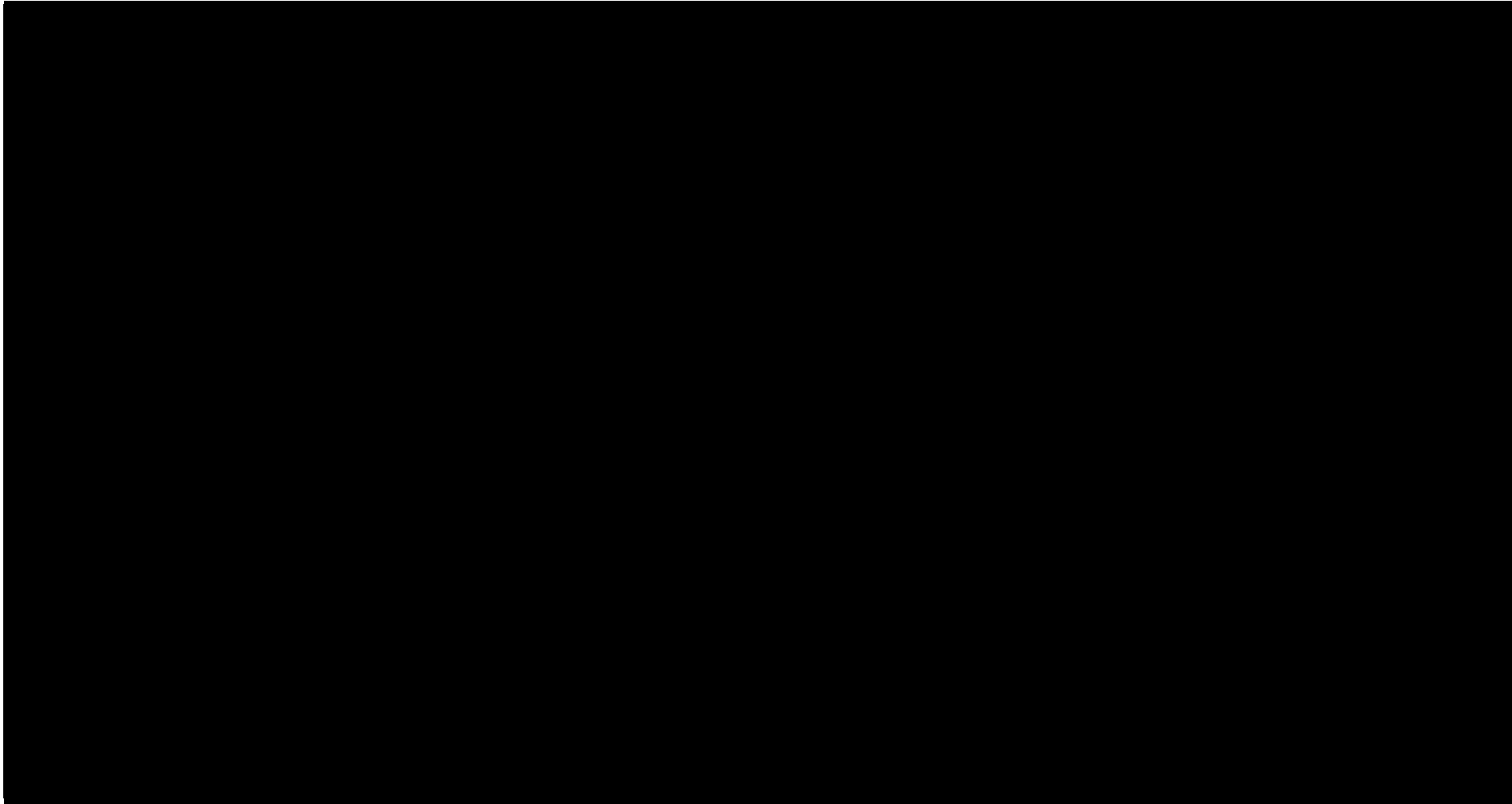
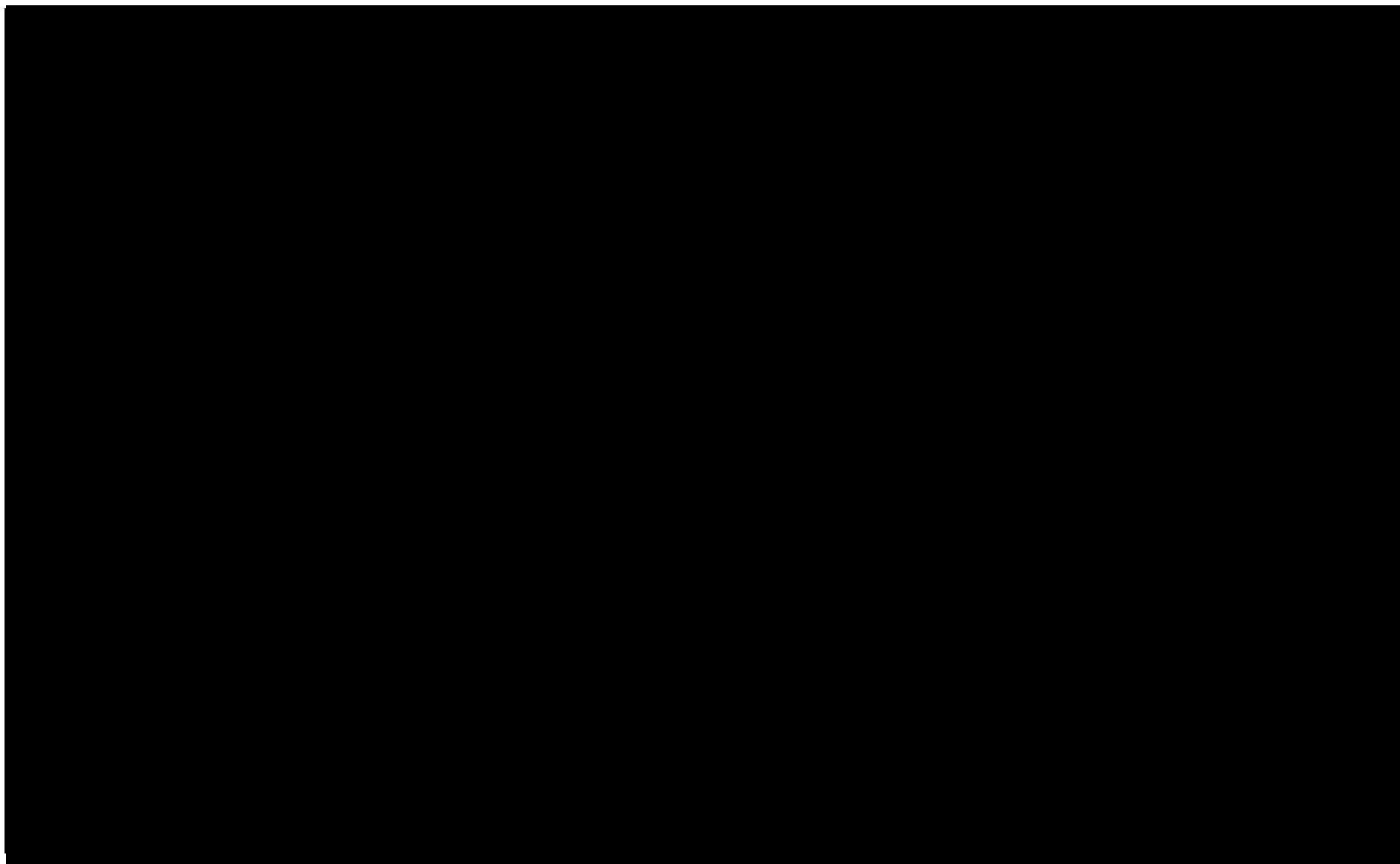


Tabela 81.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: SMA typu 1 – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego





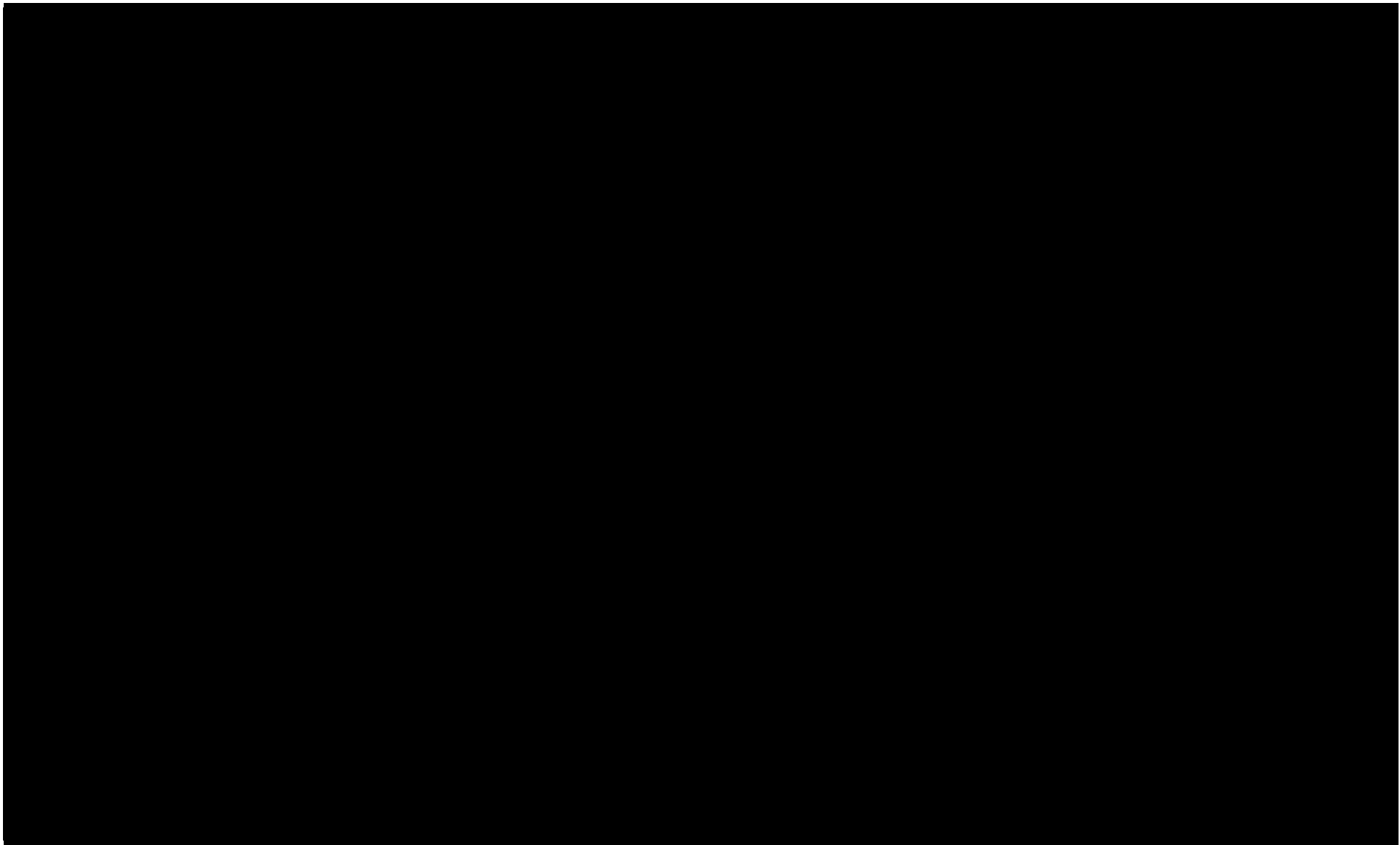
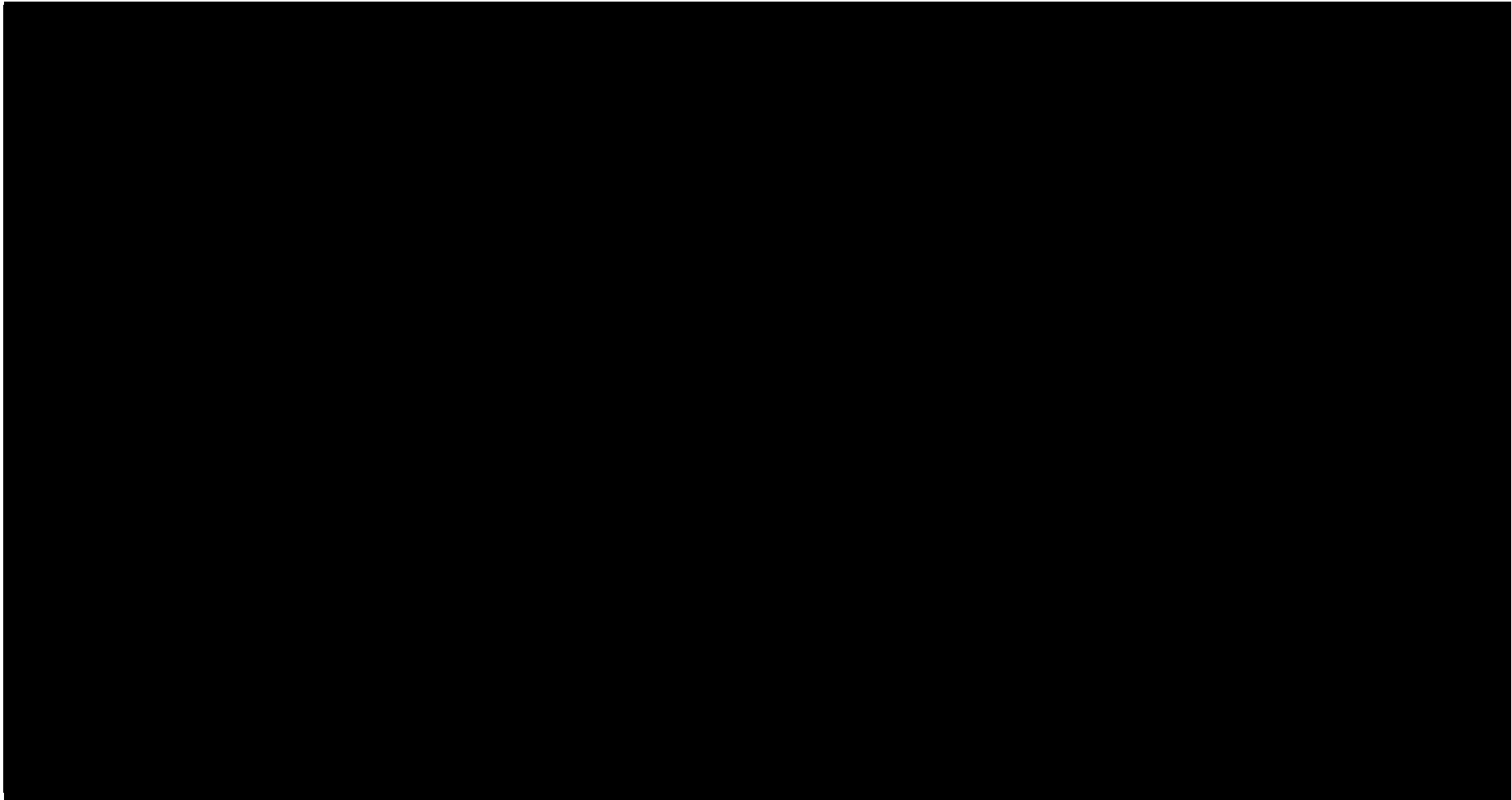
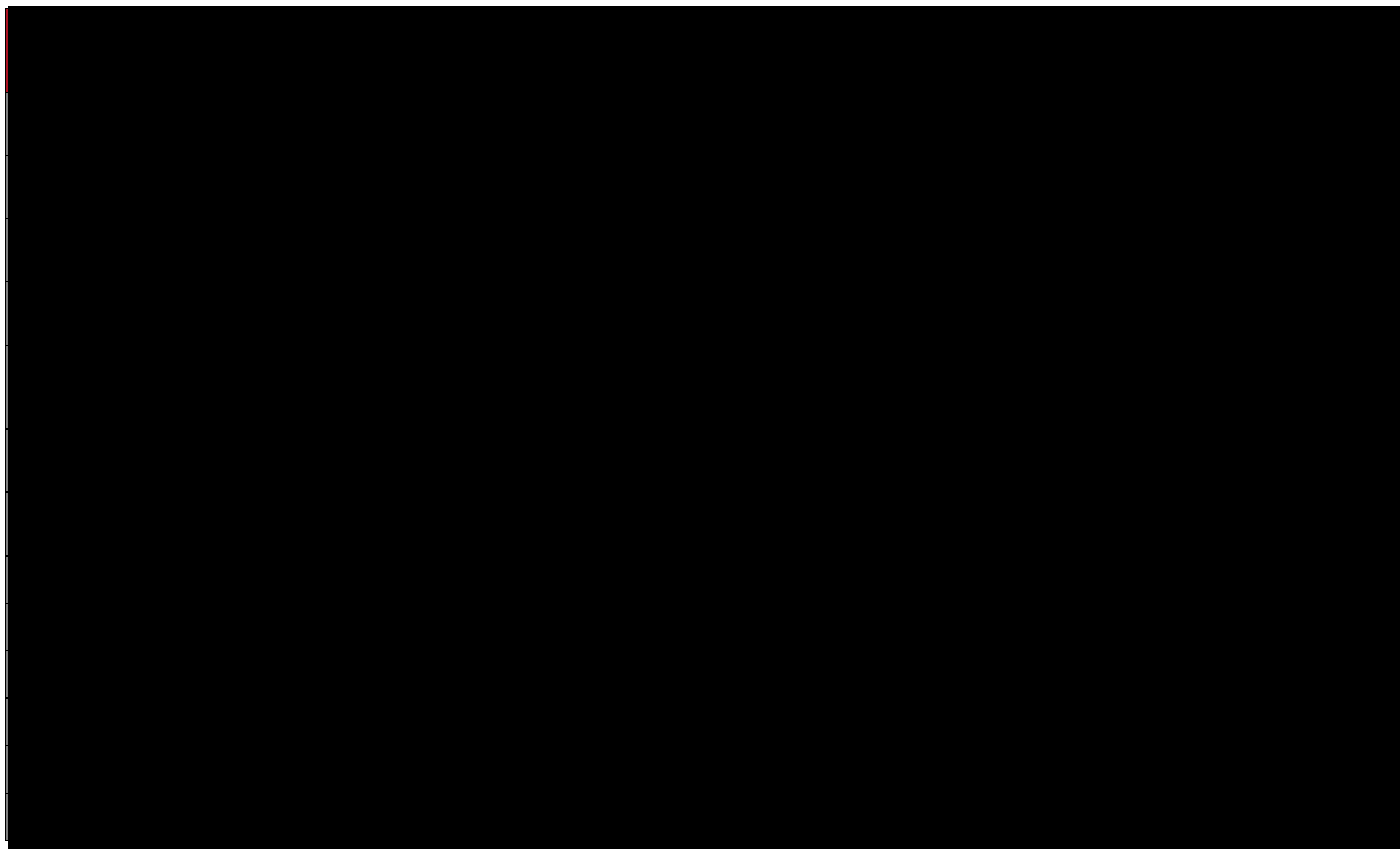


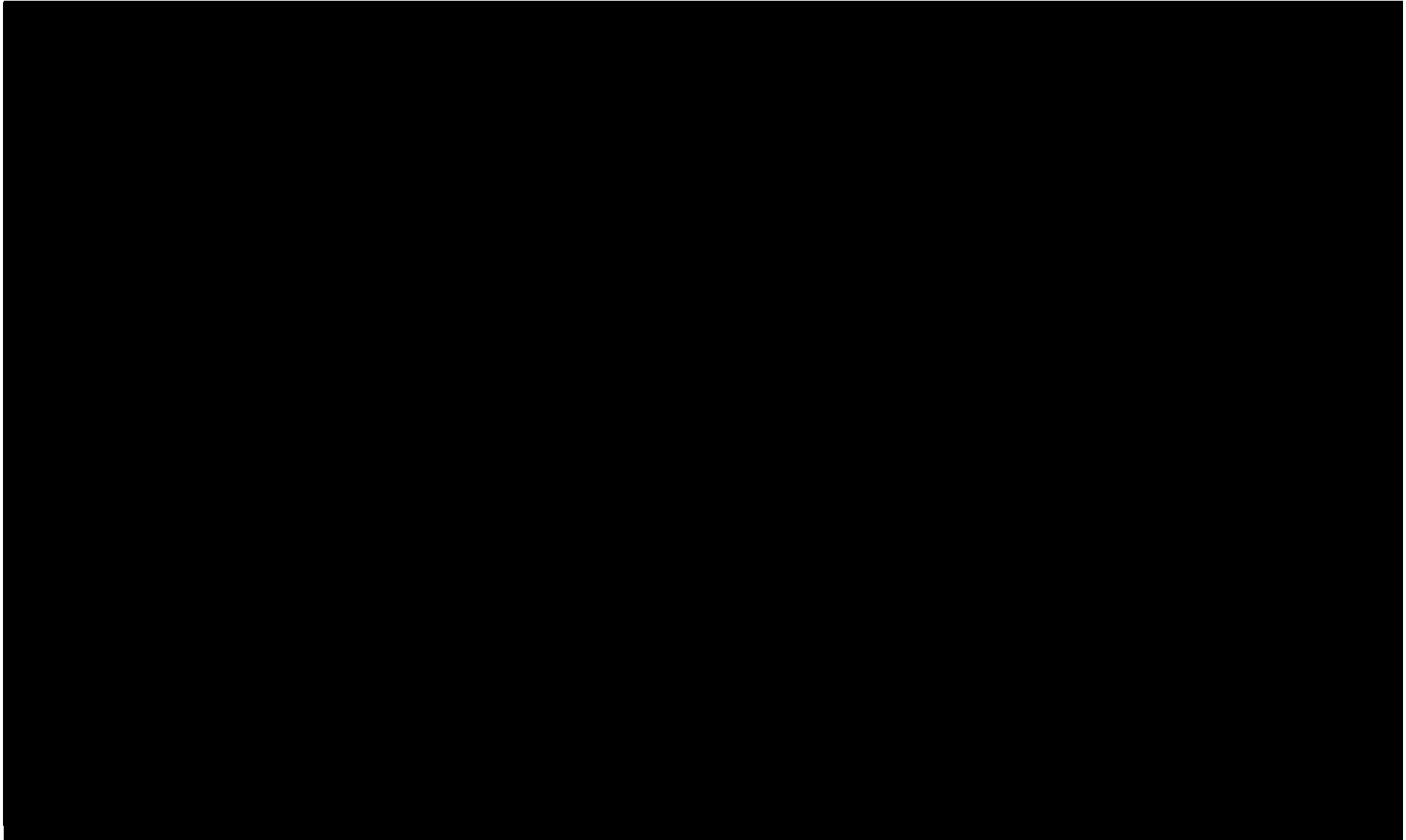


Tabela 82.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: SMA typu 2/3 – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego







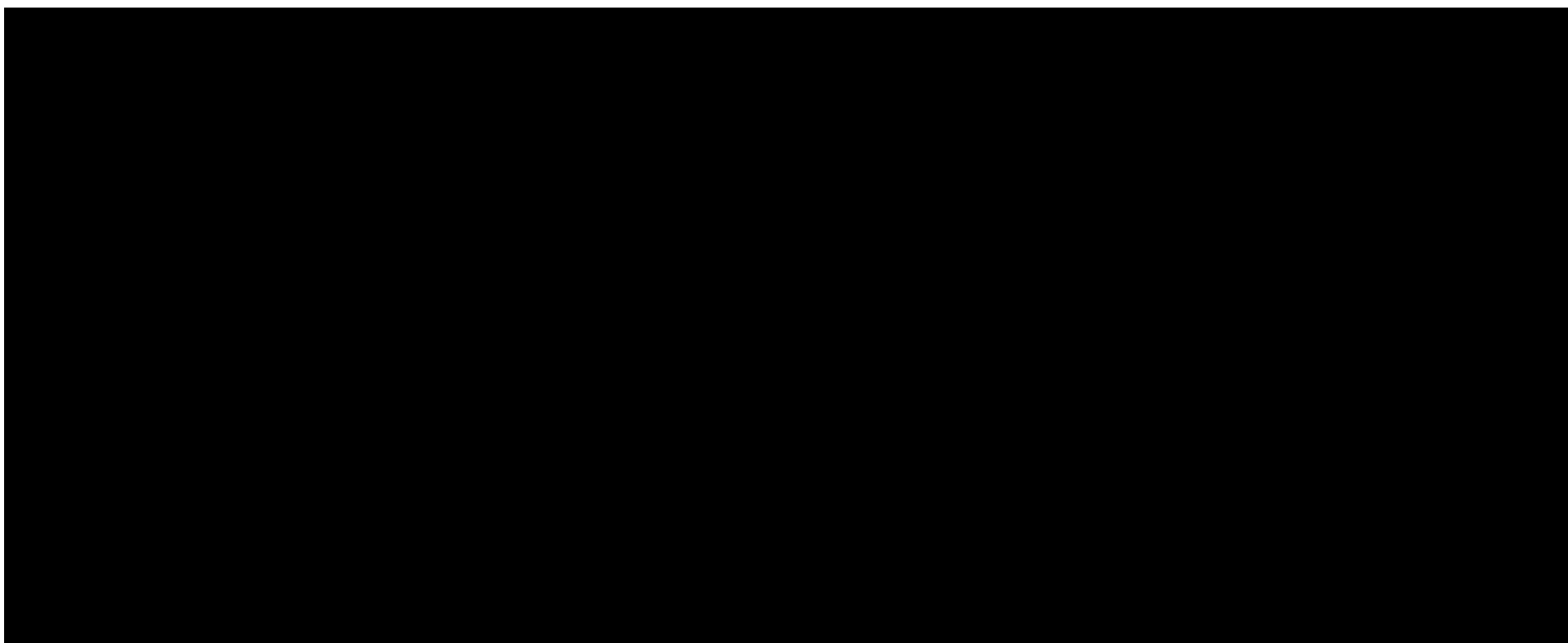
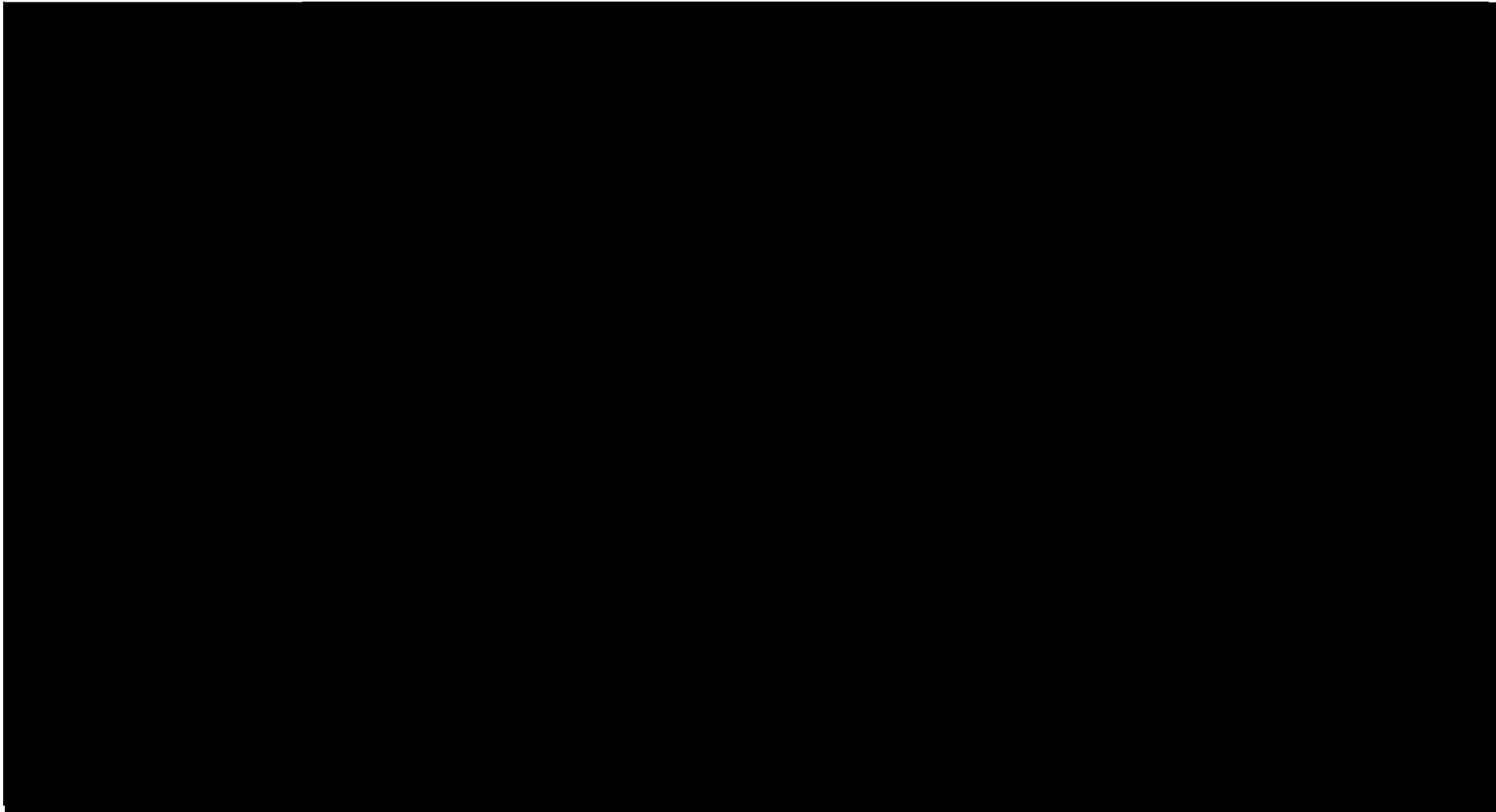
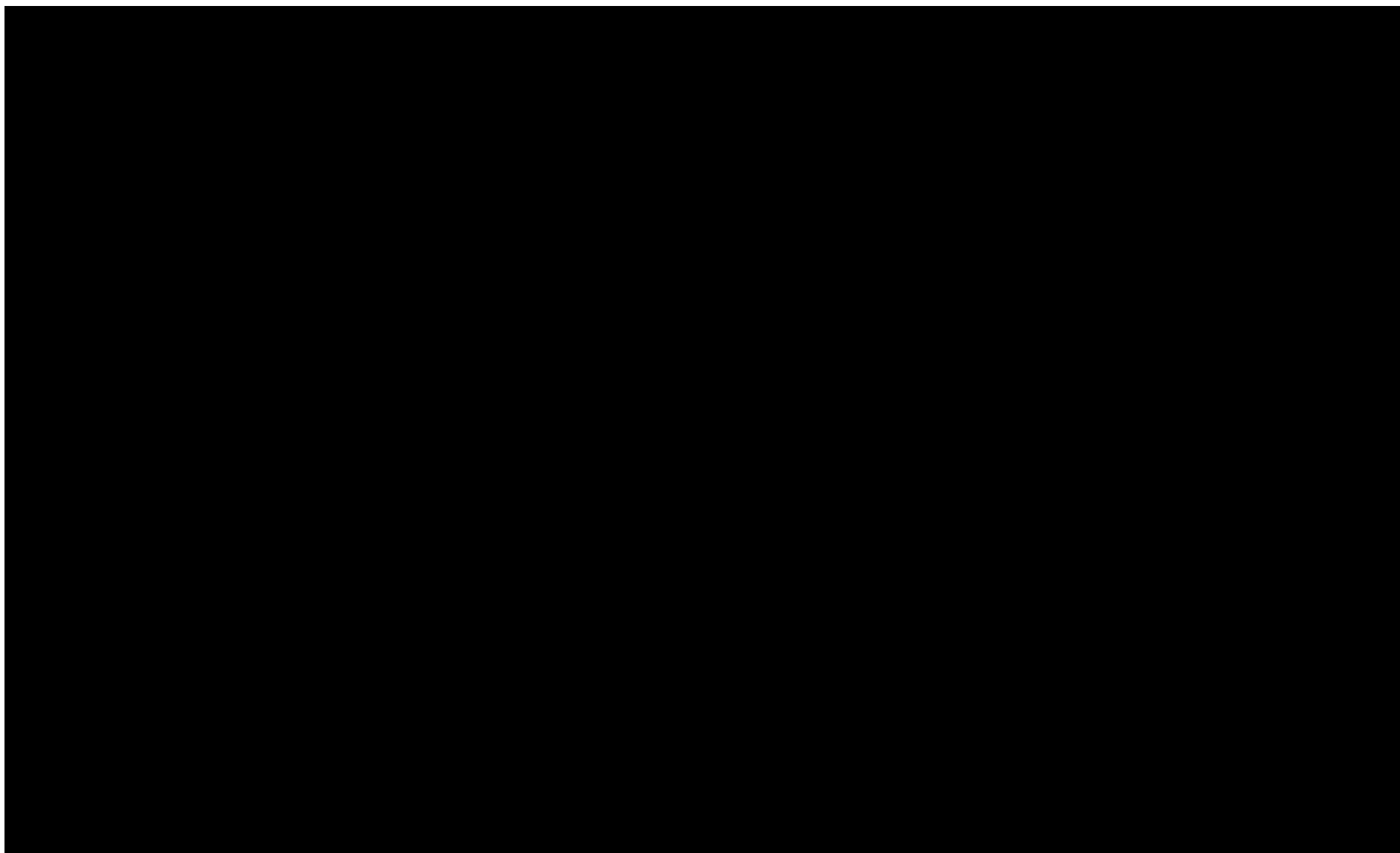
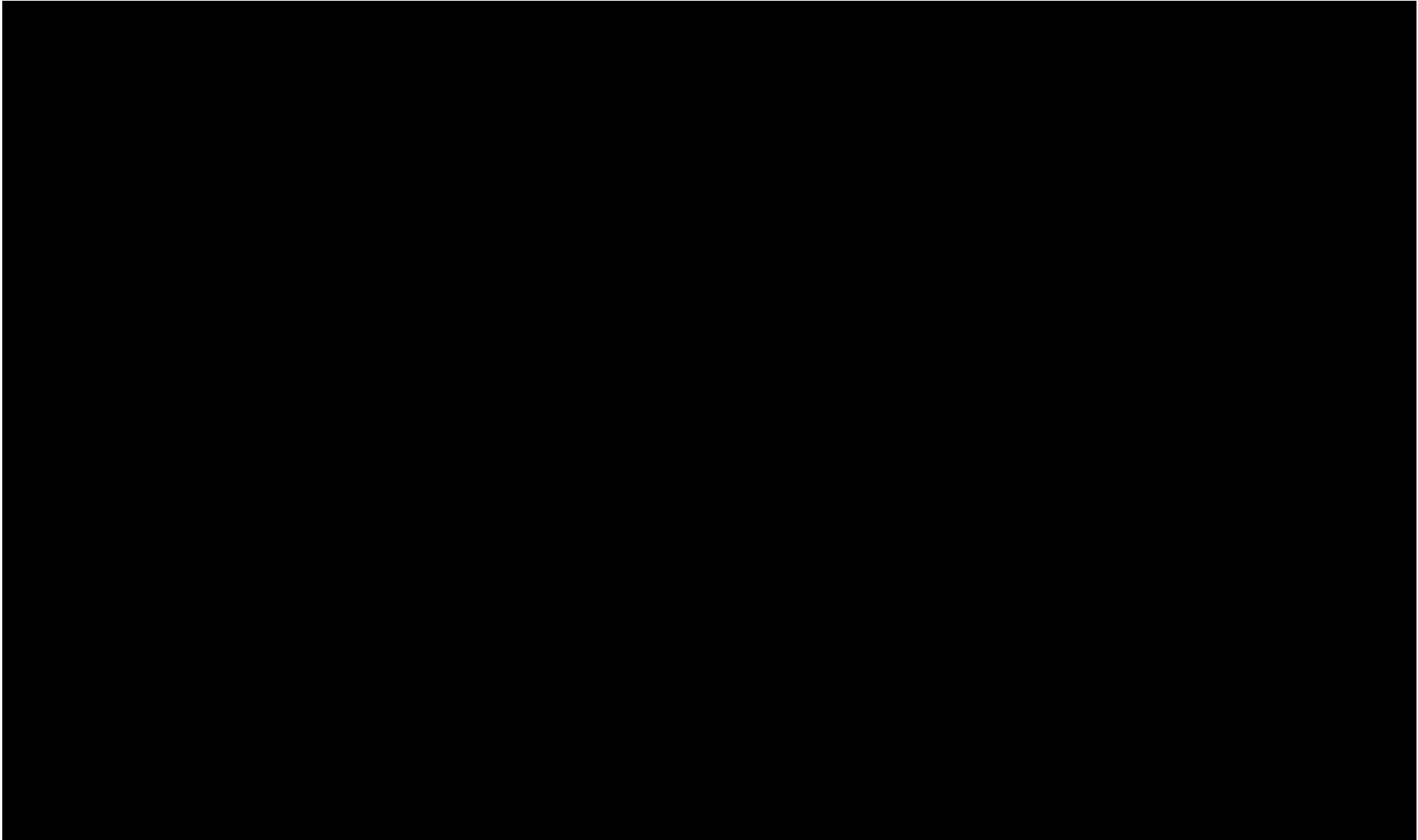


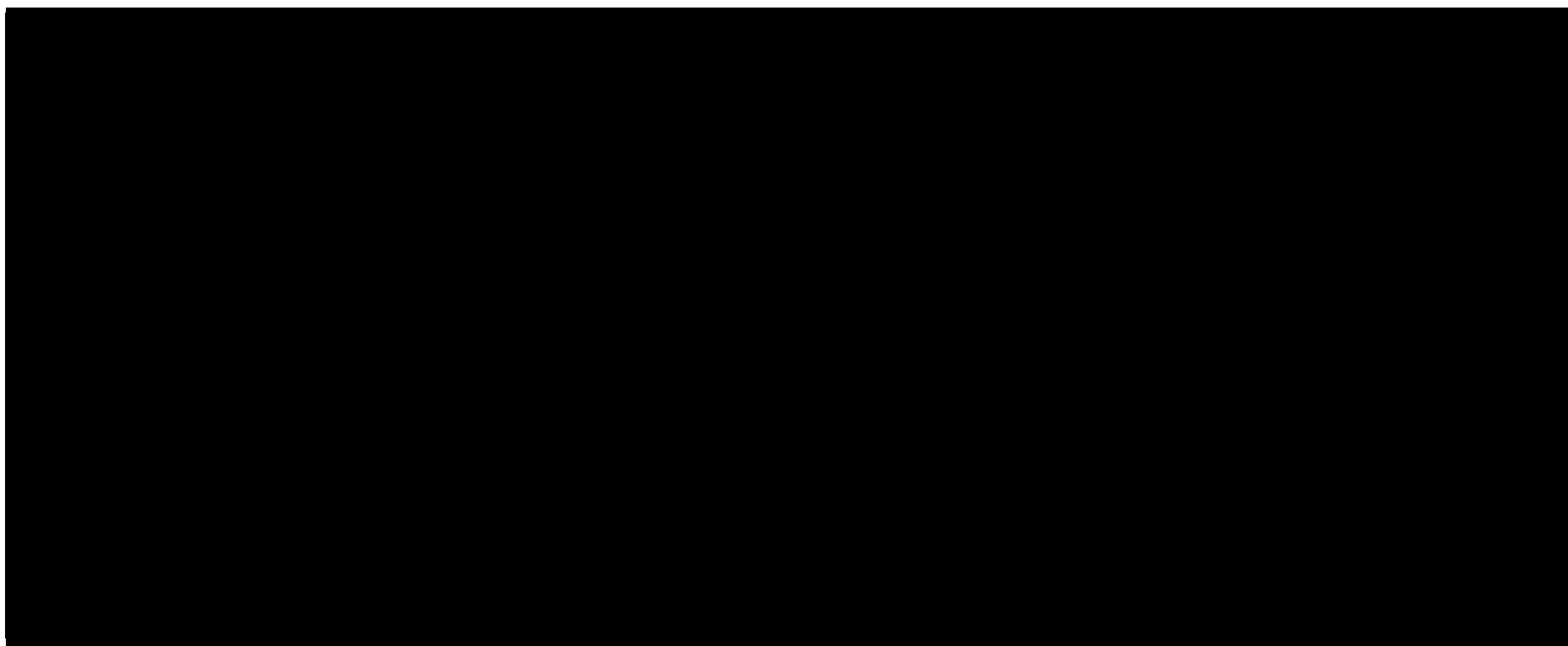
Tabela 83.

Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: SMA typu 2/3 – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego







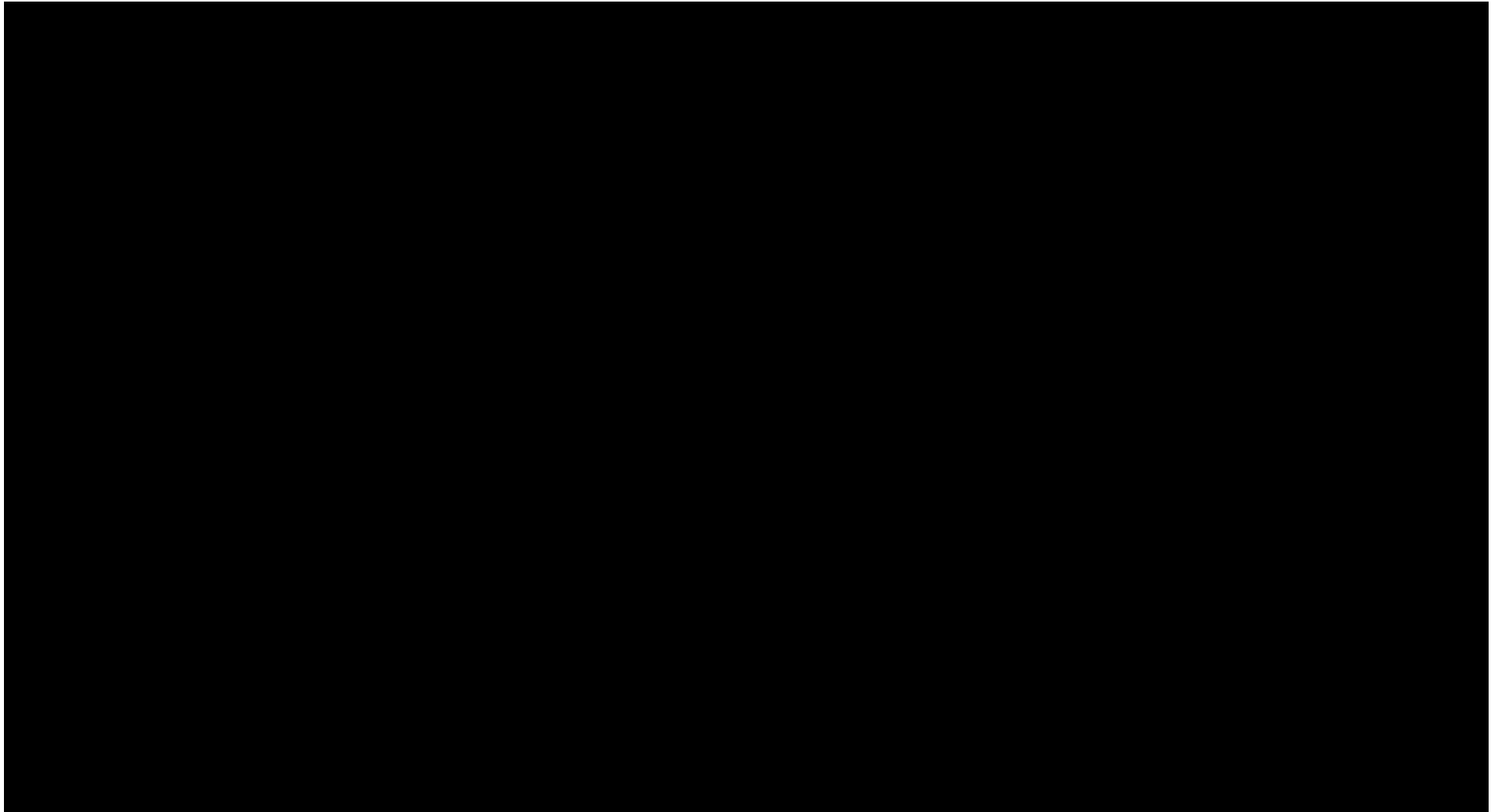


9.2. Analiza scenariuszy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie dla modeli objawowych.

Tabela 84.

Wyniki analizy scenariuszy: SMA typu 1 – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego



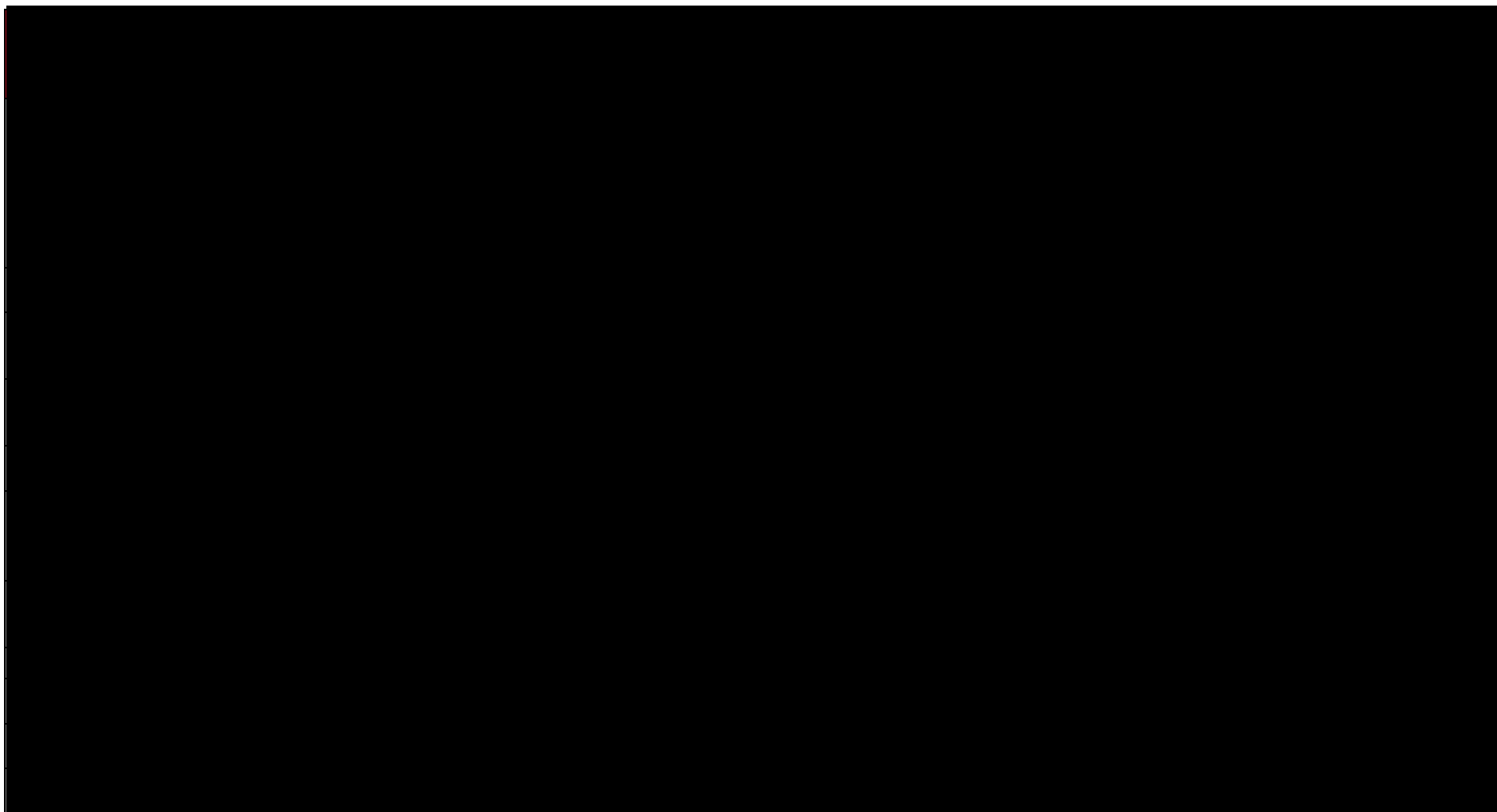
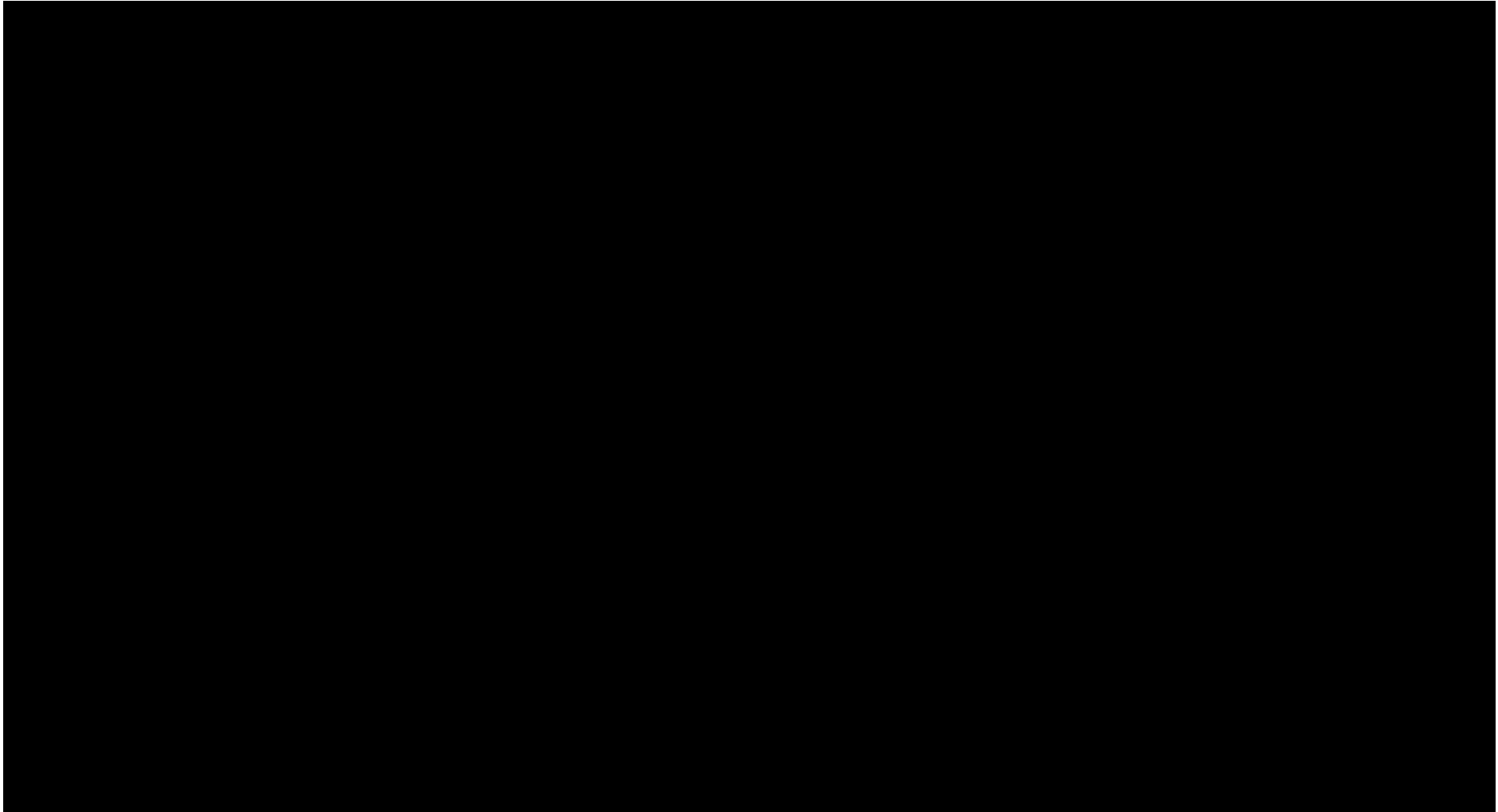


Tabela 85.

Wyniki analizy scenariuszy: SMA typu 1 – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego



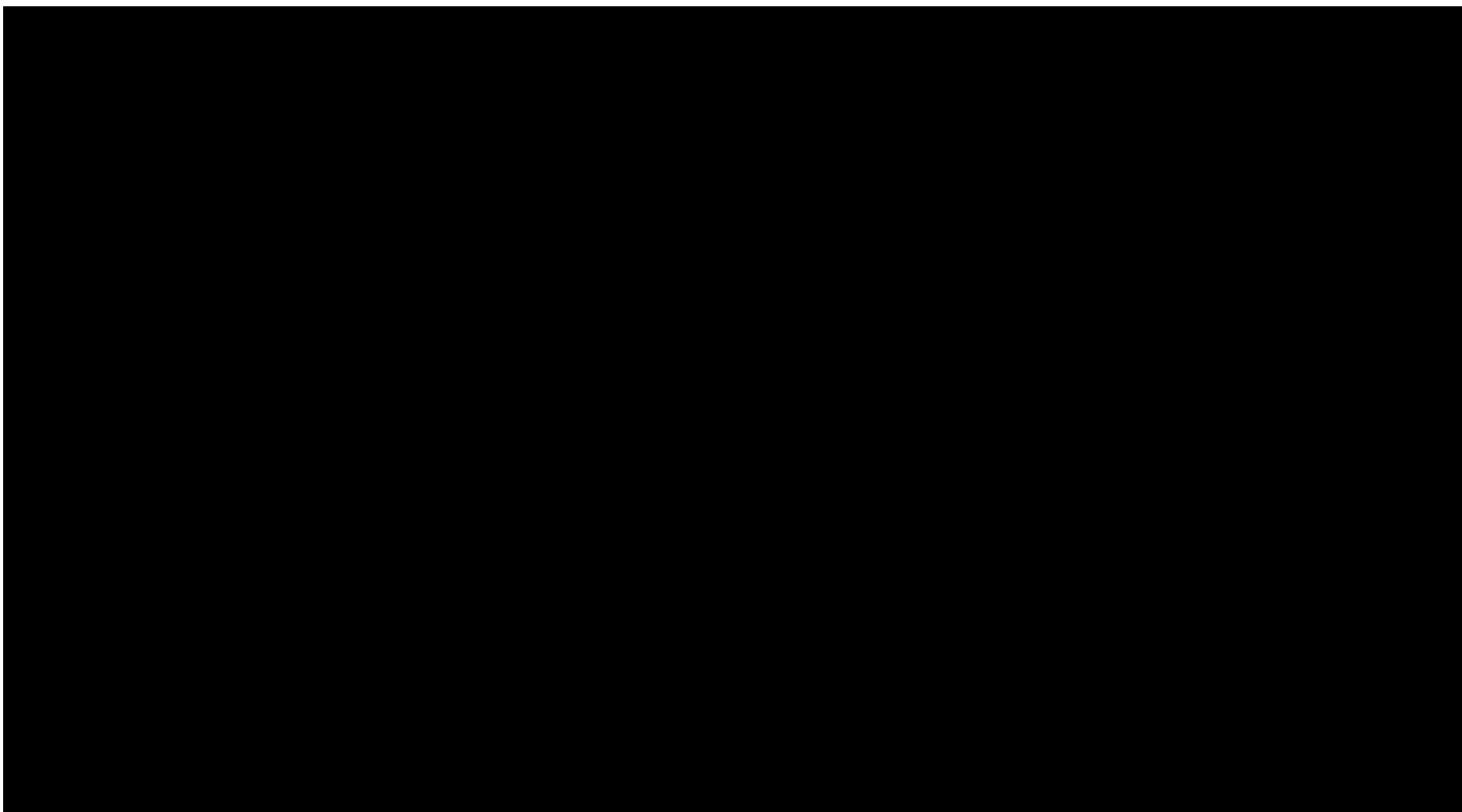
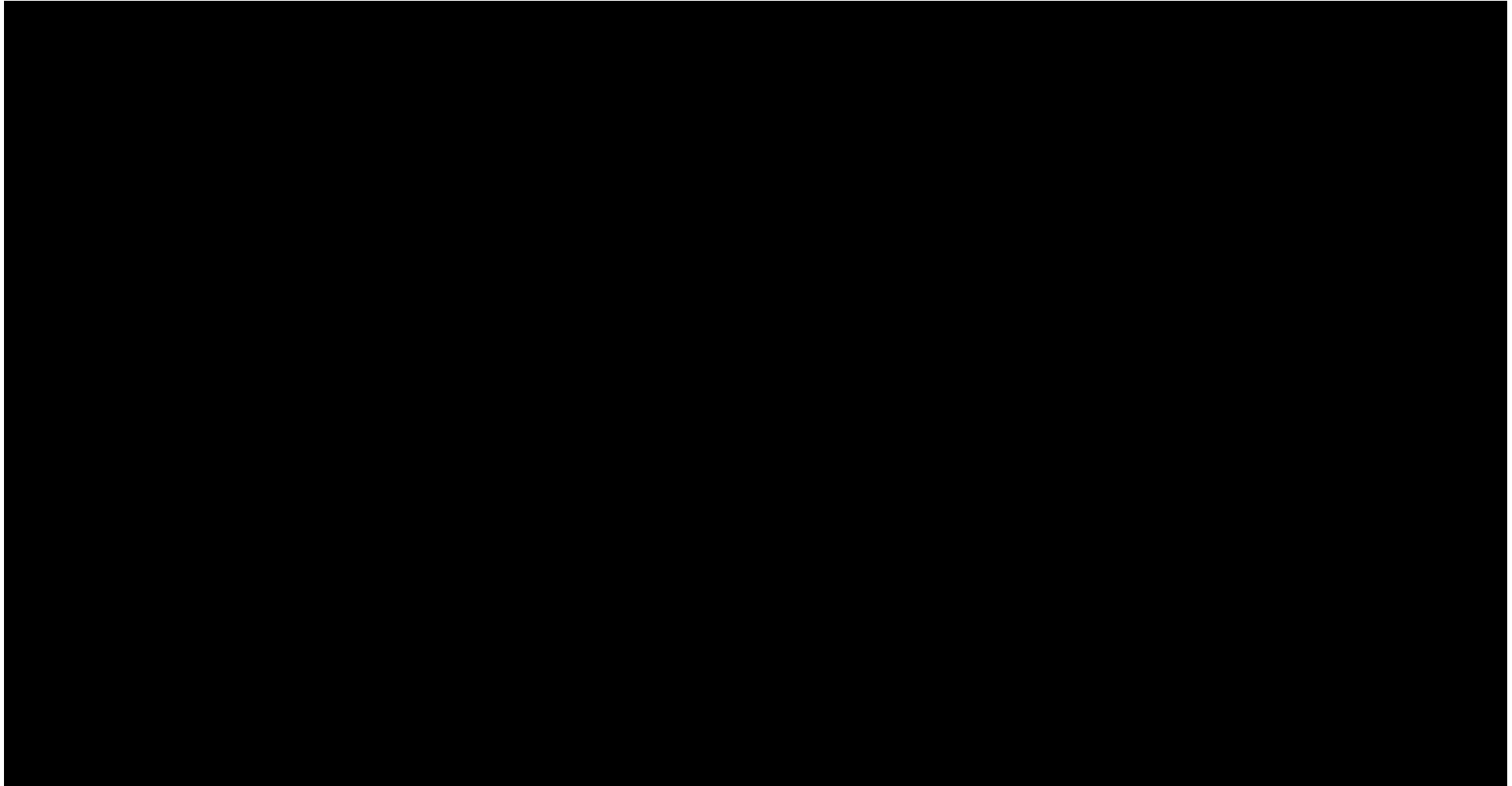
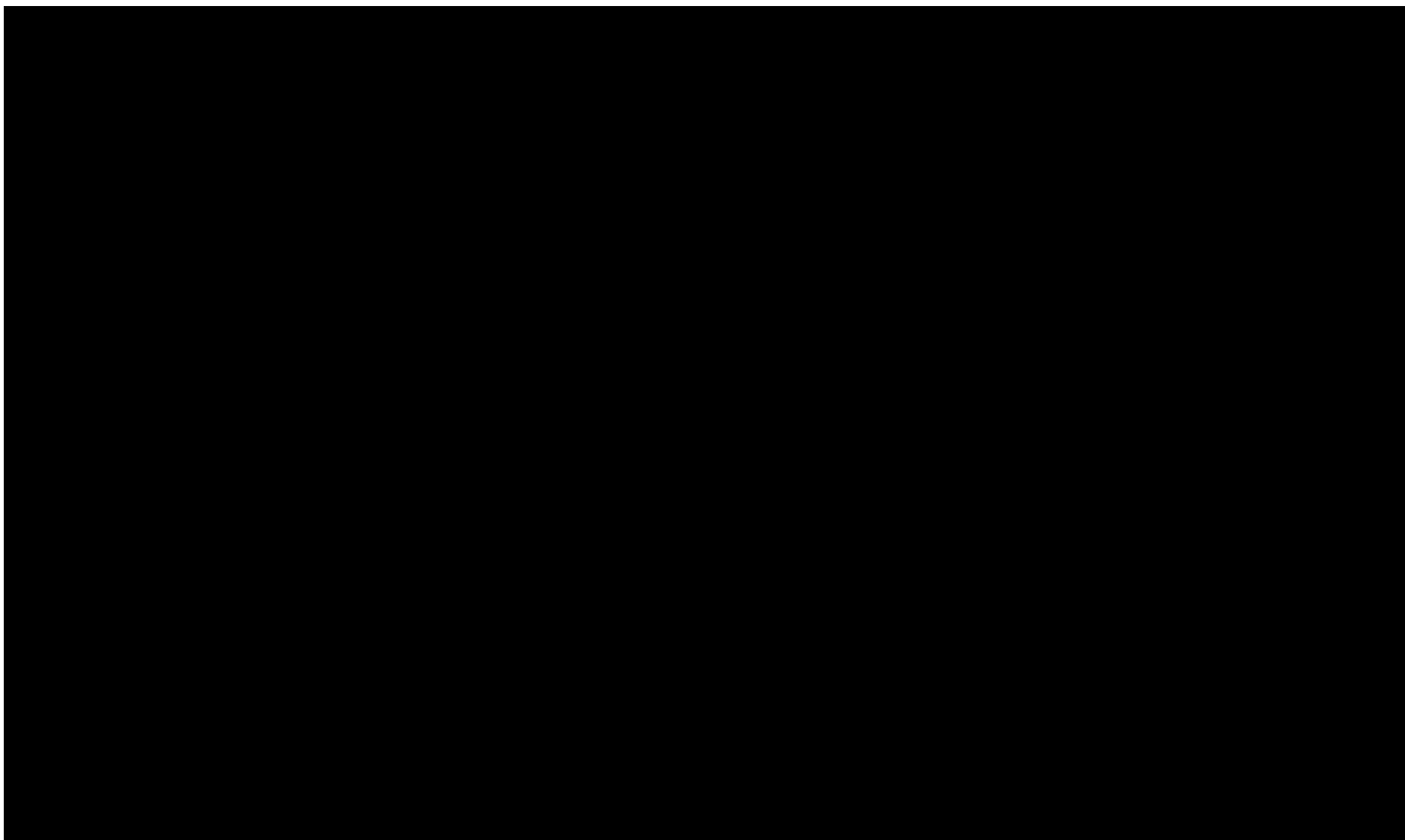


Tabela 86.

Wyniki analizy scenariuszy: SMA typu 2/3– wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego





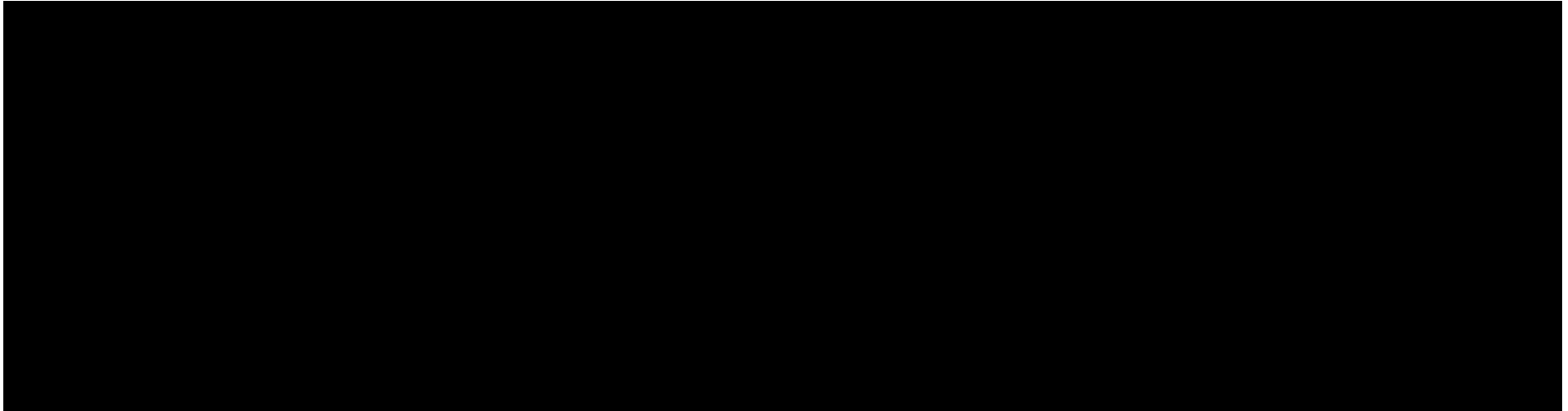
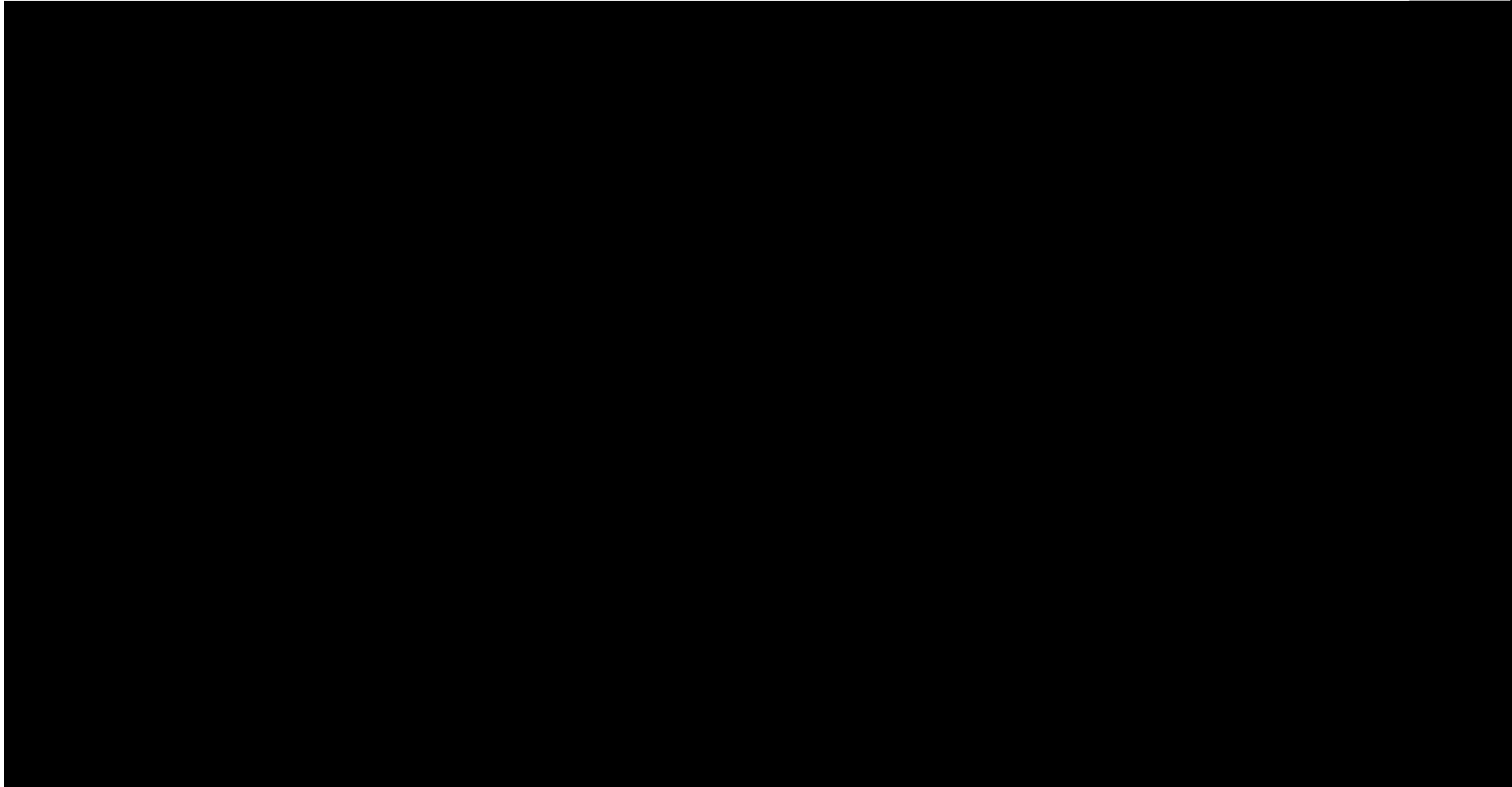
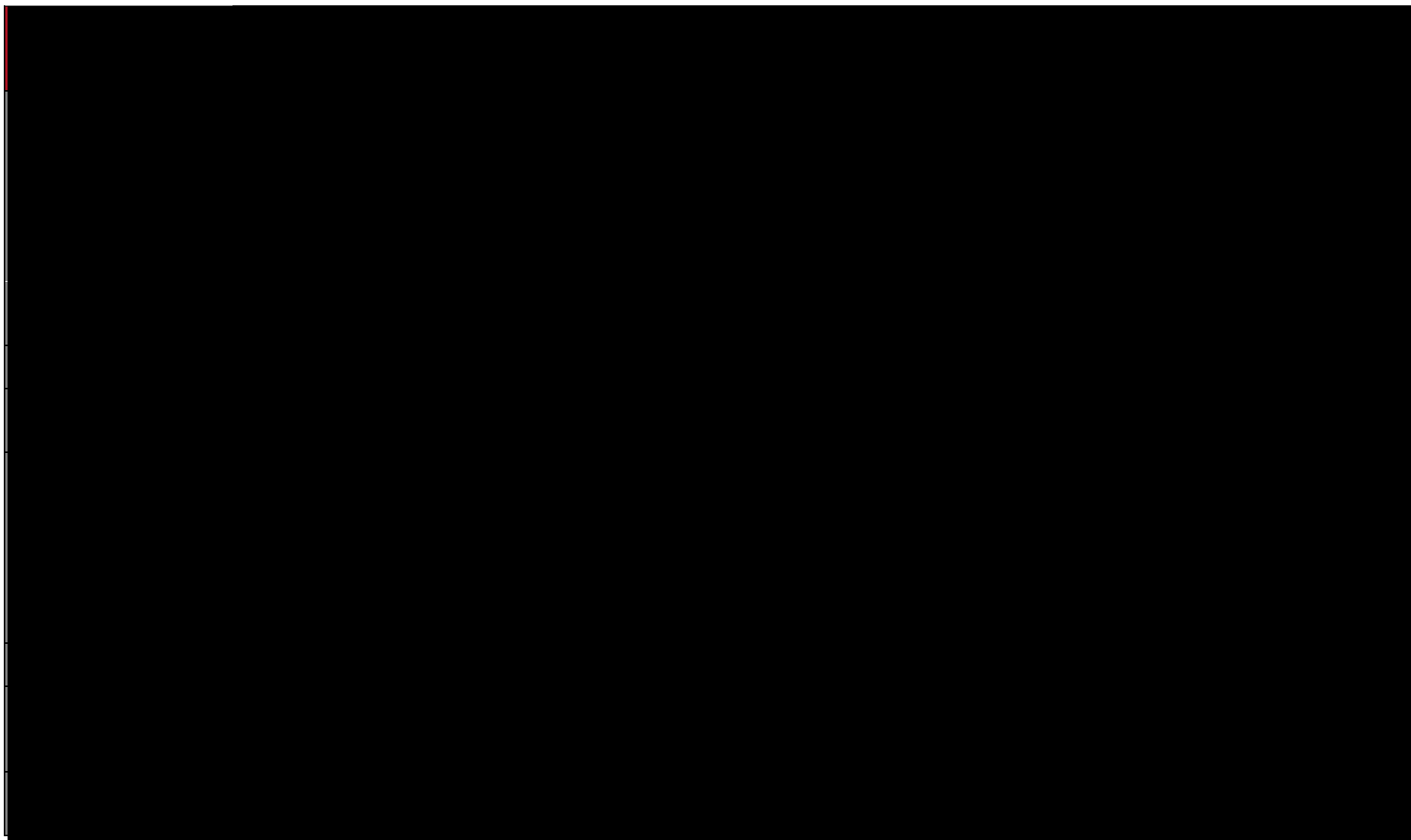
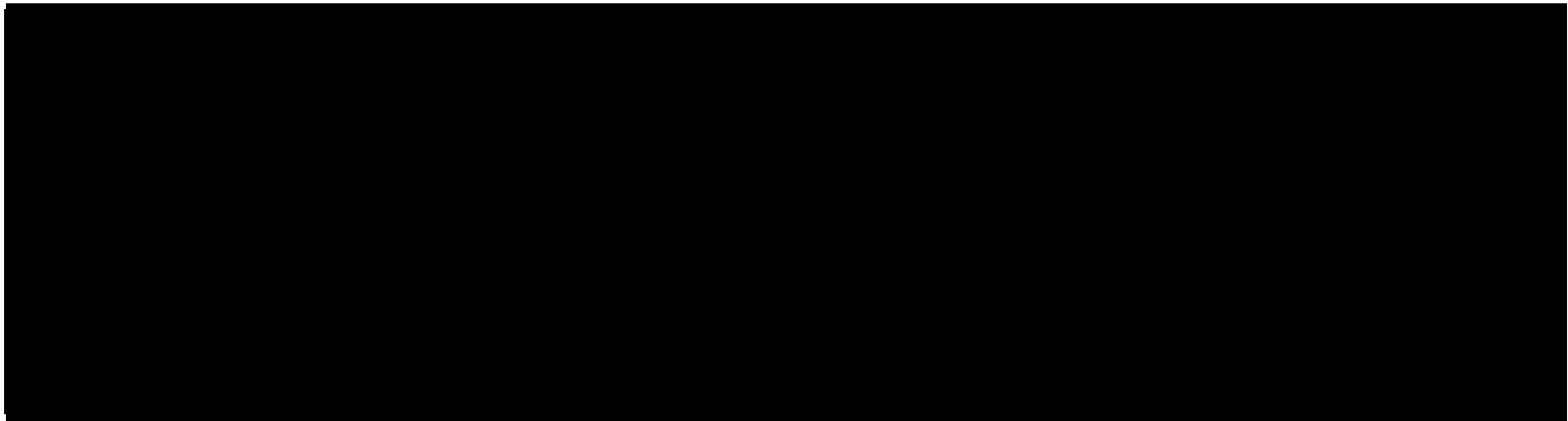


Tabela 87.

Wyniki analizy scenariuszy: SMA typu 2/3– wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego







10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

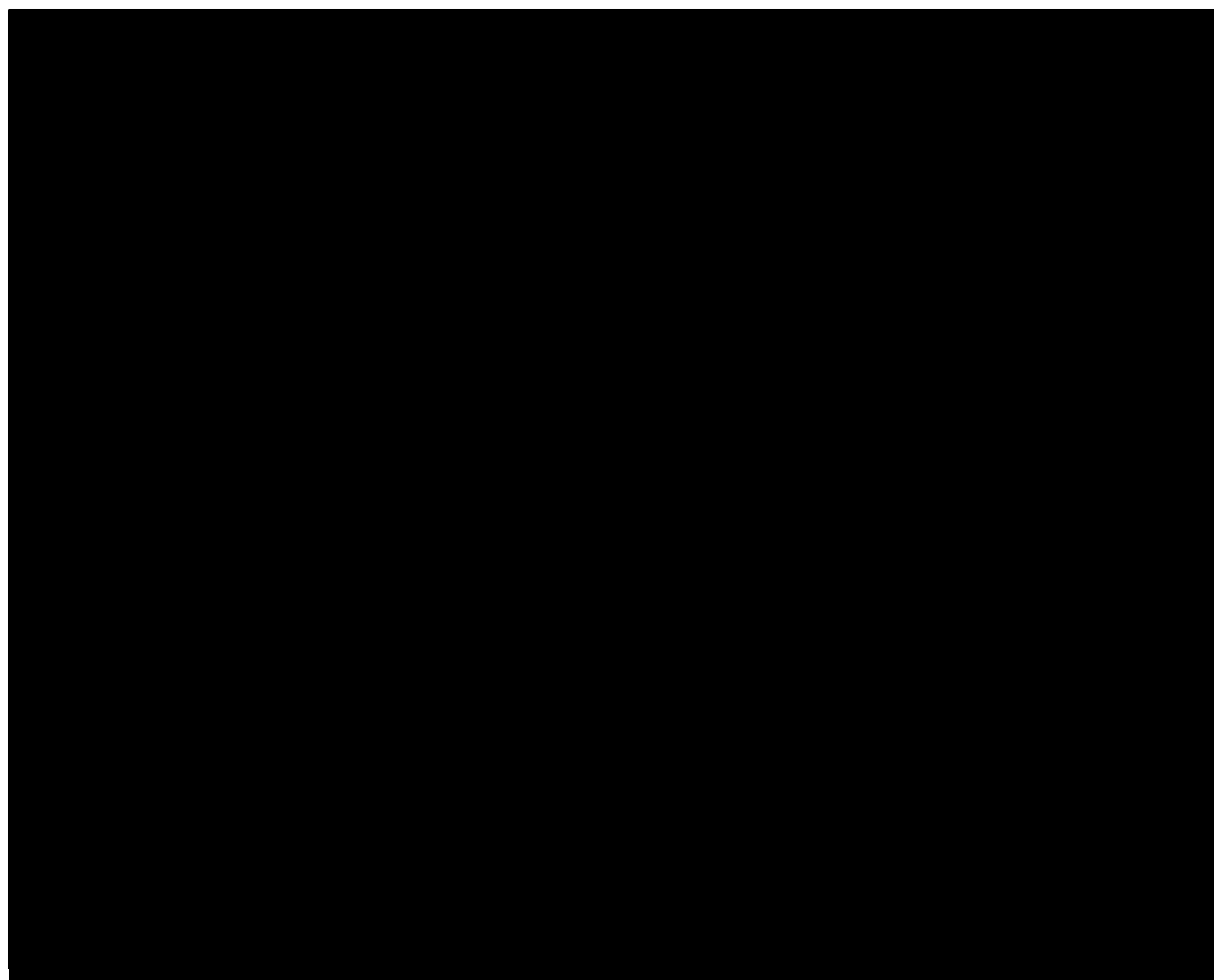
W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

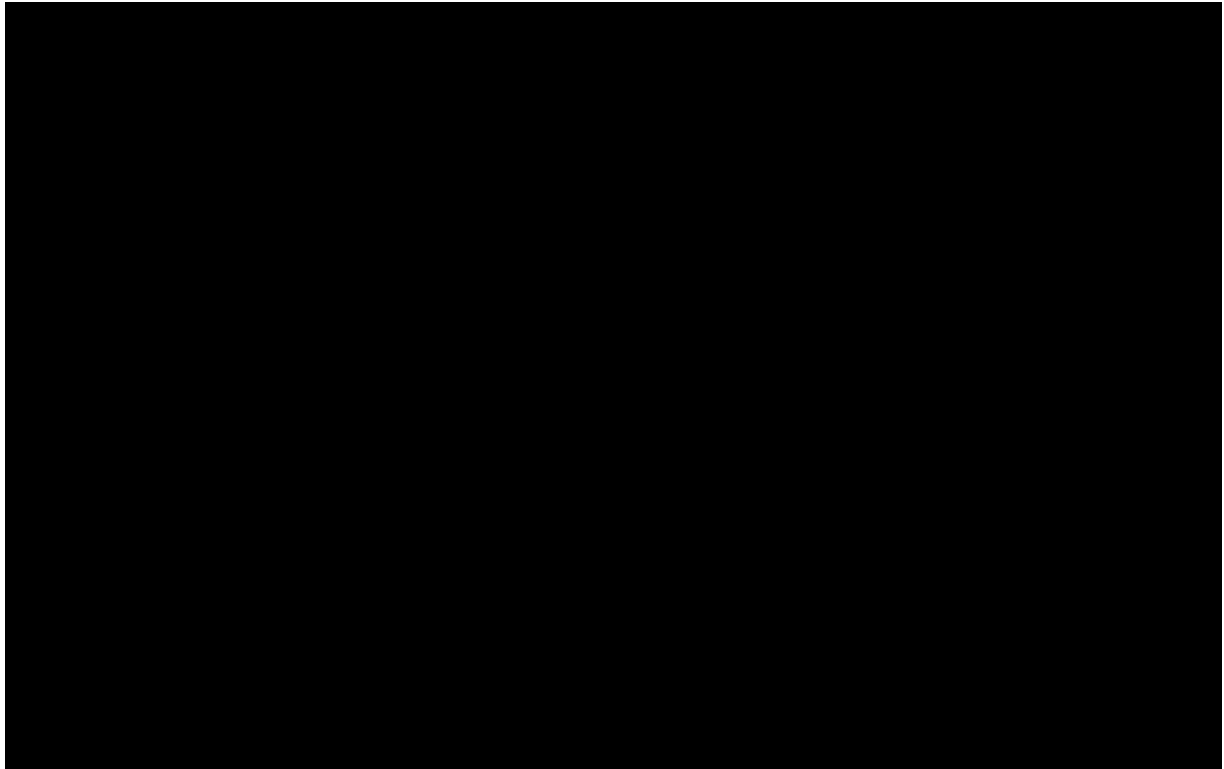
W modelu chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA ze względu na wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów odstąpiono od przeprowadzania wielokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania z uwzględnionymi komparatorami.

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

Tabela 88.

Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości





Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów w perspektywie płatnika publicznego z RSS przedstawiono w poniższych tabelach. Wyniki z pozostałych perspektyw i wariantów można wygenerować w ramach arkuszy kalkulacyjnych dołączonych do raportu.

Tabela 89.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości: SMA typu 1 – perspektywa płatnika publicznego z RSS

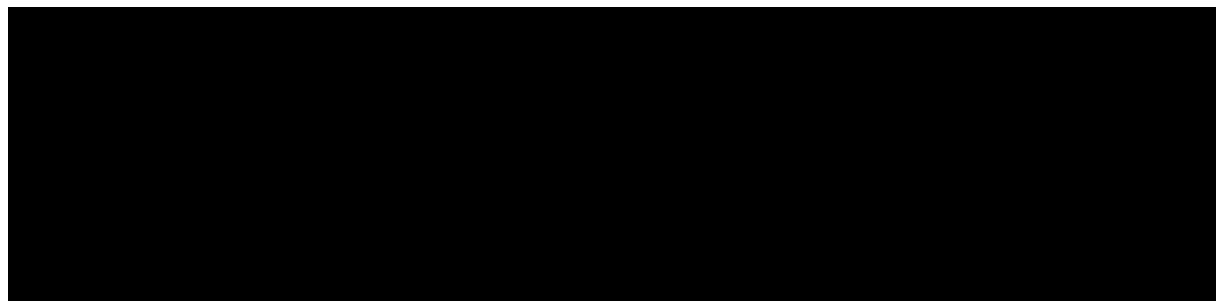
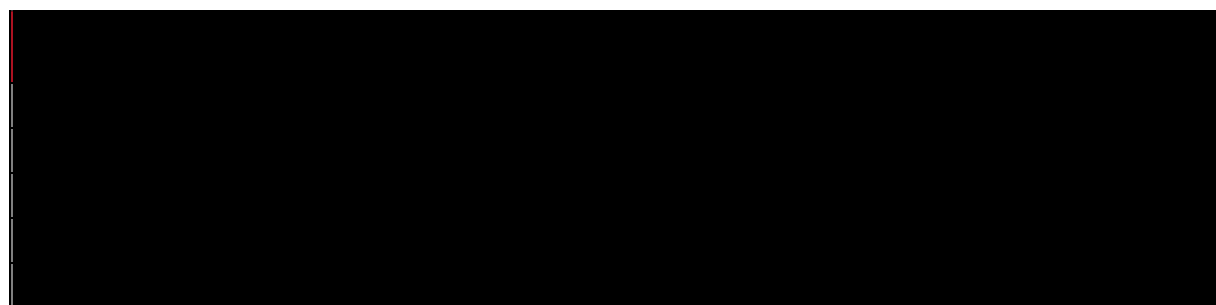


Tabela 90.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości: SMA typu 2/3 – perspektywa płatnika publicznego z RSS



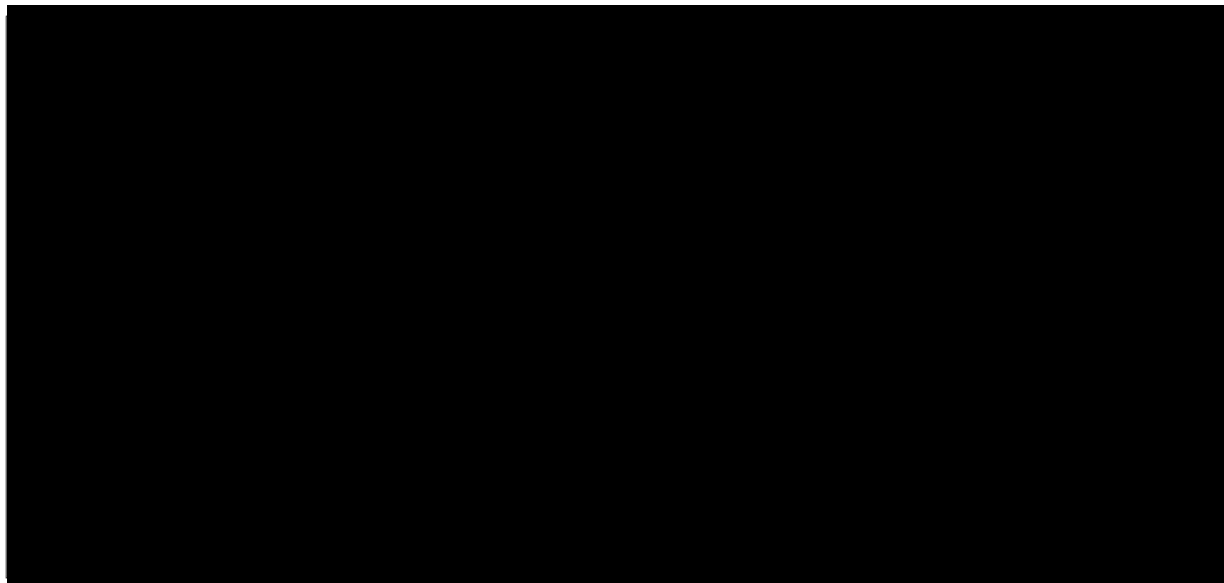
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji.

⁸ Średnia wartość ICUR z AWW to średni koszt inkrementalny z AWW podzielony przez średnie inkrementalne QALY z AWW

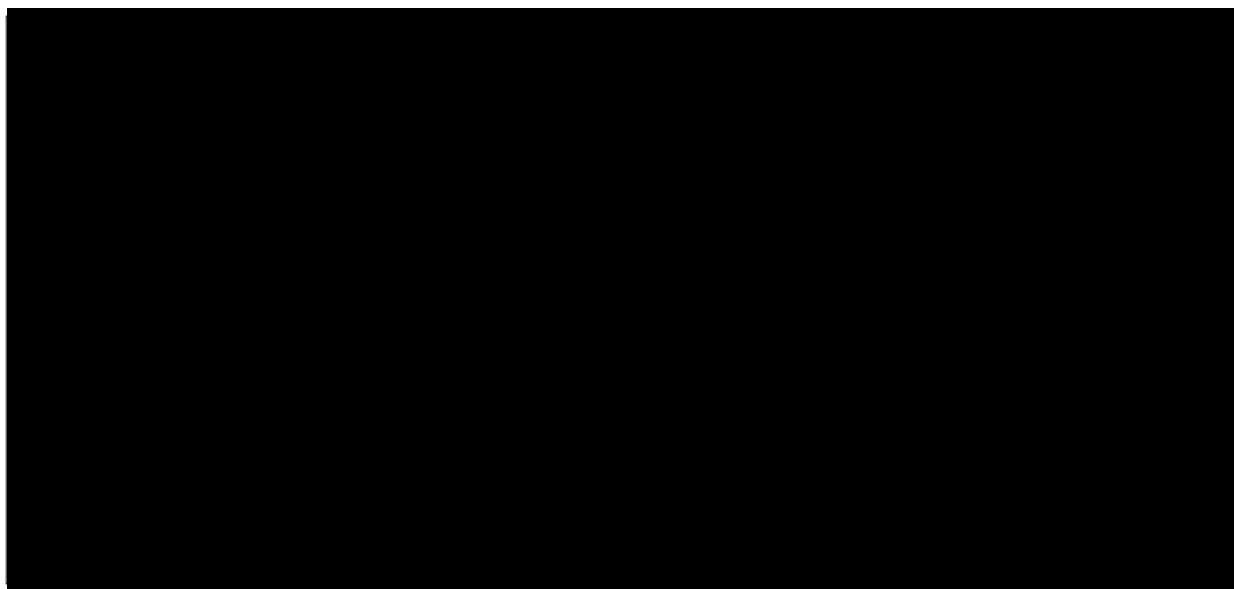
Rysunek 12.


Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości: SMA typu 1 – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 13.

Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości: SMA typu 2/3 – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego

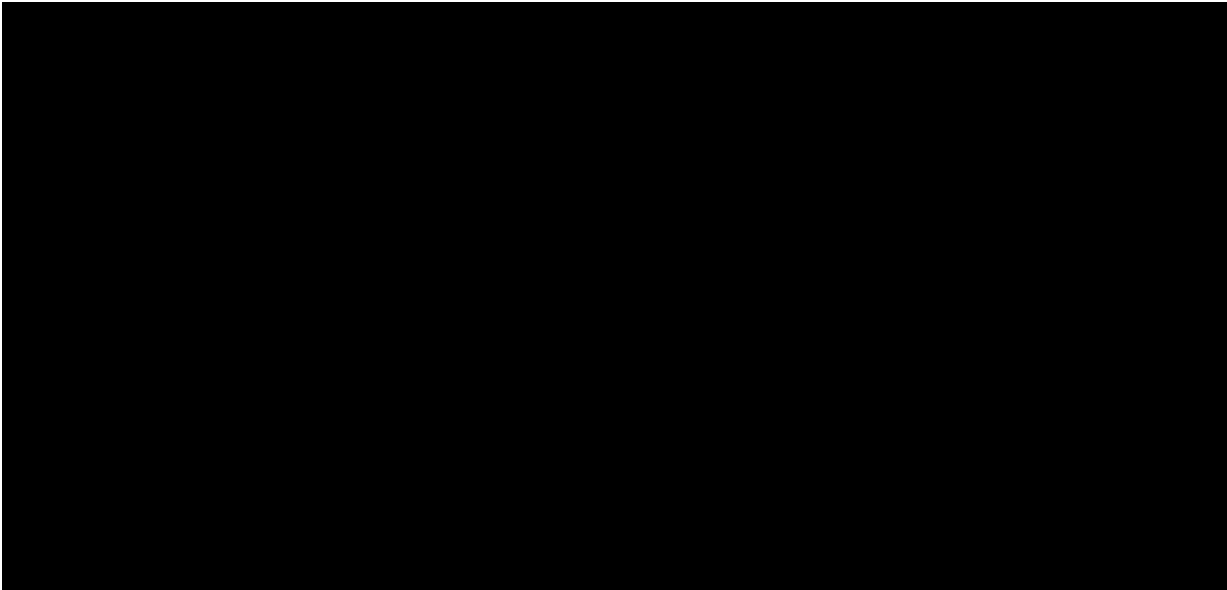


Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie z RSS. 

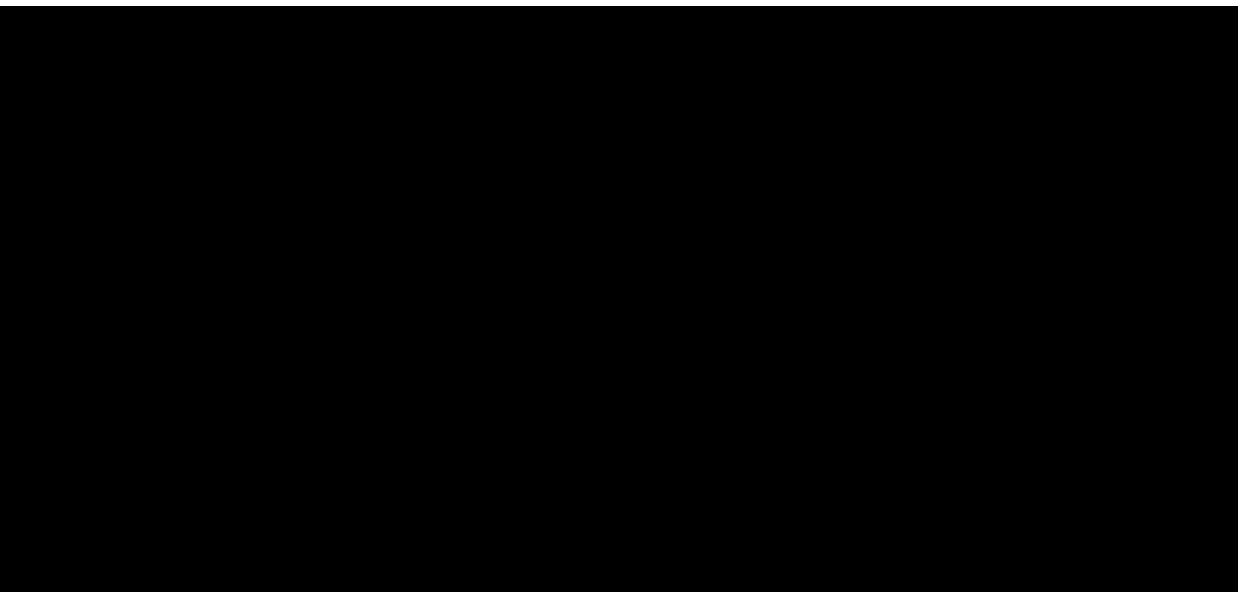




Rysunek 14.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora: SMA typu 1 – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 15.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora: SMA typu 2/3 – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego



11. Walidacja modelu

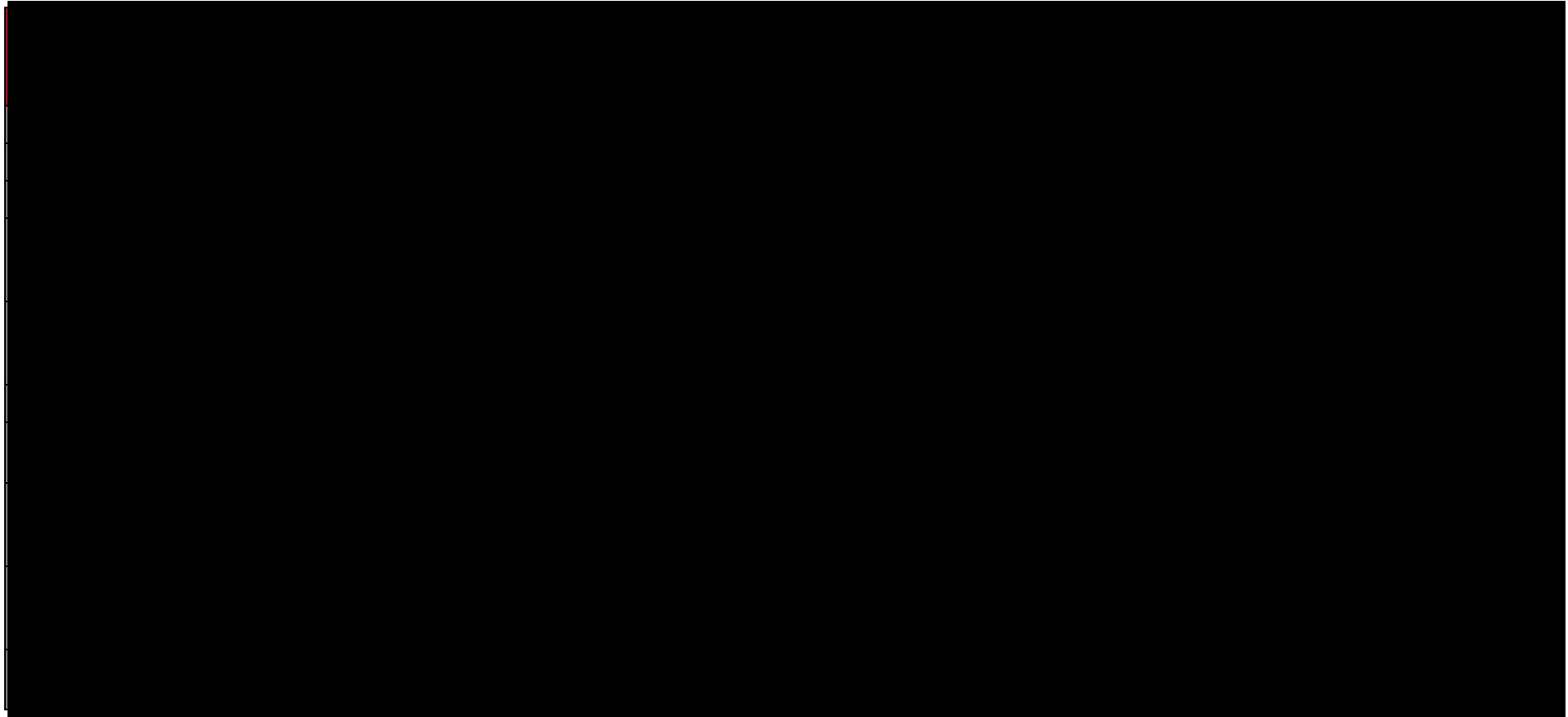
W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

11.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 91.
Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji przedobjawowej⁹



⁹ Wyniki przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS

Tabela 92.
Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji objawowej SMA typu 1⁹


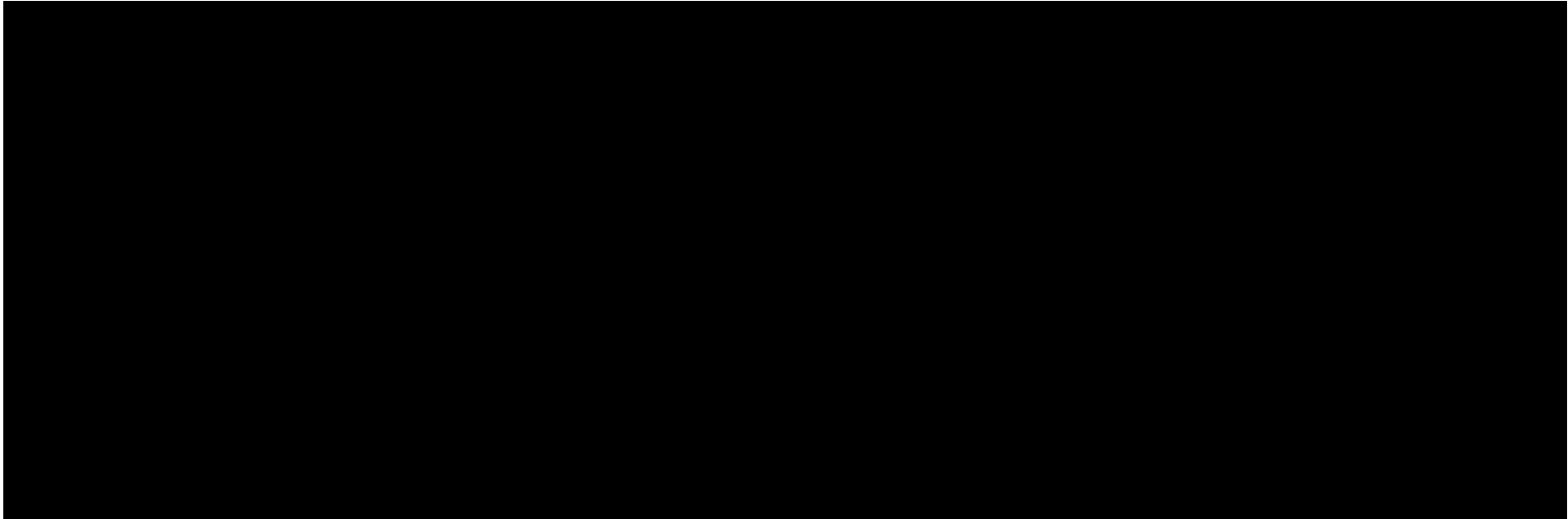
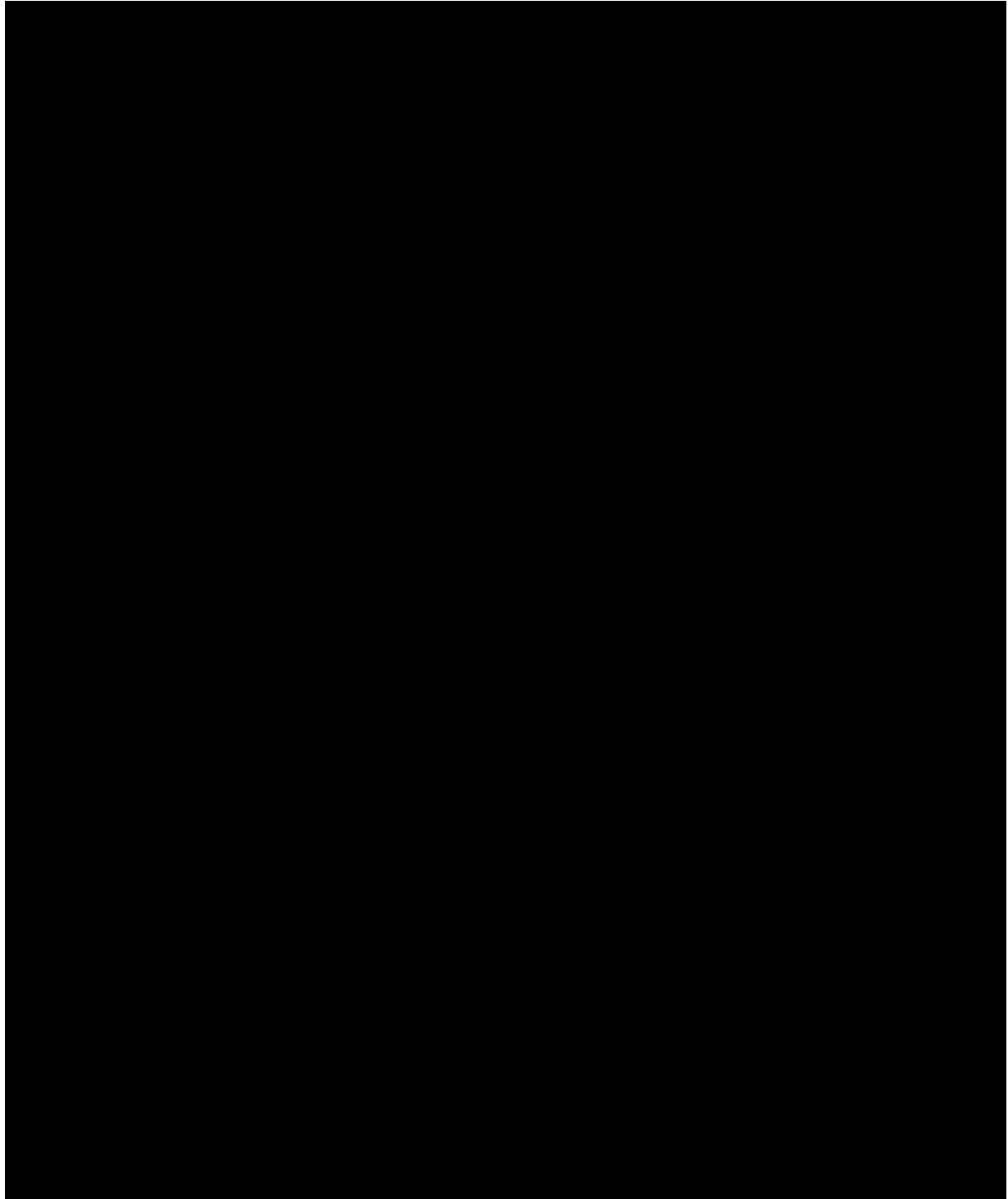


Tabela 93.
Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji objawowej SMA typu 2 i 3⁹



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelach stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modeli. Rozważono następujące równania (w ramach wszystkich ramion w modelach):

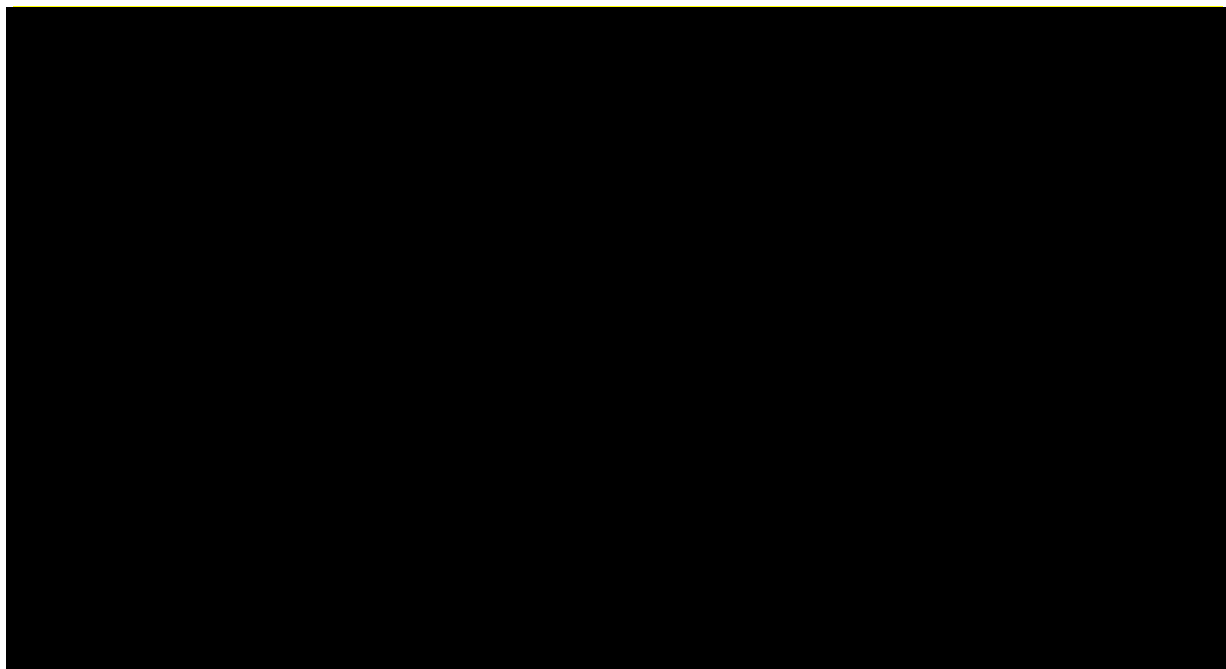


11.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano próby porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Jej wyniki umówiono w dyskusji.

11.3. Walidacja zewnętrzna

W modelu **chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA** walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, w których testowano przyjęcie alternatywnych wartości parametrów określających skuteczność porównywanych interwencji, dowodzących stabilności uzyskanych wyników. W związku z powyższym można uznać, iż modelowanie przeprowadzone w ramach niniejszego raportu dobrze odzwierciedla długookresowe wyniki zdrowotne.



SMA typu 1

Długoterminowe wyniki kliniczne w modelu dla typu 1 dla RYS i NUS w analizie podstawowej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 94.

Długoterminowe wyniki kliniczne dla RYS – model typu 1

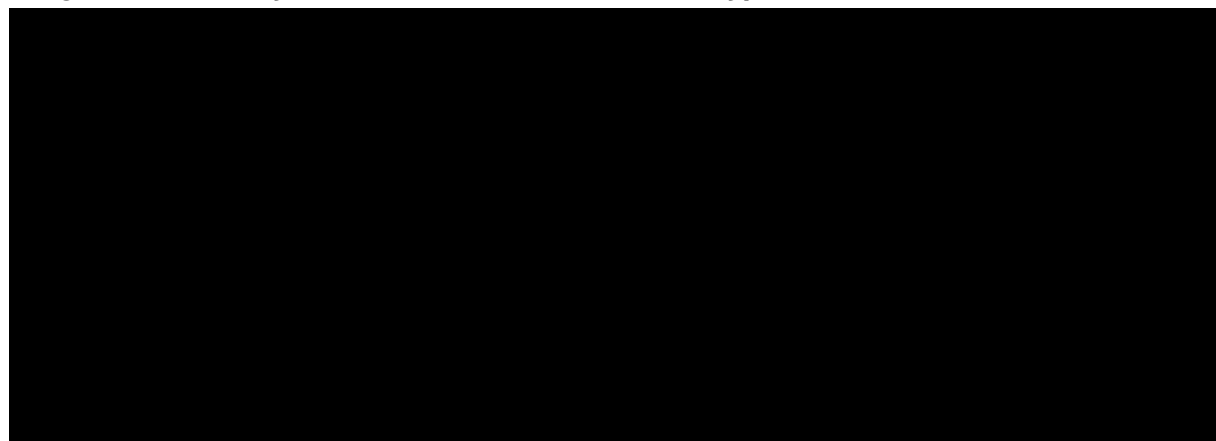
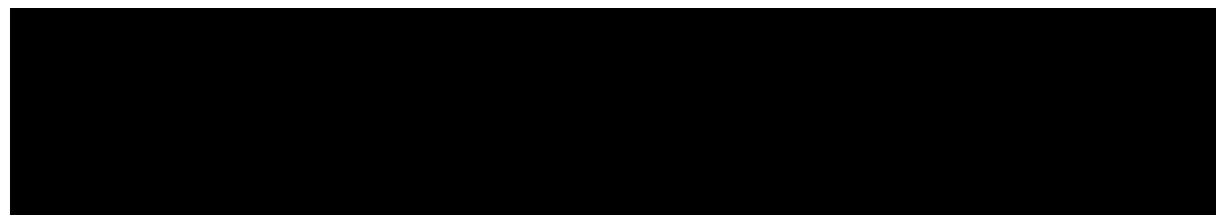
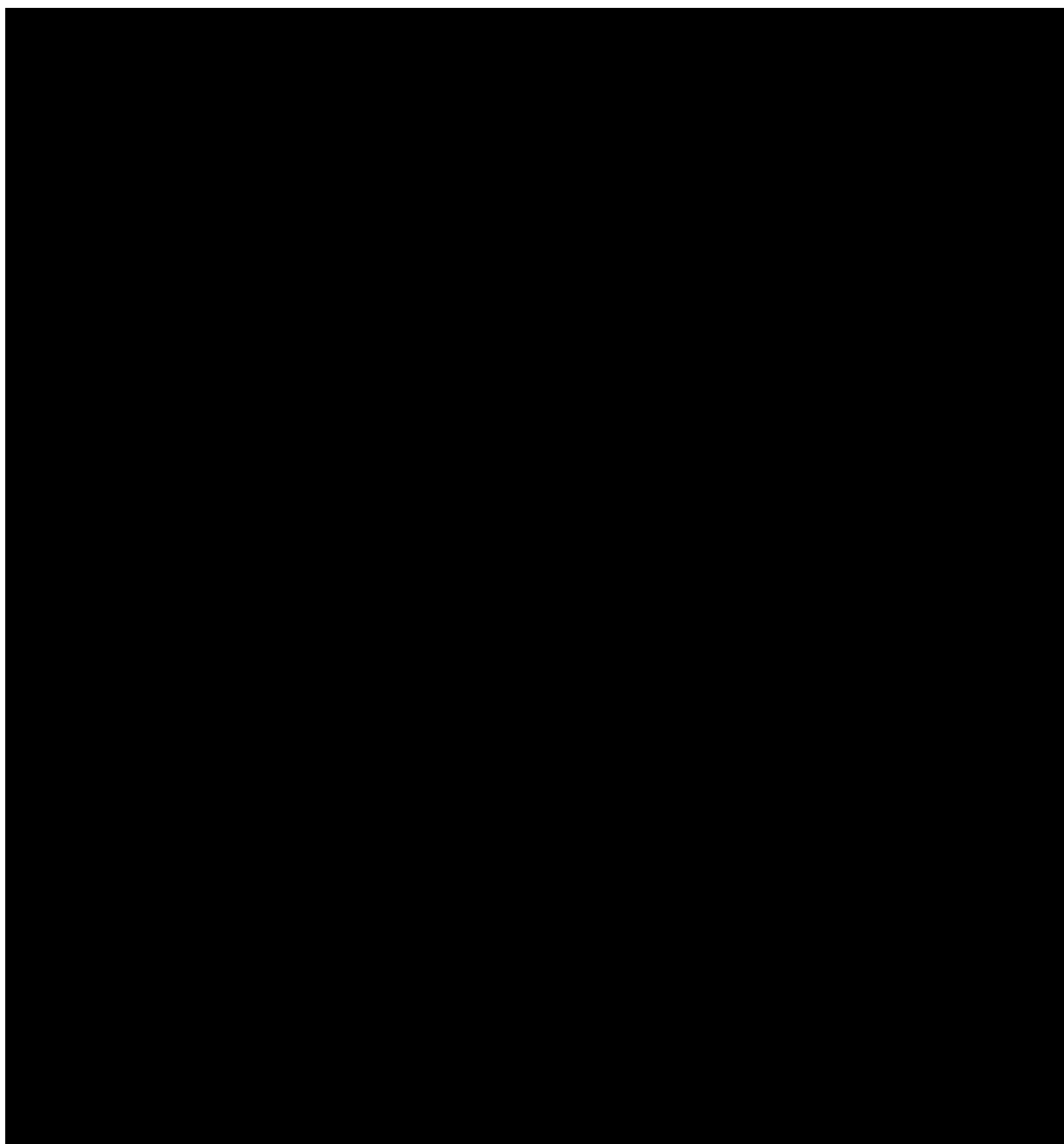


Tabela 95.

Długoterminowe wyniki kliniczne dla NUS – model typu 1





SMA typu 2/3

Długoterminowe wyniki kliniczne w modelu dla typu 2/3 dla RYS i NUS w analizie podstawowej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 96.

Długoterminowe wyniki klinicznej dla RYS – model typu 2/3

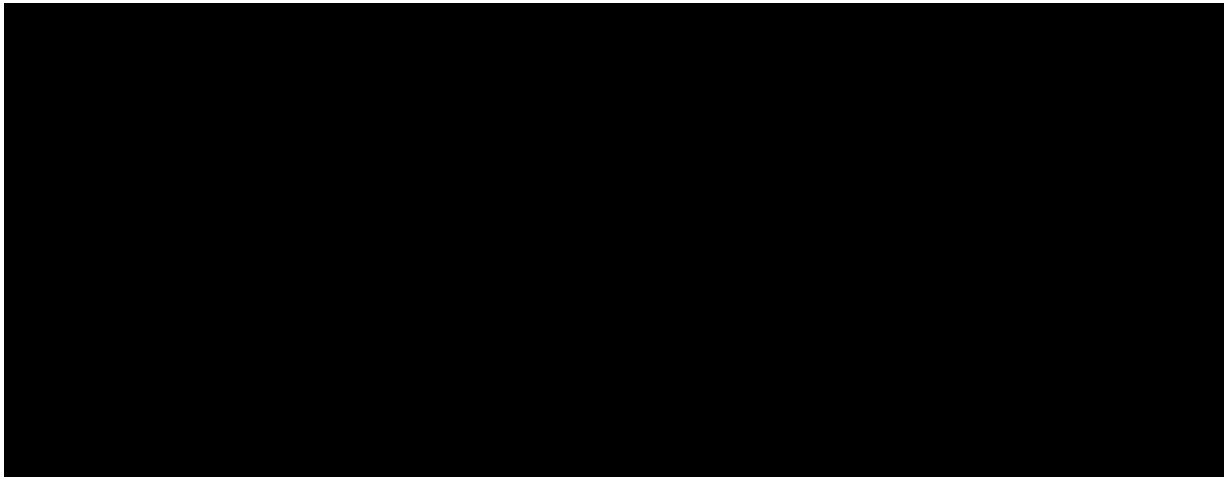
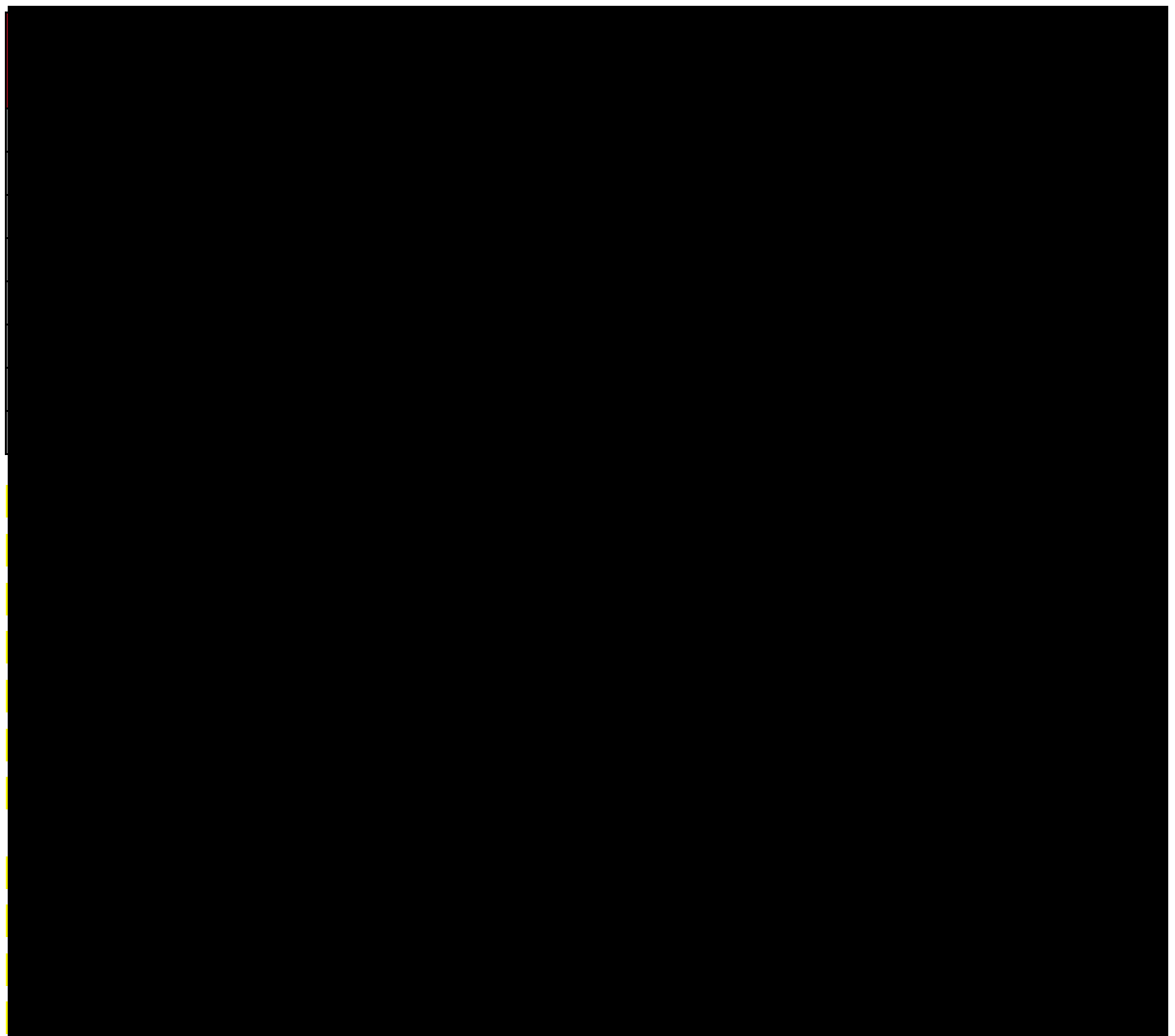
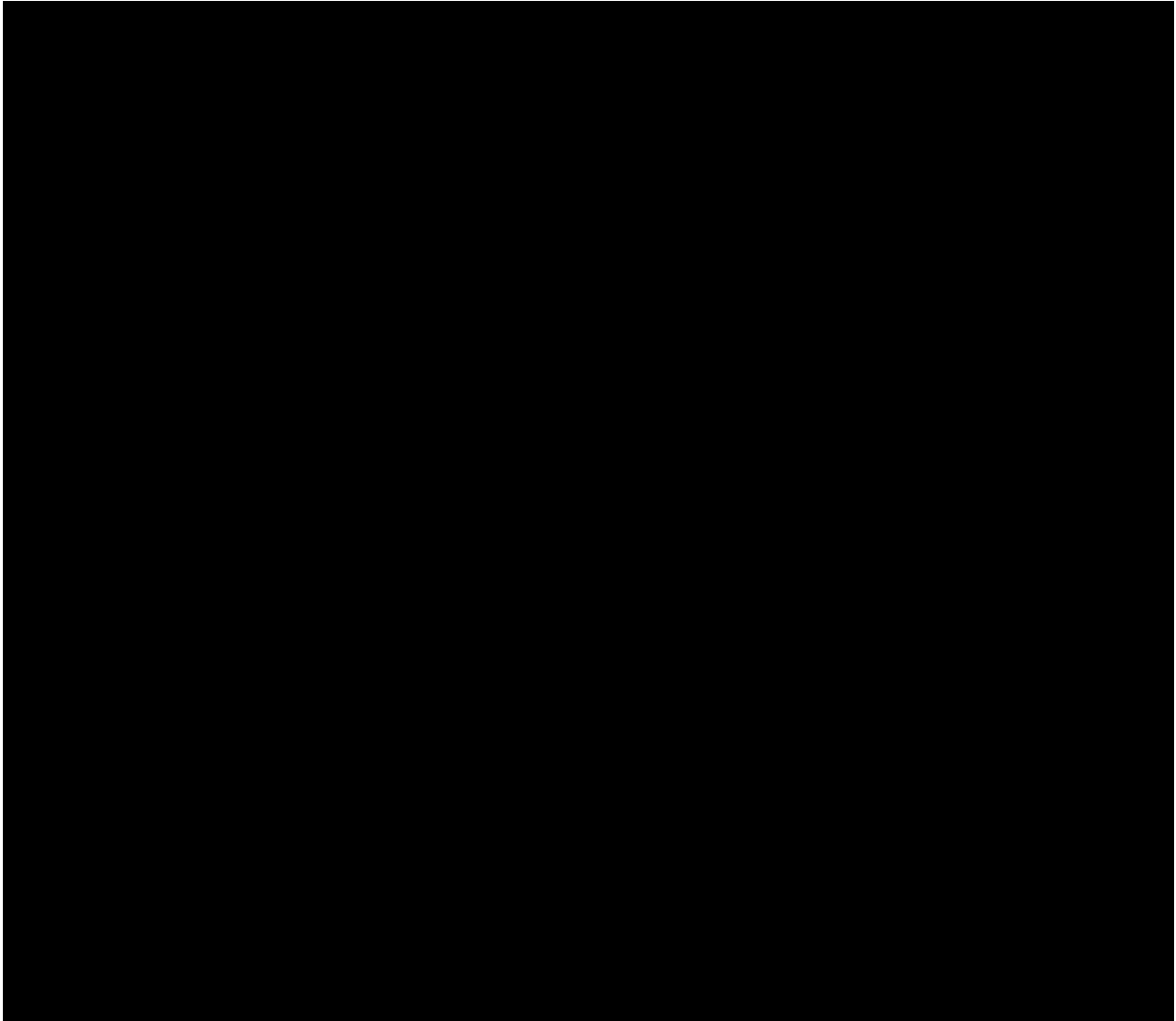


Tabela 97.

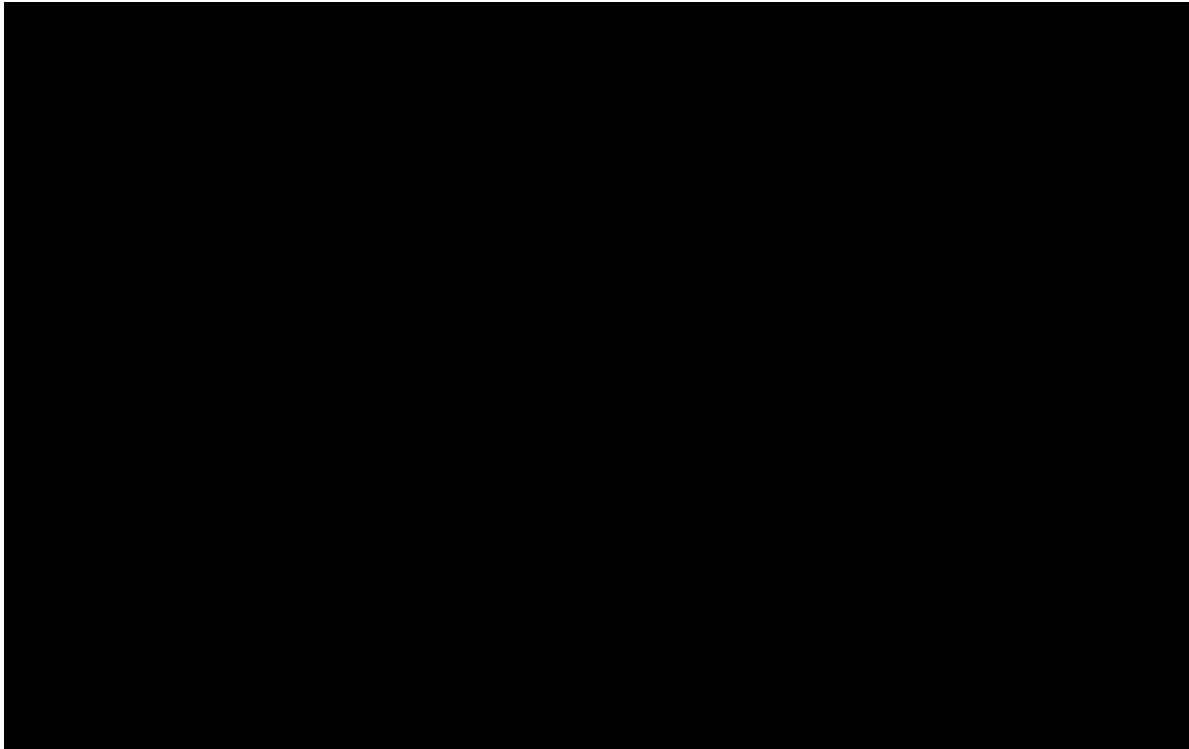
Długoterminowe wyniki klinicznej dla NUS – model typu 2/3





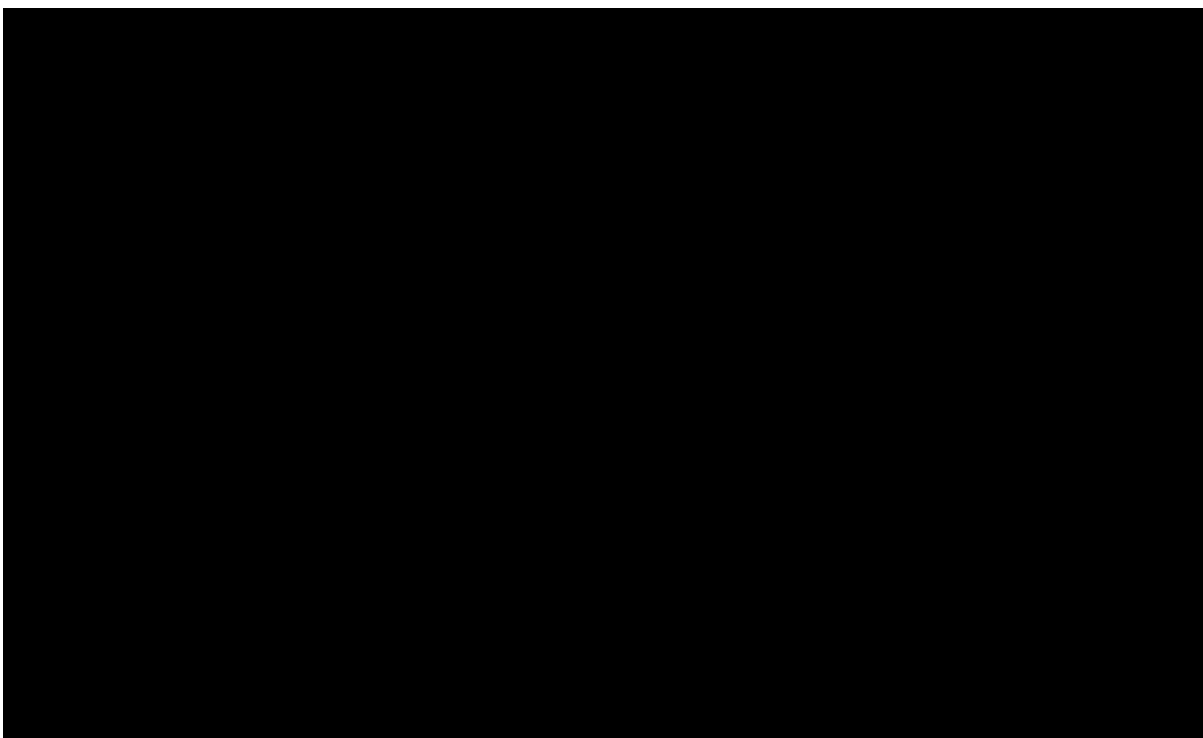
Rysunek 16.

Wykresy log-skumulowanego hazardu dla EFS – porównania  RYS vs BSC – SMA typu 1



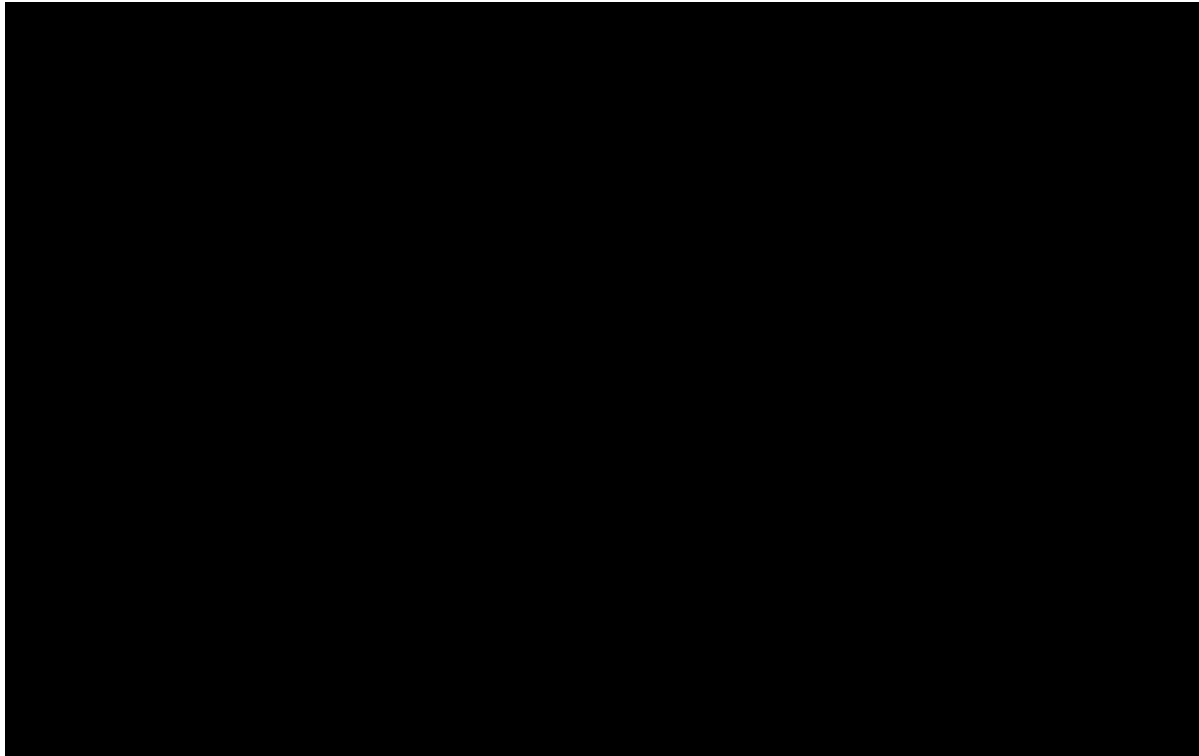
Rysunek 17.

Wykresy log-skumulowanego hazardu dla OS – porównania  RYS vs BSC – SMA typu 1



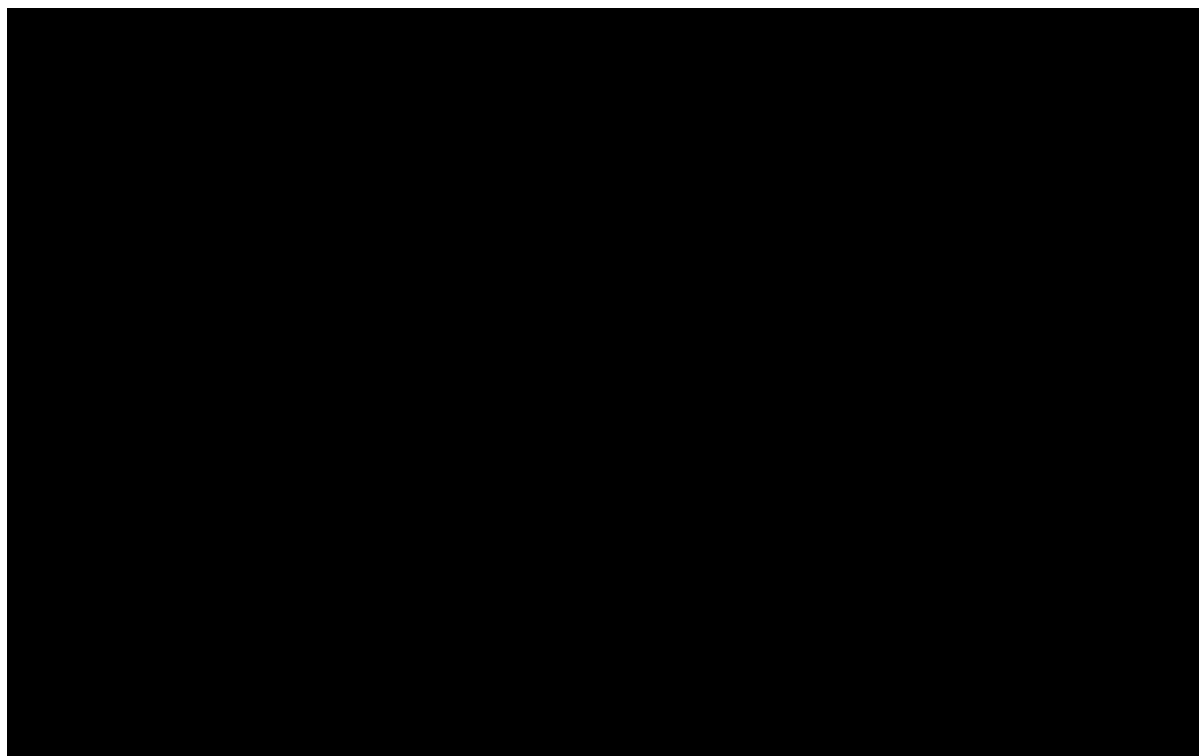
Rysunek 18.

Wykresy log-skumulowanego hazardu dla EFS – porównania ITC RYS vs BSC – SMA typu 1



Rysunek 19.

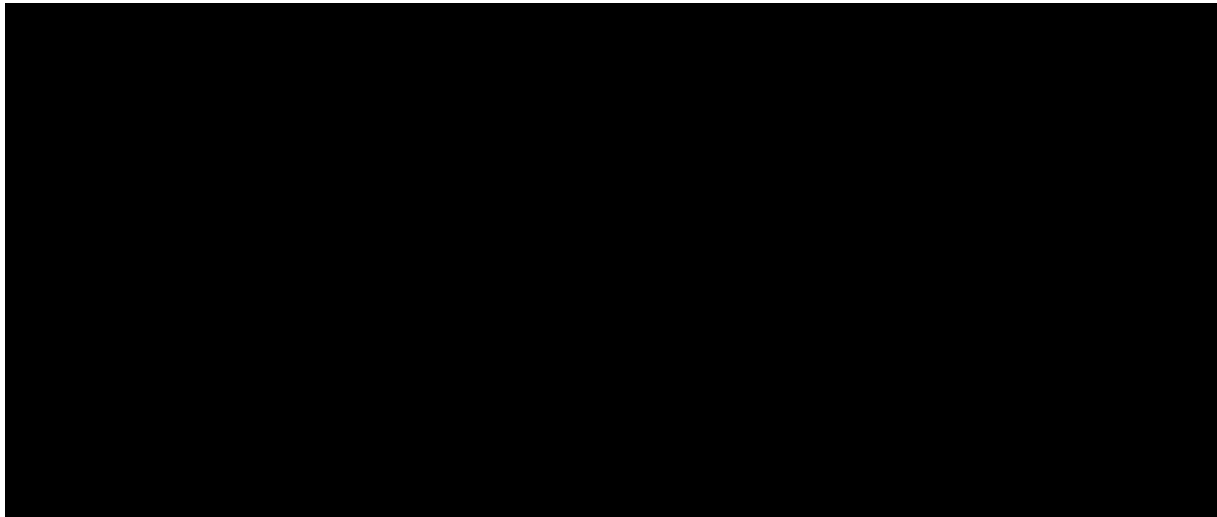
Wykresy log-skumulowanego hazardu dla OS – porównania ITC RYS vs BSC – SMA typu 1



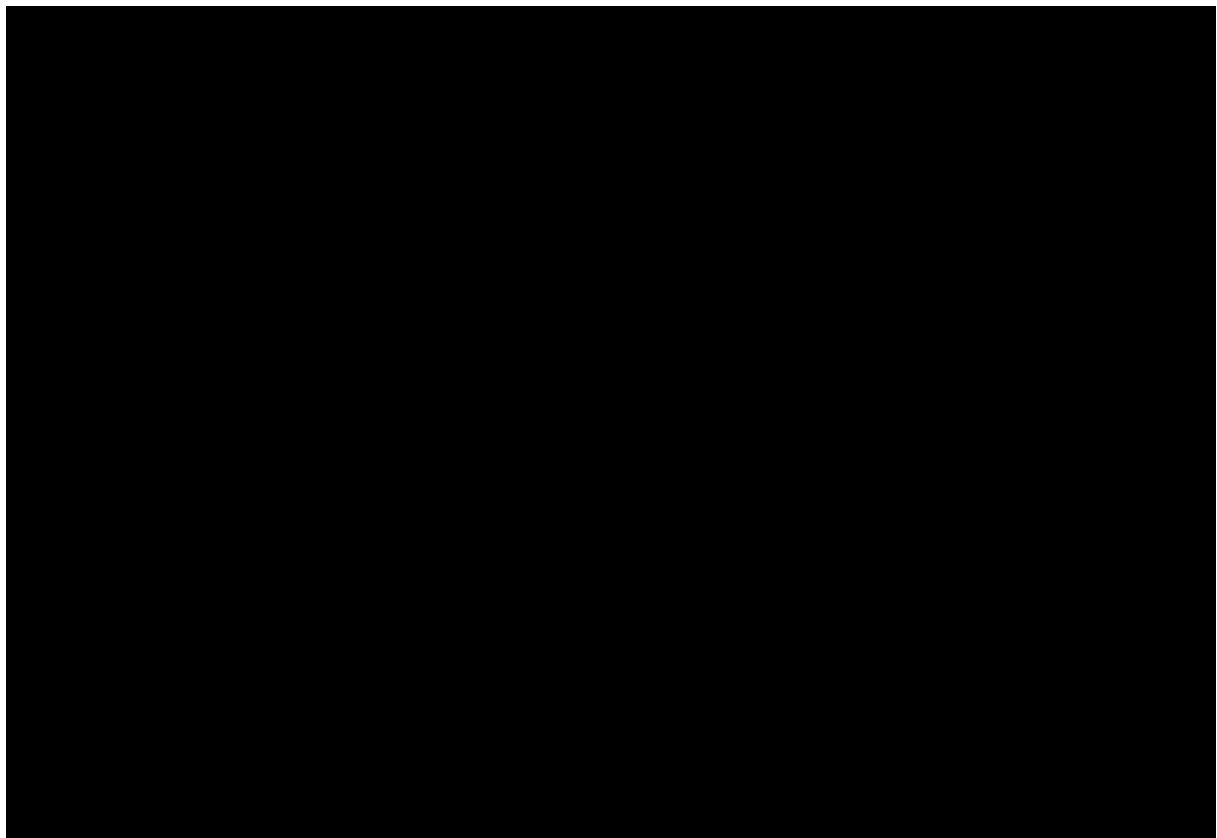
12. Ograniczenia i założenia

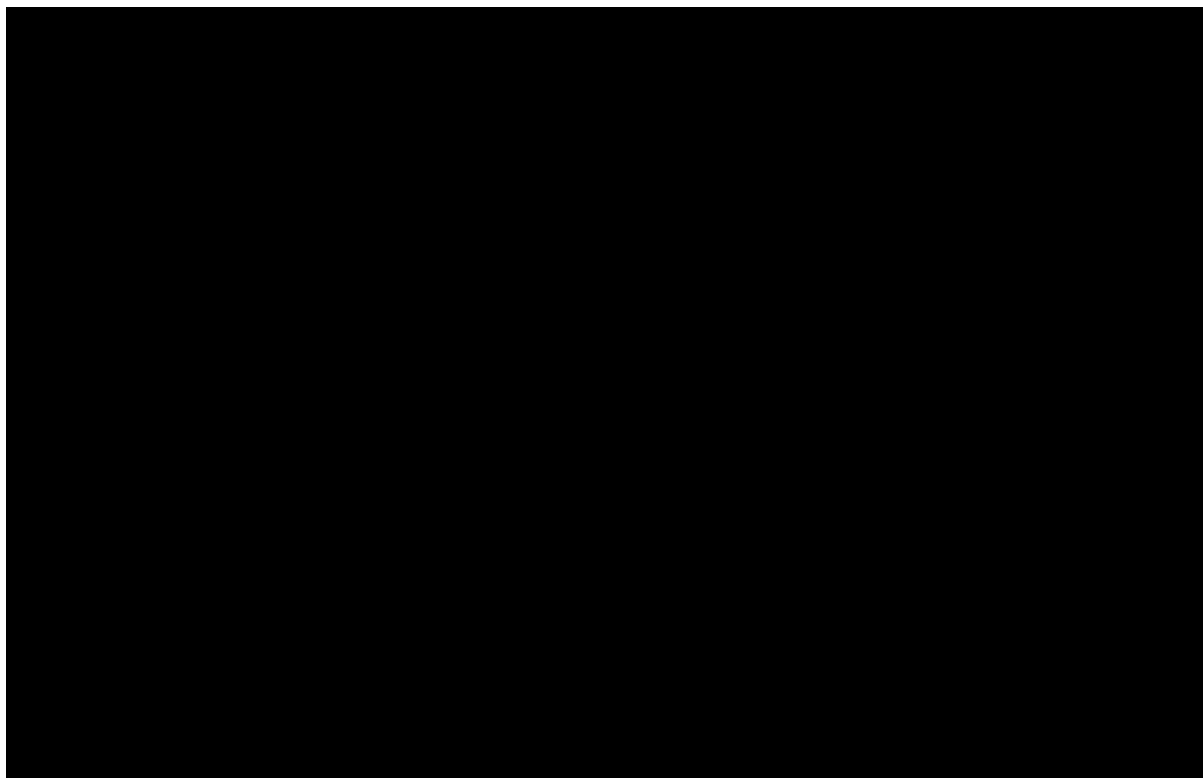
Do najważniejszych założeń w modelach należą:

Przedobjawowe rozpoznanie SMA

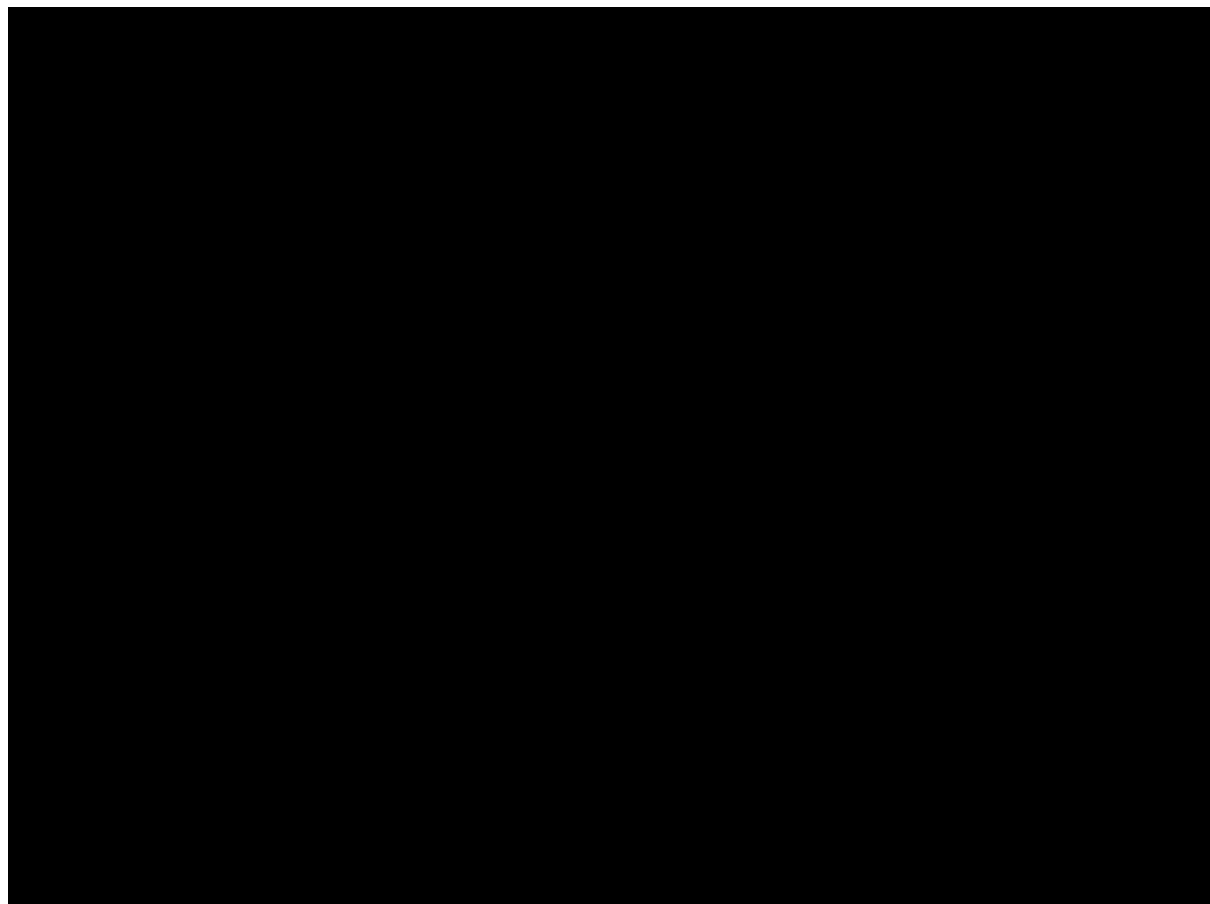


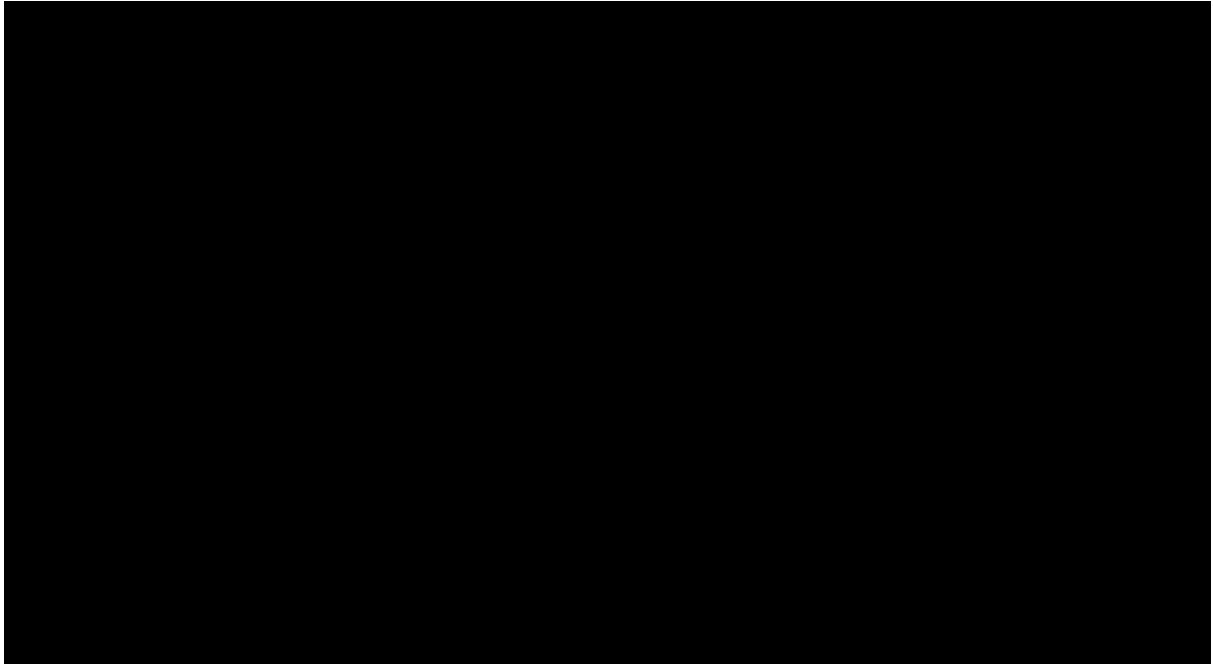
SMA typu 1





SMA typu 2/3



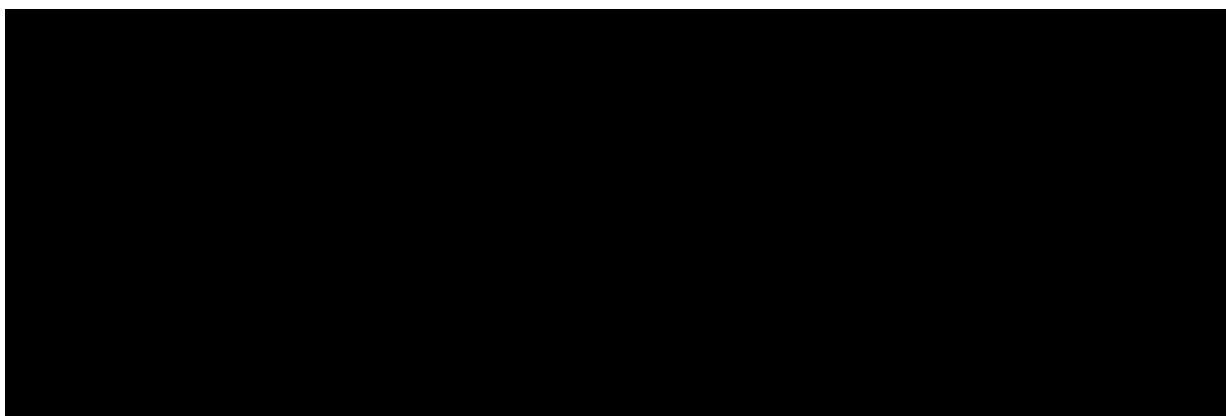


13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania RYS względem NUS i OA w leczeniu chorych na rdzeniowy zanik mięśni. Do oceny opłacalności stosowania rysdyplamu względem NUS u chorych z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 wykonano analizę użyteczności kosztów, natomiast z uwagi na niewykazanie istotnych statystycznie oraz klinicznie różnic pomiędzy RYS względem NUS i OA u chorych przedobjawowych w ramach tej populacji zdecydowano o przeprowadzeniu analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano modele Markowa dostarczone przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ*, *Danych przetargowych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka.

W przypadku populacji z klinicznym rozpoznaniem SMA analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy społecznej (włączając wpływ choroby na opiekunów pacjentów z SMA) w dożywotnim horyzoncie czasowym. W przypadku populacji przedobjawowej analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w 6-letnim horyzoncie czasowym.



Finansowanie ryśdyplamu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu SMA oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych z rdzeniowym zanikiem mięśni.

14. Dyskusja

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 15.2. W przeglądzie odnaleziono dwie publikacje spełniające zadane kryteria – *NICE TA755* oraz *Fernandes 2024*.

W raporcie *NICE TA755* wnioskodawca przedstawił w analizie przedłożonej do NICE dwa odrębne modele. W modelu dla SMA typu 2 i 3 wykorzystano dane kliniczne z badania SUNFISH. W modelu dla typu 1 SMA wykorzystano dane kliniczne z badania FIREFISH z wykorzystaniem analizy MAIC. W obu modelach porównywano rysdyplam z najlepszą opieką wspomagającą. Komitet weryfikujący stwierdził, że model opracowany przez firmę jest zasadniczo podobny do modelu zastosowanego w ocenie dla nusinersenu [NICE TA588]. Jest także zbieżny w podejściu do długoterminowego utrzymywania się efektu leczenia RYS w czasie z modelami dołączonymi do niniejszej analizy. [REDACTED]

[REDACTED] Wartości ICUR przedstawione przez Wnioskodawcę dla scenariusza podstawowego dla rysdyplamu w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą wynosiły poniżej £30 000 na QALY w przypadku SMA typu 2 i 3, lecz przekraczały £50 000 na QALY w przypadku SMA typu 1 (dokładne wartości ICUR są poufne, więc nie mogły być tutaj przedstawione).

Analiza opisana w publikacji *Fernandes 2024* miała na celu ocenę opłacalności onasemnogenu abeparwówek w porównaniu do nusinersenu i rysdyplamu w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni typu 1 z perspektywy brazylijskiego systemu opieki zdrowotnej.

Skonstruowano Model Markowa w horyzoncie dożywotnim. Koszty mierzono w bieżących wartościach waluty lokalnej (BRC, real) z 2022 r., a korzyści mierzono w latach życia skorygowanych o jakość (QALY). Wartości użyteczności uzyskano z literatury dotyczącej rdzeniowego zaniku mięśni typu 1, natomiast koszty związane z lekami i zasobami w każdym stanie zdrowia uzyskano z publikowanych danych brazylijskiego systemu opieki zdrowotnej.

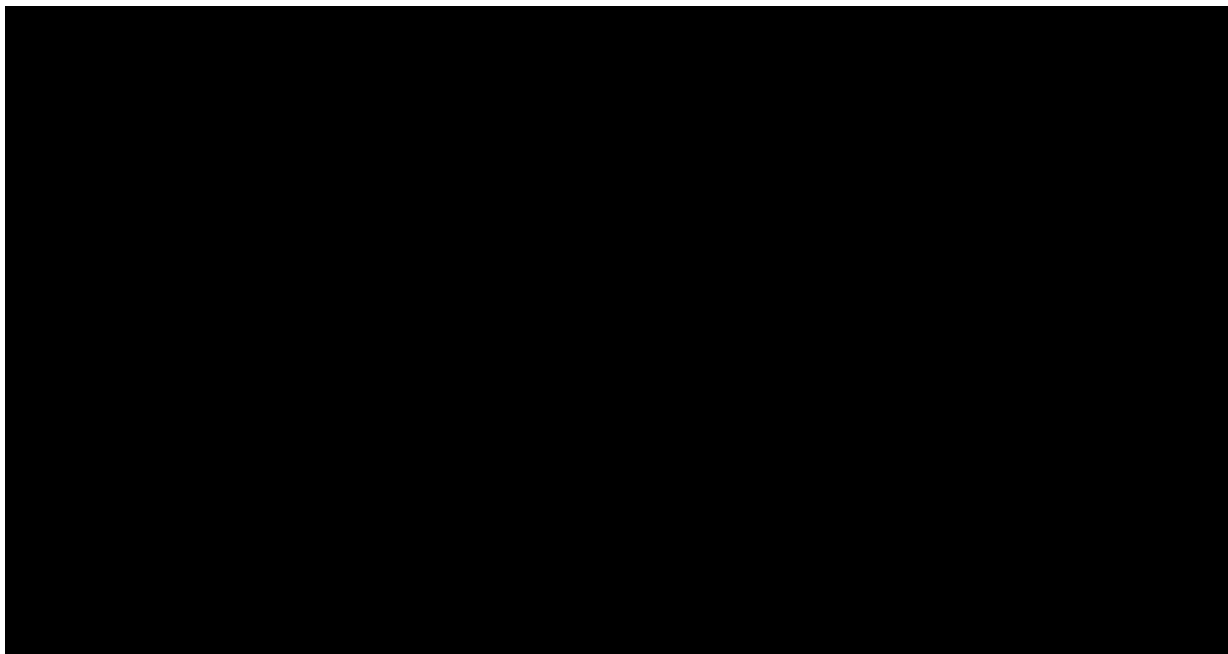
Inkrementalny koszt stosowania onasemnogenu abeparwówek względem NUS wyniósł 2 468 448,06 BRC (2 024 127 PLN po kursie NBP BRC/PLN = 0,82), a inkrementalne QALY 3.

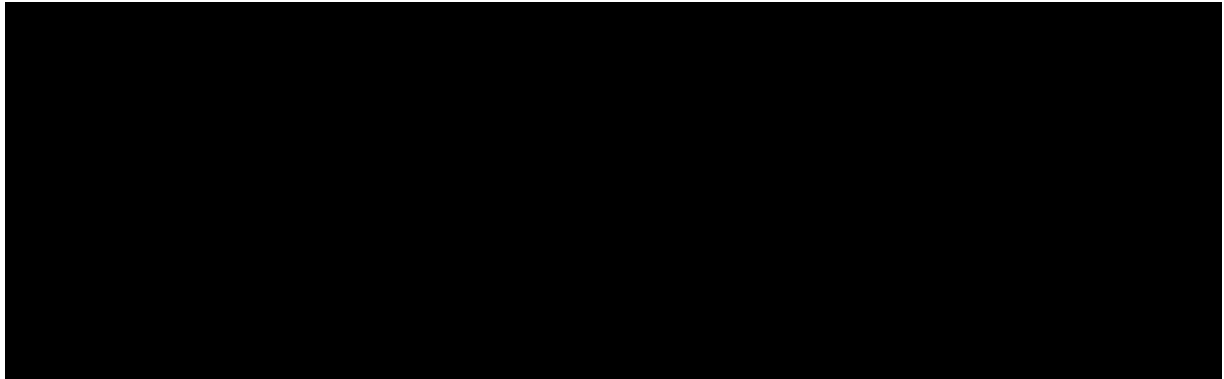
Współczynniki efektywności kosztowej wyniósł 742,890,92 BRC/QALY (609 171 PLN/QALY). Współczynnik opłacalności kosztowej dla RYS względem NUS wyniósł 926,586,22 BRC/QALY (759 801 PLN/QALY).

W analizie wskazano, iż onasemnogen abeparwówek jest skuteczniejszą opcją niż nusinersen i rysdyplam, aczkolwiek wiąże się z bardzo wysokim inkrementalnym kosztem.

Dodatkowo odnaleziono podsumowanie oceny australijskiej agencji HTA (PBAC) ws. rysdyplamu w leczeniu SMA [PBAC 2021]. Agencja oceniła wniosek w trzech populacjach chorych: z SMA typu 1/2/3a w wieku poniżej 18 r.ż., z SMA typu 3b w wieku poniżej 18 r.ż. oraz z SMA typu 1/2/3 powyżej 18 r.ż. W pierwszej z wymienionych populacji wykonano analizę minimalizacji kosztów RYS vs NUS, w drugiej populacji nie przedstawiono odrębnych wyników efektywności kosztowej (określono jednak, iż najlepszym komparatorem w tej populacji jest BSC), w trzeciej zaś populacji wykonano CUA RYS vs BSC. ICUR w ramach porównania RYS vs BSC wyniósł ponad \$1,055,000/QALY (populacja 3). W ramach CMA dla populacji 1 określono, iż stosowanie RYS wiąże się z oszczędnościami związanymi z brakiem kosztu podania leku (przyjęto taki koszt RYS, aby koszty 5-letniej terapii RYS i NUS były równe).

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).





Leki stosowane w chorobach rzadkich charakteryzują się wysokimi cenami ze względu na wysokie jednostkowe koszty rozwoju i badań w fazie wstępnej przypadające na chorego. Z jednej strony niewielka populacja osób kwalifikuje się do leczenia, a z drugiej strony producent ponosi wysokie koszty generowane przez obszar R&D. Rachunek ekonomiczny implikuje więc wysoką cenę terapii stosowanych w chorobach rzadkich. W przypadku analiz wykonywanych dla technologii stosowanych w chorobach ultraradkich należy spodziewać się zatem wyższych wartości współczynników kosztów-użyteczności niż w analizach dla technologii powszechnie stosowanych [Łanda 2009]. Tym samym, we wnioskowanym przypadku, nie należy oczekiwać wyników opłacalności mieszczących się poniżej progu opłacalności (definiowanego na poziomie równym trzykrotnej wartości PKB per capita za jednostkę efektu zdrowotnego). W innym przypadku dostęp chorych do skutecznego leczenia przy pomocy leków innowacyjnych może pozostać poważnie ograniczony.

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2;
- **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.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania, zaprezentowaną w tabeli

poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 98.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality of life" OR "quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR E5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	505 042
#2	SMA OR "spinal muscular atrophy"	35 253
#3	#1 AND #2	498

Data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2024

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

15.1.3. Selekcja badań

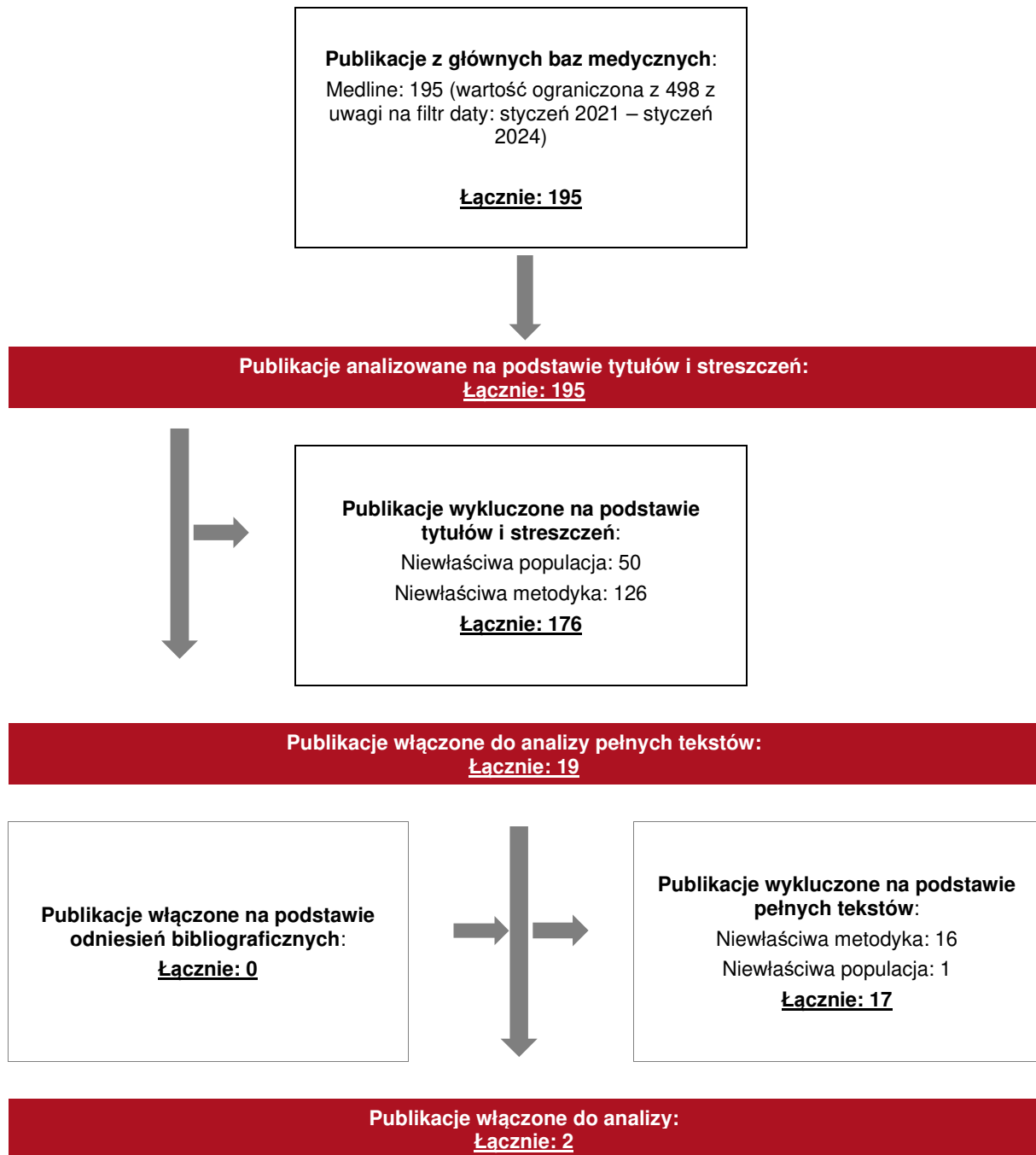
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.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

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, jeżeli odnaleziony zostanie przegląd systematyczny użyteczności, nie budzący wątpliwości od względem metodologicznym i aktualny (do 5 lat), można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności. W toku prac nad przeglądem wyszukano publikacje *Sutherland 2021*, która spełnia zadane kryteria. W związku z tym proces selekcji wykonano od daty publikacji 8 marca 2021 (końcowa data selekcji w przeglądzie systematycznym *Sutherland 2021*).

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA, przedstawionym poniżej (założono filtr w bazie Medline, ograniczający datę wyszukania do okresu 1 stycznia 2021 do daty wyszukania 25 stycznia 2024 r.).

Rysunek 20.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 195 publikacji w formie tytułów i abstraktów (założono filtr w bazie Medline, ograniczający datę wyszukania do okresu 1 stycznia 2021 do daty wyszukania 25.01.2024).

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 2 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych, wraz z publikacją *Sutherland 2021*, stanowiącą przegląd systematyczny badań jakości życia u chorych z SMA i ich opiekunów.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Sutherland 2021*, *Hu 2022* i *Landfeldt 2024*.

Parametry wyszukiwania w przeglądzie systematycznym *Sutherland 2021* zostały zaprojektowane tak, aby uchwycić użyteczności dla odpowiednich stanów zdrowia SMA uzyskanych przy użyciu instrumentów opartych o pomiar preferencji, metody bezpośrednie pomiaru użyteczności, algorytmów mapowania, badań winietowych oraz użyteczności opiekunów pacjentów z SMA.

Ostatecznie zakwalifikowano 14 publikacji, które spełniły kryteria włączenia do przeglądu: 9 publikacji pełnotekstowych [*Lloyd 2019*, *Chambers 2020*, *Pena-Longobardo 2020*, *Lopez-Bastida 2017*, *Malone 2019*, *Sampson 2019*, *Belter 2020*, *Binz 2021*, *McMillan 2021*] i 5 abstraktów [*Thompson 2017*, *Lo 2020a*, *Lo 2020b*, *Love 2019*, *Rowell 2020*].

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

Tabela 99.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych w przeglądzie systematycznym *Sutherland 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rozpoznanie choroby / stan zdrowia	Średnia użyteczność EQ-5D	Zakres zmienności	Liczba uczestników badania	
Lopez-Bastida 2017	EQ-5D-3L (chorzy)	SMA typu 2	-0,012	±0,347	60	
		Wszystkie typy SMA	0,158	±0,440	81 (60: Typ 2; 8: Typ 1; 13: Typ 3)	
	EQ-5D-3L (opiekunowie)	SMA typu 2	0,472	±0,475	60	
		Wszystkie typy SMA	0,484	±0,448	81	
Lloyd 2019	EQ-5D-Y	SMA typu 1	Baseline	-0,12	±0,19	5 (eksperci kliniczni wypełniający kwestionariusz EQ-5D-Y)
			Pogorszenie względem baseline	-0,24	±0,14	
			Poprawa względem baseline	-0,17	±0,17	
			Siedzenie bez podparcia	-0,04	±0,12	
			Stanie z podparciem	0,04	±0,09	
			Chodzenie z podparciem	0,52	±0,22	
			Stanie/chodzenie bez podparcia	0,71	±0,14	
			Operacja skoliozy	-0,22	±0,22	
			Chorzy wymagający żywienia dojelitowego	-0,17	±0,17	
			Chorzy wymagający trwałej wentylacji	-0,33	±0,27	
		SMA typu 2	Baseline	0,04	±0,10	5 (eksperci kliniczni wypełniający kwestionariusz EQ-5D-Y)
			Pogorszenie względem baseline	-0,13	±0,06	
			Niewielka poprawa względem baseline	0,04	±0,11	
			Umiarkowana poprawa względem baseline	0,10	±0,09	
Stanie/chodzenie z podparciem	0,39	±0,29				
Stanie/chodzenie bez podparcia	0,72	±0,12				
Utrata możliwości chodzenia	-0,12	±0,16				
Chambers 2020	EQ-5D-Y (chorzy)	SMA typu 1	0,104	±0,278	4	
		SMA typu 2	0,067	±0,158	24	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rozpoznanie choroby / stan zdrowia		Średnia użyteczność EQ-5D	Zakres zmienności	Liczba uczestników badania
		SMA typu 3		0,252	±0,332	9
		Wszystkie typy SMA		0,115	±0,227	37
	CarerQoL	SMA typu 1		0,714	±0,091	
		SMA typu 2		0,703	±0,134	
		SMA typu 3		0,715	±0,202	
		Wszystkie typy SMA		0,708	±0,148	
<i>Pena-Longobar do 2020</i>	EQ-5D-3L (chorzy)	SMA		0,167	±0,277	34 (Stany Zjednoczone)
				0,116	±0,285	27 (Francja)
				0,532	±0,335	25 (Niemcy)
	EQ-5D-5L (opiekunowie)	SMA		0,852	±0,155	11 (Stany Zjednoczone)
				0,396	±0,468	16 (Francja)
				0,800	±0,298	14 (Niemcy)
<i>Belter 2020</i>	HUI3	SMA typu 1 (chorzy powyżej 18 r.ż.)	Permanentna wentylacja	-0,05	±0,10	478 (Typ 1 SMA: 121; Typ 2 SMA: 225; Typ 3 SMA: 132)
			Brak siedzenia	0,06	±0,10	
			Siedzenie z podparciem	0,11	±0,21	
		SMA typu 2 (chorzy powyżej 18 r.ż.)	Permanentna wentylacja	0,10	±0,11	
			Brak siedzenia	0,12	±0,12	
			Siedzenie z podparciem	0,26	±0,16	
			Chodzenie z podparciem	0,44	±0,12	
			Chodzenie bez podparcia	0,58	±0,15	
		SMA typu 3 (chorzy powyżej 18 r.ż.)	Brak siedzenia	0,14	±0,13	
			Chodzenie z podparciem	0,35	±0,21	
			Chodzenie bez podparcia	0,64	±0,24	
			Siedzenie bez podparcia	0,23	±0,11	
		<i>Binz 2021</i>	EQ-5D-5L	Dorośli z SMA		
<i>Lo 2020a</i>		SMA typ 2/3		0,940	±0,091	83

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rozpoznanie choroby / stan zdrowia		Średnia użyteczność EQ-5D	Zakres zmienności	Liczba uczestników badania
		Opiekunowie chorych z SMA	Siedzenie z podparciem	0,862	±0,127	
			Siedzenie bez podparcia	0,939	±0,092	
			Stanie z podparciem	0,964	±0,074	
			Wentylacja mechaniczna poniżej 16 godz. dziennie	0,915	±0,099	
			Brak wentylacji mechanicznej	0,968	±0,075	
<i>Lo 2020b</i>	TTO (w formie obniżki użyteczności)	SMA	Brak siedzenia	-0,408	(-0,440; -0,337)	506 (respondentami byli przedstawiciele populacji generalnej)
			Siedzenie z podparciem	-0,068	(-0,083; -0,053)	
			Siedzenie bez podparcia	-0,222	(-0,242; -0,201)	
			Stanie z podparciem	-0,068	(-0,083; -0,053)	
			Chodzenie z podparciem	-0,068	(-0,083; -0,053)	
			Wspomaganie oddychania poniżej 16 godz. na dobę	-0,159	(-0,174; -0,143)	
			Wspomaganie oddychania powyżej 16 godz. na dobę	-0,304	(-0,328; -0,281)	
<i>Love 2019</i>	HUI3	Chorzy z SMA poniżej 18 r.ż.	Ogółem Typ 1-3	0,31	±0,27	14
			Typ 1	0,14	±0,19	
			Typ 2	0,24	±0,12	
			Typ 3	0,62	±0,27	
		Chorzy z SMA poniżej 18 r.ż. (w opinii opiekunów)	Ogółem Typ 1-3	0,33	±0,28	46
			Typ 1	0,29	±0,36	
			Typ 2	0,23	±0,16	
			Typ 3	0,41	±0,02	
<i>Malone 2019</i>	PedsQL mapowany na EQ-5D-Y	SMA typu 1	Permanentna wentylacja	0,730	b/d	b/d
			Brak siedzenia	0,756	b/d	
			Siedzenie z podparciem	0,764	b/d	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rozpoznanie choroby / stan zdrowia		Średnia użyteczność EQ-5D	Zakres zmienności	Liczba uczestników badania
			Siedzenie bez podparcia	0,764	b/d	
			Chodzenie z podparciem	0,878	b/d	
			Chodzenie bez podparcia	0,878	b/d	
McMillan 2021	EQ-5D-5L	SMA	Ogółem	0,49	±0,26	965 (Typ 1 SMA: 241; Typ 2 SMA: 399; Typ 3 SMA: 283)
			Typ 1	0,32	b/d	
			Typ 2	0,46	b/d	
			Typ 3	0,65	b/d	
Rowell 2020	EQ-5D-3L	Opiekunowie chorych z SMA		0,739	±0,205	80
Sampson 2019	EQ-5D-3L	Opiekunowie i chorzy z SMA		0,22	b/d	b/d
Thompson 2017	EQ-5D-3L EQ-5D-5L Mapowanie na EQ-5D	SMA typu 2/3	Pogorszenie względem baseline	0,730	SE: 0,0132	b/d
			Stabilizacja względem baseline	0,756	SE: 0,0188	
			Łagodna poprawa	0,716	SE: 0,0174	
			Umiarkowana poprawa	0,764	SE: 0,0142	
		SMA	Stanie z podparciem	0,807	SE: 0,0182	
			Stanie bez podparcia	0,805	SE: 0,0256	
			Chodzenie z podparciem	0,807	SE: 0,0182	
			Chodzenie bez podparcia	0,878	SE: 0,0297	
			Utrata funkcji ruchowych	0,774	SE: 0,0303	

Autorzy publikacji *Hu 2022* wykonali badanie winietowe wśród 10 neurologów dziecięcych w celu oceny użyteczności pacjentów z SMA typu 1 w populacji chińskiej oraz badanie jakości życia za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-Y-3L i EQ-5D-3L wśród 112 pacjentów z SMA typu 2/3 lub pośrednio wykorzystując odpowiedzi 301 opiekunów pacjentów (*proxy*).

Celem badania *Landfeldt 2024* była ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) dzieci z SMA. Dzieci z SMA rekrutowano za pośrednictwem niemieckiego krajowego

rejestrzu pacjentów z SMA TREAT-NMD i proszono o samodzielne wypełnienie m.in. kwestionariusza EQ-5D-5L. Wyniki stratyfikowano według aktualnie najlepszych funkcji motorycznych (tj. niesiedzący, siedzący i chodzi) oraz typ SMA (tj. typ 1, 2 i 3). Łącznie włączono do badania 17 dzieci chorych na SMA (średni wiek: 9,88 lat, SD: 4,33 lat, zakres: 5–16 lat; 59% dziewcząt).

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

Tabela 100.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych w publikacjach *Hu 2022* i *Landfeldt 2024*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rozpoznanie choroby / stan zdrowia		Średnia użyteczność EQ-5D	Zakres zmienności	Liczba uczestników badania
<i>Hu 2022</i>	EQ-5D-Y-3L	SMA typu 1	Permanenta wentylacja	0,19	±0,06	10 neurologów dziecięcych
			Brak siedzenia	0,29	±0,08	
			Siedzenie	0,39	±0,19	
			Stanie	0,60	±0,21	
			Chodzenie	0,72	±0,21	
		SMA typu 2/3 (poniżej 16 r.ż.)	Brak siedzenia	0,33	±0,07	32
			Siedzenie z podparciem	0,37	±0,09	52
			Siedzenie bez podparcia	0,39	±0,10	95
			Stanie z podparciem	0,47	±0,18	18
			Stanie bez podparcia	0,50	±0,17	19
	Chodzenie z podparciem		0,53	±0,18	12	
	EQ-5D-3L	SMA typu 2/3 (powyżej 16 r.ż.)	Brak siedzenia	0,30	±0,71	18
			Siedzenie z podparciem	0,42	±0,17	22
			Siedzenie bez podparcia	0,46	±0,16	30
			Stanie z podparciem	0,46	±0,13	5
Stanie bez podparcia			0,52	±0,11	5	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Rozpoznanie choroby / stan zdrowia		Średnia użyteczność EQ-5D	Zakres zmienności	Liczba uczestników badania
			Chodzenie z podparciem	0,70	±0,11	8
			Chodzenie bez podparcia	0,83	±0,24	37
<i>Landfeldt 2024</i>	EQ-5D-5L	SMA typu 1,2 i 3	Ogółem	0,54	±0,31	7
			Brak siedzenia	0,35	b/d	
			Siedzenie	0,37	b/d	
			Chodzenie	0,99	b/d	
		SMA typu 1	0,31	b/d		
		SMA typu 2	0,37	b/d		
		SMA typu 3	0,99	b/d		

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

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2;
- **interwencja:** rysdyplam;
- **komparatory:** nusinersen, onasemnogen abeparwówek;
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 101.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 781 327	107 263
#2	Rysdyplam OR Evrysdi	174	55
#3	#1 AND #2	14	0

Data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2024

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

Tabela 102.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie CEAR	Liczba trafień w bazie NICE
1	Rysdyplam	0	1
2	Evrysdi	0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2024

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 zdefiniowanych komparatorów.

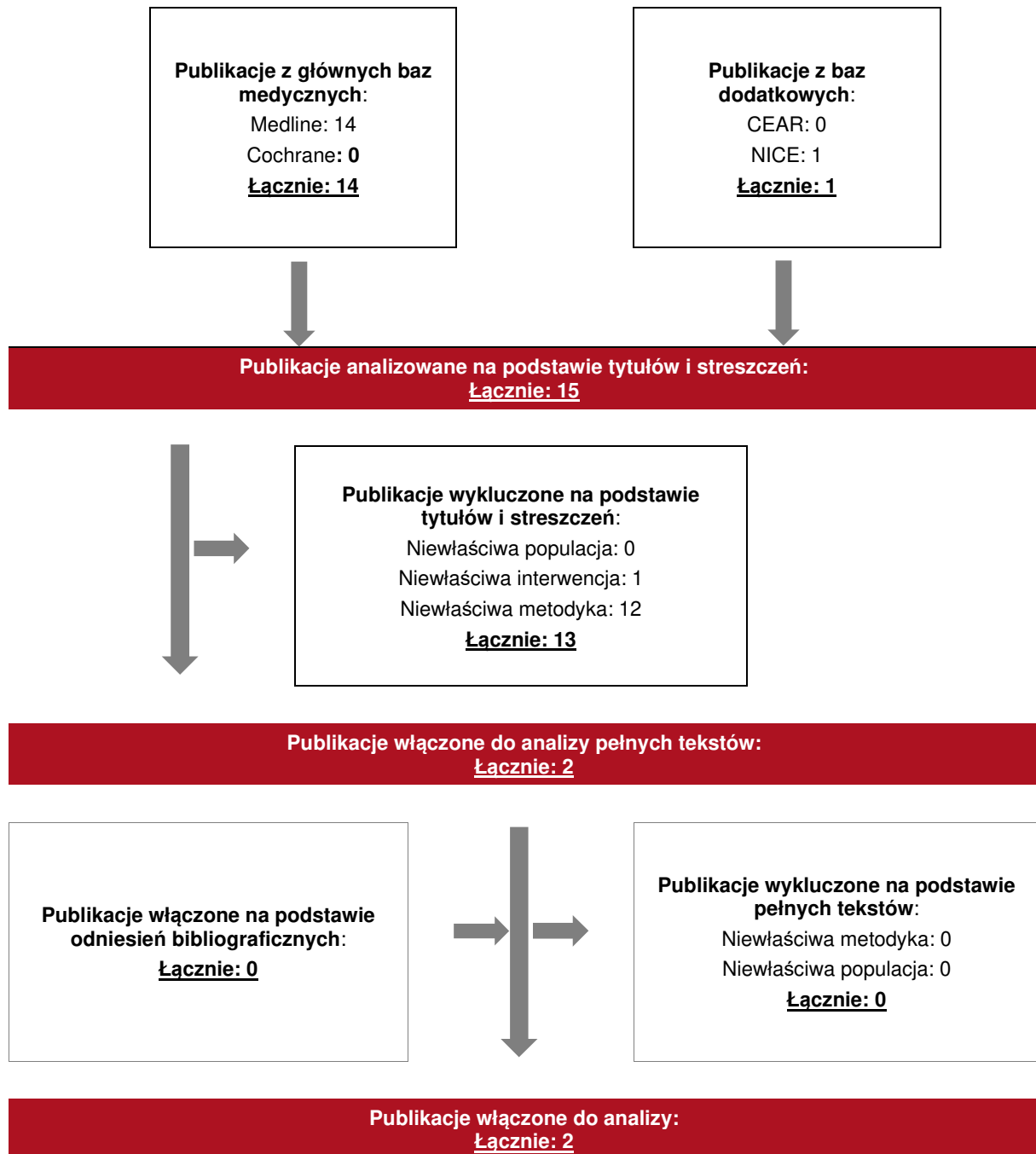
15.2.3. Selekcja badań

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 15.2.1.

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

Rysunek 21.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono dwie publikacje w formie tytułów i abstraktów prezentujące wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym – *NICE TA755* oraz *Fernandes 2024*.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono dwie analizy ekonomiczne, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania RYS w porównaniu z NUS lub OA w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni – *NICE TA755* oraz *Fernandes 2024*.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14.).

15.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach istniejącej grupy limitowej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Evrysdi® można zakwalifikować do finansowania w ramach obecnie istniejącej grupy limitowej 1254.0, *Rysdyplam*. Lek ten spełnia kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 *Ustawy o refundacji*, ponieważ w grupie limitowej 1254.0, *Rysdyplam* jest już dostępny lek o tej samej nazwie międzynarodowej, który posiada taką samą skuteczność w porównaniu do wnioskowanego produktu. Lek Evrysdi® jest już obecnie finansowany w grupie limitowej 1254.0, *Rysdyplam* [*Wykaz leków refundowanych*].

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

Tabela 103.

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

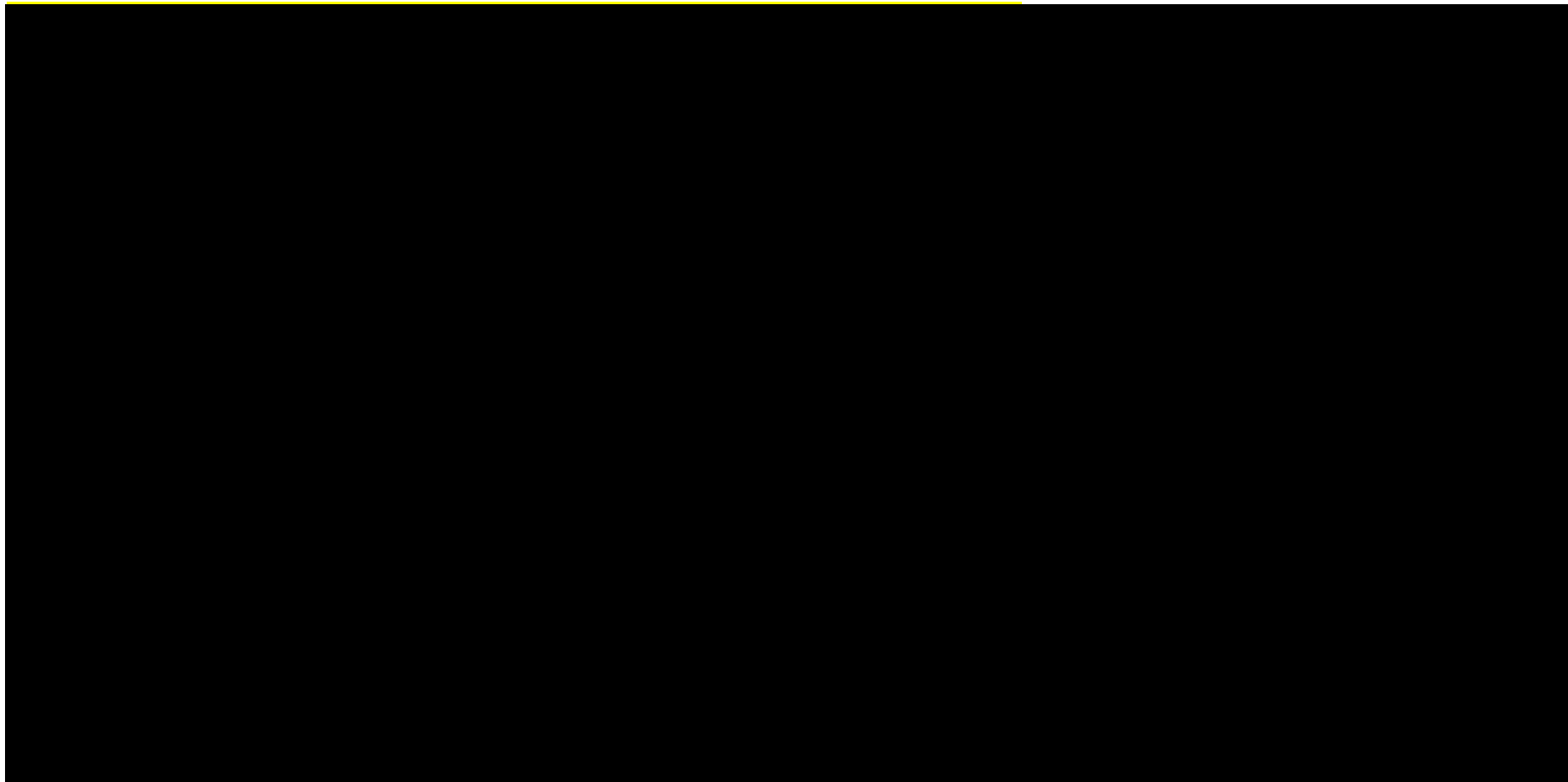
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 8.1. i 8.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d

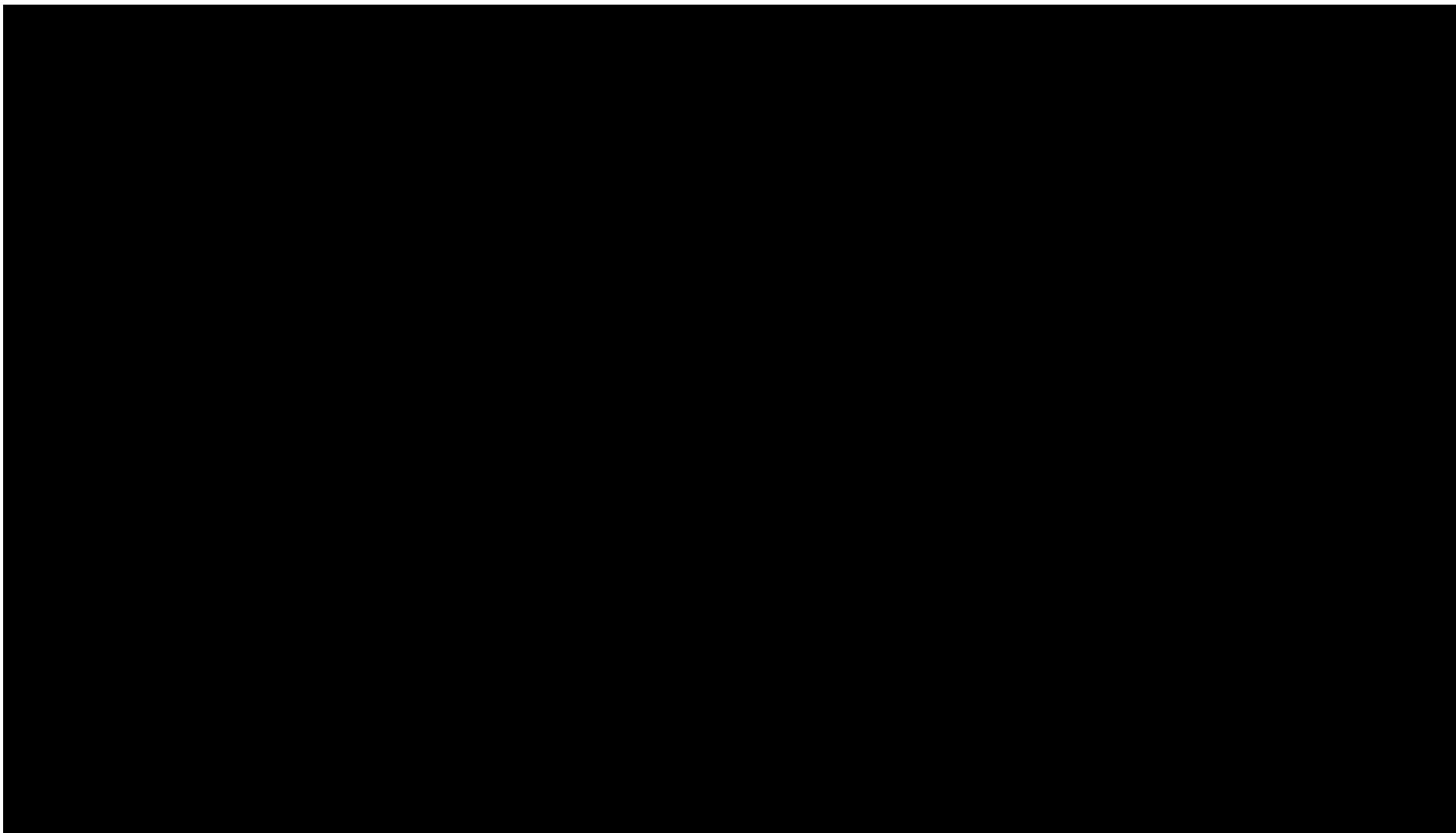
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 8.1.
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	TAK, rozdział 8.2.
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	TAK, rozdział 8.2.
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	TAK, rozdział 8.3.
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;	TAK, rozdział 8.3.
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.	TAK, rozdział 8.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. 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

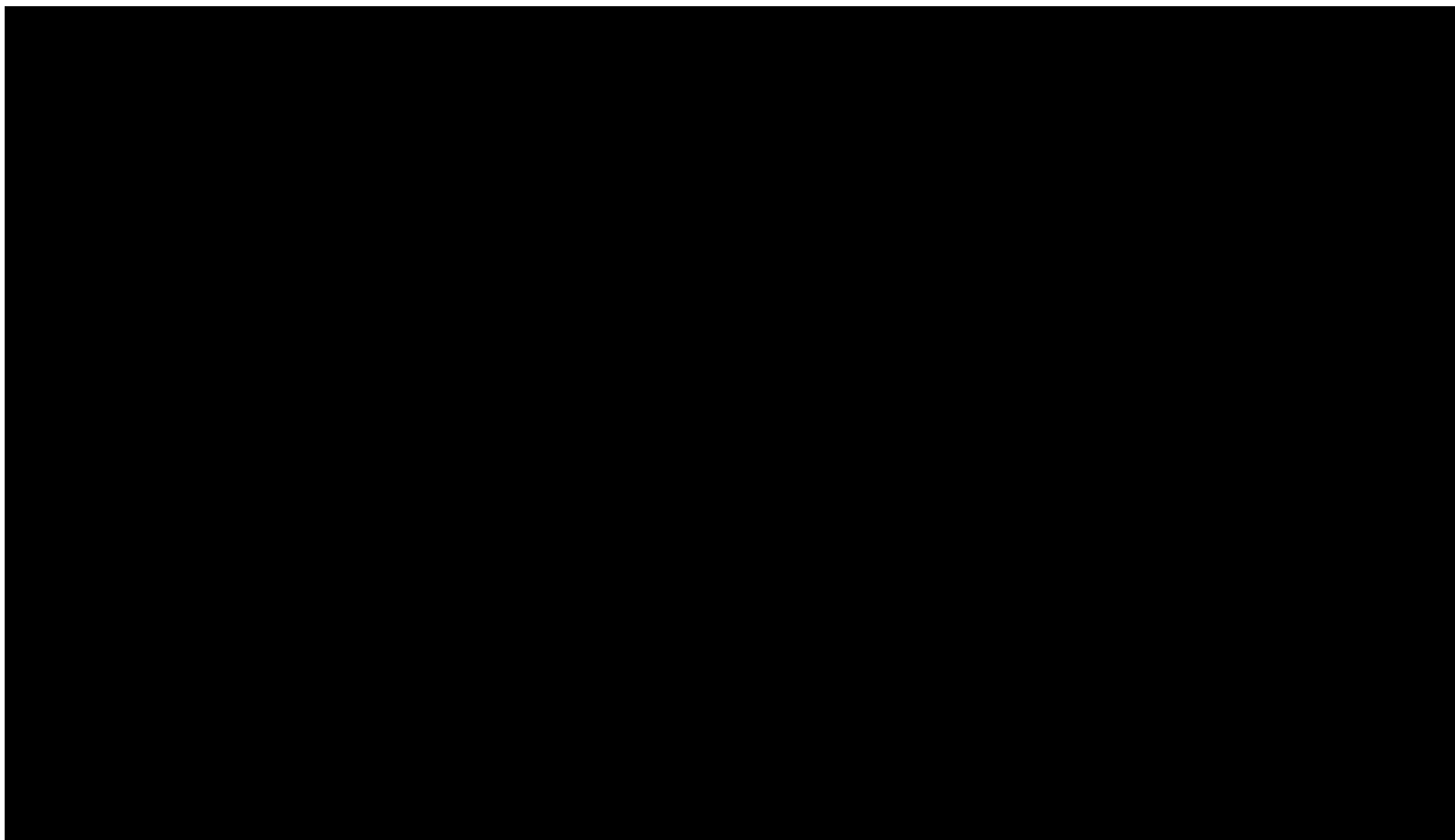
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 15.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 7.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 9.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

15.5. Wyniki

Tabela 104.









16. Spis tabel


28
Tabela 2. Początkowa charakterystyka chorych w modelu na SMA typu 1	29
31
Tabela 4. Początkowa charakterystyka chorych w modelu na SMA typu 2/3	32
34
Tabela 6. Początkowa charakterystyka chorych w modelu u chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA	35
Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 1 – RYS (analiza podstawowa 	37
Tabela 8. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 1 – NUS (analiza podstawowa 	37
Tabela 9. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 1 – RYS (analiza scenariuszy, zestawienie danych)	37
Tabela 10. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 1 – NUS (analiza scenariuszy, zestawienie danych)	38
Tabela 11. Wartości kryteriów informacyjnych do dopasowania krzywej EFS – RYS (model dla SMA typu 1)	39
Tabela 12. Wartości parametrów HR do dopasowania krzywej EFS (model dla SMA typu 1)	40
Tabela 13. Wartości kryteriów informacyjnych do dopasowania krzywej OS – RYS (model dla SMA typu 1)	40
Tabela 14. Wartości parametrów HR do dopasowania krzywej OS (model dla SMA typu 1)	42

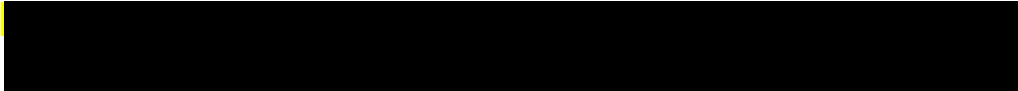


Tabela 15. Wartość parametrów RR do oszacowania macierzy prawdopodobieństw przejść między stanami dla NUS – z wykorzystaniem wyników w skali RULM (metoda Butchera).....	44
Tabela 16. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 2/3 – RYS (analiza podstawowa, dane 2-letnie).....	44
Tabela 17. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu SMA typu 2/3 – NUS (analiza podstawowa, Butcher z wykorzystaniem RULM)	45
Tabela 18. Wartości kryteriów informacyjnych do dopasowania krzywej OS – RYS (SMA typu 2)	47
Tabela 19. Prawdopodobieństwa przejścia między stanami w modelu z przedobjawowym rozpoznaniem SMA (analiza podstawowa)	49
Tabela 20. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie badania winietowego <i>Lloyd 2019</i>	53
Tabela 21. 	.54
Tabela 22. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie ekspertów klinicznych w procesie dla NUS w NICE (TA588)	55
Tabela 23. 	..56
Tabela 24. Dekrementy użyteczności uwzględnione w analizie	57
Tabela 25. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia opiekunów	61
Tabela 26. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	66
Tabela 27. Dawkowanie rysdyplamu uwzględnione w analizie	67
Tabela 28. 	.67


Tabela 29.		.69
Tabela 30.	Ceny leków uwzględnione w analizie	71
Tabela 31.	Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	72
Tabela 32.	Koszt podania leków	73
Tabela 33.	Świadczenia diagnostyczne związane z leczeniem w <i>Programie lekowym leczenia SMA</i>	74
Tabela 34.	Świadczenia uwzględnione w szacowaniu kosztów hospitalizacji	76
Tabela 35.	Oszacowane i uwzględnione w analizie koszty świadczeń lub kategorii świadczeń.....	77
Tabela 36.	Świadczenia wykorzystane w celu oszacowania kosztów fizjoterapii, rehabilitacji i żywienia chorych wykorzystanych w niniejszej analizie	78
Tabela 37.	Oszacowany koszt świadczeń lub kategorii świadczeń uwzględnione w niniejszej analizie.....	80
Tabela 38.	Uwzględnione świadczenia opieki pielęgnacyjnej oraz długoterminowej wykorzystane w niniejszej analizie, wraz z ich oszacowanym kosztem.....	82
Tabela 39.	Kategorie świadczeń opieki pielęgnacyjnej oraz długoterminowej wraz z ich oszacowanym kosztem, wykorzystane w niniejszej analizie	83
Tabela 40.	Uwzględnione w analizie wyroby medyczne wraz z oszacowanym kosztem ich użytkowania w przeliczeniu na cykl w modelu.....	85
Tabela 41.	Uwzględnione w analizie koszty dla wyróżnionych kategorii wyrobów medycznych.....	88
Tabela 42.	Uwzględnione w niniejszej analizie koszty świadczeń paliatywnych wraz z ich wyceną	89

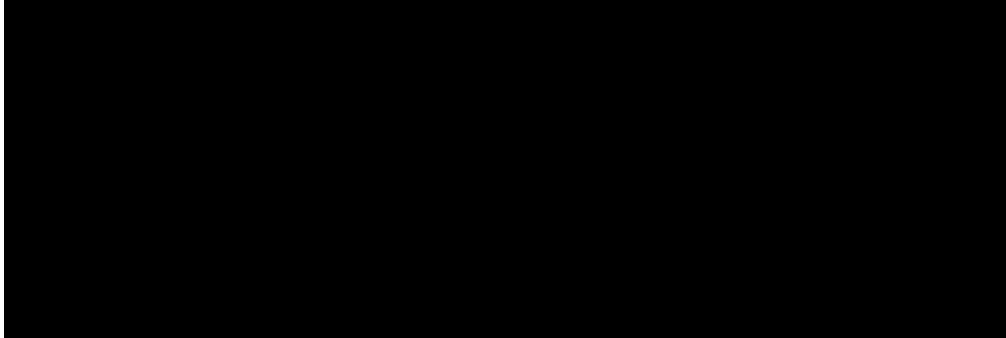
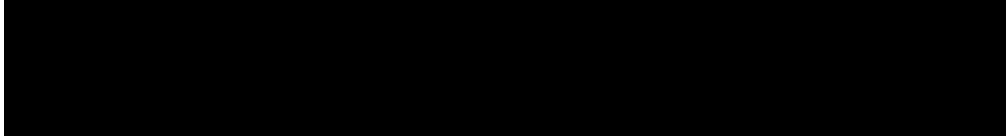

Tabela 43.	Koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie, w zależności od rozpatrywanego typu modelowania.....	90
Tabela 44.	Uwzględnione w analizie koszty dla wyróżnionych kategorii wyrobów medycznych.....	90
Tabela 45.		.92
Tabela 46.		.95
Tabela 47.	Wartości minimalne oraz maksymalne uwzględnione w szacowaniu kosztów w analizie wrażliwości.....	98
Tabela 48.	Oszacowane koszty dla stanów przyporządkowane w modelu, Typ 1.....	100
Tabela 49.	Oszacowane koszty dla stanów przyporządkowane w modelu, Typ 2/3.....	102
Tabela 50.	Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla przedobjawowego rozpoznania SMA	104
Tabela 51.	Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla przedobjawowego rozpoznania SMA	104
Tabela 52.	Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla SMA typu 1	105
Tabela 53.	Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla SMA typu 1	105
Tabela 54.	Koszty stosowania porównywanych technologii z uwzględnieniem RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla SMA typu 2/3.....	106

Tabela 55. Koszty stosowania porównywanych technologii bez uwzględnienia RSS w przeliczeniu na cykl modelu (PLN) dla SMA typu 2/3.....	106
Tabela 56. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	108
Tabela 57. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy płatnika publicznego z RSS	121
Tabela 58. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy wspólnej z RSS	121
Tabela 59. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy społecznej z RSS	122
Tabela 60. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy płatnika publicznego bez RSS	122
Tabela 61. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy wspólnej bez RSS	123
Tabela 62. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 1 – wariant z perspektywy społecznej bez RSS.....	123
Tabela 63. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy płatnika publicznego z RSS	123
Tabela 64. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy wspólnej z RSS	124
Tabela 65. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy społecznej z RSS	124
Tabela 66. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy płatnika publicznego bez RSS	125
Tabela 67. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy wspólnej bez RSS	125

Tabela 68. Wyniki analizy CUA w populacji SMA typu 2/3 – wariant z perspektywy społecznej bez RSS.....	125
Tabela 69. Wyniki analizy CMA z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej	126
Tabela 70. Wyniki analizy CUR – przedobjawowe rozpoznanie SMA.....	127
Tabela 71. Wyniki analizy CUR – Typ 1 SMA.....	127
Tabela 72. Wyniki analizy CUR – Typ 2/3 SMA.....	128
Tabela 73. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji dla populacji z przedobjawowym rozpoznaniem SMA	130
Tabela 74. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem: SMA typu 1 – perspektywa płatnika publicznego z RSS...	132
Tabela 75. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem: SMA typu 2/3 – perspektywa płatnika publicznego z RSS	132
Tabela 76. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem: SMA typu 1 – perspektywa płatnika publicznego bez RSS	132
Tabela 77. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem: SMA typu 2/3 – perspektywa płatnika publicznego bez RSS.....	132
Tabela 78. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: przedobjawowe rozpoznanie SMA – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej.....	134
Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: przedobjawowe rozpoznanie SMA – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej	136

Tabela 80. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: SMA typu 1 – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	138
Tabela 81. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: SMA typu 1 – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	142
Tabela 82. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: SMA typu 2/3 – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	146
Tabela 83. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy: SMA typu 2/3 – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	150
Tabela 84. Wyniki analizy scenariuszy: SMA typu 1 – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	155
Tabela 85. Wyniki analizy scenariuszy: SMA typu 1 – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	157
Tabela 86. Wyniki analizy scenariuszy: SMA typu 2/3– wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	159
Tabela 87. Wyniki analizy scenariuszy: SMA typu 2/3– wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	162
Tabela 88. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	165
Tabela 89. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości: SMA typu 1 – perspektywa płatnika publicznego z RSS	167
Tabela 90. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości: SMA typu 2/3 – perspektywa płatnika publicznego z RSS	167

Tabela 91. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji przedobjawowej	171
Tabela 92. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji objawowej SMA typu 1	172
Tabela 93. Wyniki walidacji wewnętrznej w populacji objawowej SMA typu 2 i 3	173
Tabela 94. Długoterminowe wyniki kliniczne dla RYS – model typu 1.....	176
Tabela 95. Długoterminowe wyniki kliniczne dla NUS – model typu 1	176
Tabela 96. Długoterminowe wyniki klinicznej dla RYS – model typu 2/3.....	178
Tabela 97. Długoterminowe wyniki klinicznej dla NUS – model typu 2/3.....	178
Tabela 98. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	191
Tabela 99. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych w przeglądzie systematycznym <i>Sutherland 2021</i>	194
Tabela 100. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych w publikacjach <i>Hu 2022</i> i <i>Landfeldt 2024</i>	198
Tabela 101. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	201
Tabela 102. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	201
Tabela 103. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	205
Tabela 104. 	208

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu dla SMA typu 1 uwzględnionego w analizie ekonomicznej	27
Rysunek 2. Struktura modelu dla SMA typu 2/3 uwzględnionego w analizie ekonomicznej ..	30
Rysunek 3. Struktura modelu dla chorych z przedobjawowym rozpoznaniem SMA uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	33
Rysunek 4. Krzywe parametryczne EFS – SMA typu 1	39
Rysunek 5. Krzywe parametryczne OS – SMA typu 1	41
Rysunek 6. Wygenerowane dane dotyczące przeżycia chorych z SMA typu 2 – z wykluczeniem danych z badania <i>Belter 2018</i>	47
Rysunek 7. Krzywe parametryczne do danych dotyczących przeżycia chorych z SMA typu 2 – z wykluczeniem danych z badania <i>Belter 2018</i>	48
Rysunek 8. 	.58
Rysunek 9. Czas do utraty funkcji oddechowych na podstawie badania <i>Wadman 2017</i>	59
Rysunek 10. Czas do ciężkiej skoliozy na podstawie badania <i>Wijngaarde 2019</i>	60
Rysunek 11. Dawkowanie rysdyplamu w zależności od wieku chorego uwzględnione w modelu SMA typu 1 / 2 / 3.....	68
Rysunek 12. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości: SMA typu 1 – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	168
Rysunek 13. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości: SMA typu 2/3 – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego.....	168
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora: SMA typu 1 – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego	169

Rysunek 15. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora: SMA typu 2/3 – wariant z RSS w perspektywie płatnika publicznego	169
Rysunek 16. Wykresy log-skumulowanego hazardu dla EFS – porównania █████ RYS vs BSC – SMA typu 1	180
Rysunek 17. Wykresy log-skumulowanego hazardu dla OS – porównania █████ RYS vs BSC – SMA typu 1	180
Rysunek 18. Wykresy log-skumulowanego hazardu dla EFS – porównania ITC RYS vs BSC – SMA typu 1	181
Rysunek 19. Wykresy log-skumulowanego hazardu dla OS – porównania ITC RYS vs BSC – SMA typu 1	181
Rysunek 20. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	192
Rysunek 21. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	203

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	██████████ i in., <i>Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2. Analiza kliniczna</i> , MAHTA 2024
Analiza problemu decyzyjnego	██████████ i in., <i>Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2. Analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2024
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	██████████ i in., <i>Evrysdi® (rysdyplam) w leczeniu chorych z rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</i> , MAHTA 2024
AOPA 2021	Strona internetowa australijskiego Towarzystwa Ortopedyczno Protetycznego, <i>The Australian Orthotic Prosthetic Association</i> , https://www.aopa.org.au/publications/neuromuscular-orthoses (data dostępu: 24.01.2024)
Ara 2010	Ara R., Brazier J.E. <i>Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice</i> . Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2010;13(5):509-18.
AWA Spinraza 2017	Analiza weryfikacyjna do Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spinraza (nusinersenum) w ramach programu lekowego „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1), Nr: OT.4331.12.2017. AOTMiT 2017
Belter 2018	Belter L, Cook SF, Crawford TO i in., <i>An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members</i> . J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):167-76.
Belter 2020	Belter L, Cruz R, Jarecki J. <i>Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the cure SMA community update survey</i> . Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):217
Binz 2021	Binz C., Schreiber-Katz O., Kumpe M. i in., <i>An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment</i> . J Neurol. 2021;268(3):950–62.
Chambers 2020	Chambers G., Settumba S., Carey K. i in., <i>Prenusinersen economic and health-related quality of life burden of spinal muscular atrophy</i> , Neurology July 07, 2020; 95 (1)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Evrysdi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrysdi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 24.01.2024 r.)
ChPL Spinraza®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Spinraza®
ChPL Zolgensma®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zolgensma®
Chung 2004	Chung B.H., Wong V.C., Ip P. <i>Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status</i> . Pediatrics. 2004;114(5): e548-53.
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej
Dane przetargowe	https://platformazakupowa.pl/transakcja/816928 (data dostępu: 25.01.2024)
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za I.2022-VI 2023
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)
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
Farrar 2013	Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M. i in., <i>Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy</i> . The Journal of pediatrics. 2013;162(1):155-9.
Fernandes 2024	Fernandes B.D., Rodrigues F., Cirilo H.N.C. i in., <i>Cost-Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec Compared With Nusinersen and Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 in Brazil</i> , Value Health Reg Issues. 2024 Jan 4:40:108-117.
Fujak 2011	Fujak A., Kopschina C., Forst R., i in., <i>Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients</i> , Disabil Rehabil Assist Technol. 2011;6(4):305-11.
Ge 2012	Ge X., Bai J., Lu Y. i in., <i>The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients</i> . Journal of child neurology. 2012;27(4):471-7.
Golicki 2015	Golicki D., Niewada M., van Hout B. i in., <i>Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe</i> , Value in Health, Volume 4, September 2014, Pages 19-23
Guyot 2012	Guyot P., Ades A., Ouwens M.J.N.M. i in., <i>Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves</i> . BMC Medical Research Methodology. 2012;12(9).
Hu 2022	Hu J, Zhu L, Bao H i in., <i>Utility estimations of different health states of patients with type I, II, and III spinal muscular atrophy in China: A mixed approach study with patient and proxy-reported data</i> . Front. Public Health 10:1054931.
Informator o umowach	Informator o umowach NFZ, strona internetowa: https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search (data dostępu: 24.01.2024)
Kaufmann 2012	Kaufmann P., McDermott M.P., Darras B.T. i in., <i>Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3</i> . Neurology. 2012;79(18):1889-97.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Landfeldt 2024	Landfeldt E., Leibrock B., Hussong J. i in., <i>Self-Reported Health-Related Quality of Life of Children with Spinal Muscular Atrophy: Preliminary Insights from a Nationwide Patient Registry in Germany</i> , Journal of Neuromuscular Diseases 11 (2024) 117–128
Lloyd 2019	Lloyd A.J., Thompson R., Gallop K. i in., <i>Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy</i> . ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2019; 11:615-22.
Lo 2020a	Lo S.H., Paracha N., Gorni K. i in., <i>PRO93 do caregivers and patients value the avoidance of lumbar punctures in spinal muscular atrophy? A stated preference survey</i> . Value Health. 2020;23: S346
Lo 2020b	Lo S.H., Paracha N., Ali S. i in., <i>PRO92 estimating disutilities in spinal muscular atrophy using a stated preference survey: a UK general public study</i> . Value Health. 2020;23: S345
Lopez-Bastida 2017	Lopez-Bastida J., Pena-Longobardo L.M., Aranda-Reneo I. i in. <i>Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain</i> . Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):141.
Love 2019	Love D., Hicks R., Wei Y. i in., <i>Utility based health related quality of life in children and adolescents with spinal muscular atrophy</i> . Neuromuscul Disord. 2019;29: S130
Łanda 2009	Łanda K., <i>Pricing, Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka</i> , Wydawnictwo CEESTAHC, Kraków/Warszawa 2009, str. 244-258
Malone 2019	Malone D.C., Dean R., Arjunji R. i in., <i>Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients</i> . J Mark Access Health Policy. 2019;7(1):1601484
Mannaa 2009	Mannaa M.M., Kalra M., Wong B. i in., <i>Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy</i> . Journal of clinical neuromuscular disease. 2009;10(3):85-9.
McMillan 2021	McMillan H.J., Gerber B., Cowling T. i in., <i>Burden of spinal muscular atrophy (SMA) on patients and caregivers in Canada</i> . J Neuromuscul Dis. 2021
NICE TA588	National Institute for Health and Care Excellence. <i>Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [TA588]</i> . 2019
NICE TA755	National Institute for Health and Care Excellence. <i>Risydylam for treating spinal muscular atrophy in children and adults [TA588]</i> . 2021
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Paracha 2020	Paracha NG, K.; Hudson P. <i>Spinal muscular atrophy (SMA): Development of natural history models for disease subtypes</i> . Presented at the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), May 18-20, 2020. 2020.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Pena-Longobardo 2020	Pena-Longobardo L., Aranda-Reneo I., Oliva-Moreno J. i in., <i>The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe</i> , Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 5640
Petit 2011	Petit F., Cuisset J.M., Rouaix-Emery N. i in., <i>Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients</i> . Muscle & nerve. 2011;43(1):26-30.
Program lekowy leczenia SMA	Program lekowy „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni” (ICD-10: G12.0, G12.1) regulowany załącznikiem B.102.FM do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Raport dla NUS w AOTMiT	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5280-191-2017-zlc (data dostępu: 26.01.2024 r.)
Raport dla RYS w AOTMiT	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7556-152-2021-zlc (data dostępu: 26.01.2024 r.)
Rowell 2020	Rowell J., Vincent S.A., Saberian S. i in., <i>PRO22 a real world study investigating the resource use and burden associated with spinal muscular atrophy (SMA) from the perspective of patients and carers in the UK</i> . Value Health. 2020;23: S693.
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sampson 2019	Sampson C., Garau M. <i>How should we measure quality of life impact in rare disease? Recent learnings in spinal muscular atrophy</i> . In: Office of Health Economics. Office of Health Economics. 2019
Sprawozdania NFZ	Uchwały Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2019 r. - II kwartał 2023 r.
Statystyki NFZ	Statystyki NFZ, strona internetowa: https://statystyki.nfz.gov.pl (data dostępu: 24.01.2024)
Sutherland 2021	Sutherland S., Hudson P., Mitchell S. i in., <i>Systematic Literature Review to Identify Utility Values in Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Their Caregivers</i> , PharmacoEconomics (2022) 40 (Suppl 1): S39–S67
Thompson 2017	Thompson R., Vaidya S., Teynor M. <i>The Utility of Different Approaches to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases – A Case Study in Spinal Muscular Atrophy (SMA)</i> , Value in Health, Volume 20, Issue 9, A725 – A726, OCTOBER 2017
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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 der Heul 2019	van der Heul A.M., Wijngaarde C.A., Wadman R. i in., <i>Bulbar Problems Self-Reported by Children and Adults with Spinal Muscular Atrophy</i> , J Neuromuscul Dis. 2019;6(3):361-368
Wadman 2017	Wadman R.I., Stam M., Gijzen M. i in., <i>Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4</i> , J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 Apr;88(4):365-367
Wijngaarde 2019	Wijngaarde C.A., Brink R.C., de Kort A.S. i in., <i>Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy</i> , Neurology 2019 Jul 9;93(2):e149-e158.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Wykaz wyrobów medycznych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 190/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 grudnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie opieka paliatywna	Zarządzenie Nr 45/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 1 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie nr 7/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 24 stycznia 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie rehabilitacja lecznicza	Zarządzenie Nr 7/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką oraz Zarządzenie Nr 7 195/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11.12.2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń – leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 18 kwietnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Zarządzenie świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze	Zarządzenie Nr 55/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 25 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zerres 1997	Zerres K., Rudnik-Schoneborn S., Forrest E. i in., <i>A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients</i> . Journal of the neurological sciences. 1997;146(1):67-72.