



Omaweloksolon (Skyclarys[®]) w leczeniu ataksji Friedreicha

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Biogen Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18
00-850 Warszawa
Tel.: +48 22 351 51 00

Słowa kluczowe

omaweloksolon, ataksja Friedreicha, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Słowa kluczowe | 4 |
| Spis treści | 5 |
| Skróty i akronimy | 7 |
| Streszczenie | 8 |
| 1 Cel analizy | 12 |
| 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny | 13 |
| 3 Strategia analityczna | 15 |
| 4 Perspektywa | 16 |
| 5 Horyzont czasowy | 17 |
| 6 Technika analityczna | 18 |
| 7 Dyskontowanie | 19 |
| 8 Model | 20 |
| 8.1 Populacja | 20 |
| 8.2 Długość cyklu..... | 20 |
| 8.3 Komparatory | 20 |
| 8.4 Struktura modelu..... | 20 |
| 8.4.1 Konceptualizacja modelu | 20 |
| 8.4.2 Model oparty o regresję | 21 |
| 8.5 Parametry wejściowe | 23 |
| 8.5.1 Charakterystyka wyjściowa pacjentów | 23 |
| 8.5.2 Wejściowe dane kliniczne | 24 |
| 8.6 Choroby współistniejące | 36 |
| 8.7 Zdarzenia niepożądane | 37 |
| 8.8 Użyteczności stanów zdrowia..... | 37 |
| 8.8.1 Użyteczność dla pacjentów | 37 |
| 8.8.2 Utrata użyteczności dla opiekuna | 38 |
| 8.8.3 Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi..... | 39 |
| 8.9 Parametry kosztowe | 39 |
| 8.9.1 Koszty związane z nabyciem leku | 40 |
| 8.9.2 Koszty podania i monitorowania w programie lekowym | 41 |
| 8.9.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych..... | 42 |
| 8.9.4 Koszty związane ze zużyciem zasobów | 43 |

| | |
|--|-----------|
| 8.10 Walidacja modelu | 49 |
| 8.11 Analiza wrażliwości | 50 |
| 8.11.1 Deterministyczna analiza wrażliwości | 50 |
| 8.11.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości | 52 |
| 8.12 Dyskontowanie | 53 |
| 8.13 Podsumowanie założeń i parametrów modelu | 53 |
| 8.15 Analiza progowa | 54 |
| 9 Wyniki analizy..... | 55 |
| 9.1 Analiza podstawowa | 55 |
| 9.2 Dodatkowe wyniki skuteczności | 56 |
| 9.3 Deterministyczna analiza wrażliwości | 57 |
| 9.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości | 59 |
| 9.5 Analiza progowa | 60 |
| 10 Ograniczenia i dyskusja | 62 |
| 11 Wyniki końcowe | 66 |
| 12 Podsumowanie i wnioski | 68 |
| 13 Aneks | 71 |
| 13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych | 71 |
| 13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia..... | 74 |
| ████████████████████ | 78 |
| 13.4 Tablice trwania życia | 89 |
| 13.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ | 90 |
| Spis tabel | 94 |
| Spis rycin | 96 |
| Bibliografia | 97 |

Skróty i akronimy

| | |
|--------|---|
| ADL | ocena wykonywania czynności życia codziennego (ang. <i>Activities of Daily Living</i>) |
| AIC | kryterium informacyjne Akaikiego (ang. <i>Akaike Information Criterion</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| BC | analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>) |
| BIC | Bayesowskie kryterium informacyjne Schwartza (ang. <i>Bayesian Information Criterion</i>) |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| DSA | deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>) |
| ECHO | echokardiogram |
| EKG | elektrokardiogram |
| FA | ataksja Friedreicha (ang. <i>Friedreich's ataxia</i>) |
| FA-ADL | ocena wykonywania czynności życia codziennego -test zwalidowany dla ataksji Friedreicha (ang. <i>Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living</i>) |
| FDA | Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>) |
| HR | ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>) |
| HTA | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>) |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) |
| mFARS | zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. <i>modified Friedreich's Ataxia Rating Scale</i>). |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NICE | <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| OLE | obserwacja przedłużona o charakterze otwartym (ang. <i>Open-Label Extension</i>) |
| OMAW | omaweloksolon |
| OS | przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>) |
| PLA | placebo |
| PMC | porównanie z dopasowaniem grup (ang. <i>propensity-matched comparison</i>) |
| PSA | probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>) |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>) |
| RDI | względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>) |
| RR | ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| SARA | skala oceny ataksji Friedreicha (ang. <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i>) |
| SD | odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) |
| SE | błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>) |
| SoC | Leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>) |
| TTD | czas do przerwania leczenia (ang. <i>time to treatment discontinuation</i>) |

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia w porównaniu z placebo stosowanymi w terapiach dodanych do leczenia standardowego.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem uwzględnionym w charakterystyce produktu leczniczego Skyclarys®.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka medyczna.

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla omaweloksolonu we wnioskowanym wskazaniu wzięto pod uwagę treść wytycznych dotyczących leczenia ataksji Friedreicha (zgodnie z którymi obecnie stosowana jest jedynie terapia objawowa; ERN-RND 2014, CMG 2022, Silva 2019). Na podstawie przytoczonego faktu stwierdzono, że **placebo (rozumiane jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leczenia objawowego) stanowi jedyny adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu chorych w wieku od 16. roku życia z ataksją Friedreicha w warunkach polskich.**

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Dla porównania opłacalności stosowania omaweloksolonu z placebo w terapiach dodanych do leczenia standardowego zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania OMAW w porównaniu wybranym komparatorem (patrz AK Skyclarys).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny (model regresji) udostępniony przez Wnioskodawcę adaptowany do warunków polskich.

Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) dotyczące interwencji i komparatorów uzyskano na podstawie odpowiednich badań klinicznych i rejestrów (MOXIe, FA-COMS). Wartości użyteczności pochodziły głównie z rejestru EFACTS.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) przyjmując, że z uwagi na to, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, w którym brak jest współpłacenia pacjenta, jest ona praktycznie tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta). Przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta poprawiłoby wyniki analizy, ponieważ, zgodnie z wynikami analizy klinicznej (AK Skyclarys), stosowanie omaweloksolonu w porównaniu z placebo znacząco opóźnia progresję choroby, a zatem chory będzie w lepszym stanie zdrowia, związanym z mniejszym zużyciem zasobów medycznych, których część pacjent ponosi z prywatnych środków (jak np.

1. Pacjenci z ataksją Friedreicha, u których zostanie wdrożone leczenie omaweloksolonem w czasie trwania swojego życia [REDACTED] [REDACTED] w porównaniu z chorymi nieleczonymi omaweloksolonem (wyniki niezdyskontowane).
2. Pacjent rozpoczynający leczenie omaweloksolonem osiągnie wynik mFARS równy 50 [REDACTED] [REDACTED].
 - U chorych z wynikiem 50 według skali mFARS obserwowane są częste (występujące kilka razy w miesiącu) epizody dławienia. Ponadto, chory w takim stanie wymaga już urządzeń umożliwiających mu poruszanie się z uwagi na zaburzenia chodu - aby zapobiegać upadkom niezbędna jest laska albo chodzik (FARA 2022).
3. Pacjent rozpoczynający leczenie omaweloksolonem osiągnie wynik mFARS 60 - [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].
 - Stan pacjenta z wynikiem mFARS równym 60 jest poważny - pojawiają się częste problemy z nietrzymaniem moczu (>1 raz w tygodniu), niestabilność pozycji siedzącej - chory wymaga podparcia pleców, a także wielokrotnie powtarzające się w ciągu tygodnia epizody dławienia. W modelu przyjęto, że jakość życia chorych z wynikiem mFARS 60 jest równa użyteczności na poziomie 0,6 - co można porównać do pacjentów z II-III stadium zaawansowania nowotworu jelita grubego, III stadium zaawansowania stwardnienia zanikowego bocznego, łagodnego - umiarkowanego zaawansowania Alzheimerera, ciężkiego atopowego zapalenia skóry, II-IV stadium przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy też końcowego stadium rozwoju choroby nerek (Huang 2018, Wei 2021, Neumann 1999, Silverberg 2018, Rutten-van Mülken 2007, Borg 2004, Yang 2015).
4. Pacjent po zastosowaniu omaweloksolonu jest w stanie utrzymać swoją użyteczność stanu zdrowia [REDACTED] w porównaniu z chorym, który nie przyjmował ocenianej technologii (obliczono na podstawie modelu).

Ze względu na charakter choroby dane kliniczne pochodzą z jednego badania klinicznego o niewielkiej liczebności populacji docelowej, co jest naturalnym ograniczeniem analizy szczególnie w przypadku schorzenia, dla którego do tej pory nie było dedykowanej terapii. Należy natomiast podkreślić, że podejście uwzględniające badania kliniczne oraz dane z praktyki monitorowanej w ramach rejestrów klinicznych podnosi wiarygodność analizy.

W szerszym kontekście, zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w aktualne priorytety zdrowotne Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).

Należy zauważyć, że nie ma żadnego leku wymienianego przez wytyczne kliniczne dedykowanego ataksji Friedreicha (patrz APD Skyclarys), a omaweloksolon jest pierwszym i jedynym zatwierdzonym przez FDA i EMA lekiem dedykowanym leczeniu tej postępującej i niezwykle obciążającej dla chorego choroby. Należy spodziewać się zmiany wytycznych, a tym samym standardowego postępowania w ataksji Friedreicha właśnie w związku z pojawieniem się dostępności innowacyjnej technologii.

Objęcie refundacją preparatu Skyclarys® zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności. Omaweloksolon otrzymał status leku sierocego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA (EMA 2018, FDA 2023).

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem uwzględnionym w charakterystyce produktu leczniczego Skyclarys® (ChPL Skyclarys).

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ). Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Przy wyborze odpowiedniego komparatora dla omaweloksolonu we wnioskowanym wskazaniu wzięto pod uwagę treść wytycznych dotyczących leczenia ataksji Friedreicha (zgodnie z którymi obecnie stosowana jest jedynie terapia objawowa; ERN-RND 2014, CMG 2022, Silva 2019). Na podstawie przytoczonego faktu stwierdzono, że **placebo (rozumiane jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leczenia objawowego) stanowi jedyny adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu chorych w wieku od 16. roku życia z ataksją Friedreicha w warunkach polskich.**

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego (APD Skyclarys)*.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

| Kryterium | Charakterystyka |
|------------------|--|
| populacja (P) | Dorośli i młodzież od 16. roku życia z ataksją Friedreicha |
| interwencja (I) | Omaweloksolon (Skyclarys®) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. <i>Standard of Care, SoC</i>) |
| komparator (C) | Placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (SoC) |
| perspektywa | <ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) |
| horyzont czasowy | <ul style="list-style-type: none"> • dożywotni (100 lat) |
| parametry | skuteczność i zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie badania klinicznego MOXle i rejestru FA-COMS użyteczność stanów zdrowia: <ul style="list-style-type: none"> • na podstawie rejestru EFACTS koszty: <ul style="list-style-type: none"> • bezpośrednie w oparciu o dane sprzedażowe ██████████ |
| wyniki (O) | <ul style="list-style-type: none"> • inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) |

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Omaweloksolon (Skyclarys®) nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w żadnym wskazaniu.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowego programu lekowego, uwzględniającego leczenie dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z ataksją Friedreicha.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. (opracowaną na podstawie Dz. U. z 2023 r. poz. 826, 1733, 1938 i 2105) o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z przytoczoną ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego do odpłatności 0 PLN (Ustawa refundacyjna).

W związku z powyższym, omaweloksolon kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Wnioskowana cena zbytu netto omaweloksolonu w postaci preparatu Skyclarys® 1 butelka 90 kapsulek 50mg wynosi [REDACTED]

Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Skyclarys®.

| Zawartość opakowania | Cena zbytu netto, PLN | Urzędowa cena zbytu, PLN* | Cena hurtowa brutto, PLN** | Wysokość limitu finansowania, PLN | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN |
|---------------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---|
| Skyclarys® 1 but. 90 kaps. 50mg | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | 0,00 |

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model dostarczony przez producenta leku Biogen®. Model miał na celu porównanie omaweloksolonu z placebo stosowanymi w terapii dodanej do leczenia standardowego w populacji dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z ataksją Friedreicha.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów związanych z wizytami u poszczególnych specjalistów, kosztów wyrobów medycznych, kosztów hospitalizacji, a także kosztów leczenia działań niepożądanych.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych kosztowych, weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych i interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach (Rozporządzenie MZ):

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (Wytyczne AOTMiT).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika tj. koszty omaweloksolonu, koszt podania leku, monitorowania leczenia w programie lekowym, koszty wizyt u specjalistów, badań okresowych, zużycia wyrobów medycznych i leczenia zdarzeń niepożądanych. Ze względu na fakt, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, w którym brak jest współpłacenia pacjenta, przyjęto, że perspektywa NFZ jest praktycznie tożsama z perspektywą wspólną.

Rzeczywisty koszt ponoszony przez pacjenta jest bardzo zindywidualizowany i trudny do określenia (patrz rozdz. 8.9.4.2), a jego nieuwzględnienie jest podejściem konserwatywnym. Przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta poprawiłoby wyniki analizy, ponieważ, zgodnie z wynikami analizy klinicznej (AK Skyclarys), stosowanie omaweloksolonu w porównaniu z placebo znacząco opóźnia progresję choroby, a zatem chory będzie w lepszym stanie zdrowia, związanym z mniejszym zużyciem zasobów medycznych, których część pacjent ponosi z prywatnych środków (jak np. koszt wyrobów medycznych ponad limit finansowania NFZ czy modernizacja domu opłacana tylko w części z budżetu PFRON).

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych. Wybór długości horyzontu czasowego należy uzasadnić. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni” (Wytyczne AOTMiT). W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (uwzględniono stopniowe umieranie chorych).

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolowania wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych. W analizie konieczne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

7 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych;
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

8 Model

8.1 Populacja

Populacja w modelu obejmowała dorosłych i młodzież od 16. roku życia z ataksją Friedreicha. Charakterystykę populacji przyjęto zgodnie z 13-sto letnim badaniem dotyczącym naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha (FA-COMS). Chorych przyporządkowano do odpowiednich grup z uwzględnieniem czynnika prognostycznego istotnego z punktu widzenia FA, tj. na podstawie wieku zachorowania (niezależnie od wieku w chwili wystąpienia FA wiek wejścia do modelu wynosił min. 16 lat):

- ≤ 7 lat;
- 8 - 14 lat;
- 15 - 24 lat;
- >24 lat.

8.2 Długość cyklu

Biorąc pod uwagę przebieg choroby ustalono, że 1 cykl w modelu będzie trwał 1 rok.

8.3 Komparatory

Model umożliwi porównanie następujących schematów leczenia:

1. Leczenie standardowe (ang. *standard of care*, SoC);
2. Omaweloksolon [REDACTED] + SoC.

Po konsultacjach z ekspertami przyjęto konserwatywne założenie, zgodnie z którym zużycie leków wchodzących w skład leczenia standardowego nie różnicuje ocenianych terapii.

8.4 Struktura modelu

Model został opracowany i zaimplementowany w programie Microsoft 365. W wariantach podstawowym analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie dożywotnim. W celu odwzorowania przebiegu choroby przeprowadzono odpowiednią symulację z wykorzystaniem modelu regresji, opartego na danych dotyczących naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha, ocenianego w badaniu FA-COMS. Pacjenci przyjmujący omaweloksolon uzyskiwali opóźnienie w progresji choroby na skutek przyjęcia efektu leczenia.

8.4.1 Konceptualizacja modelu



[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.4.2 Model oparty o regresję

[Redacted text block]

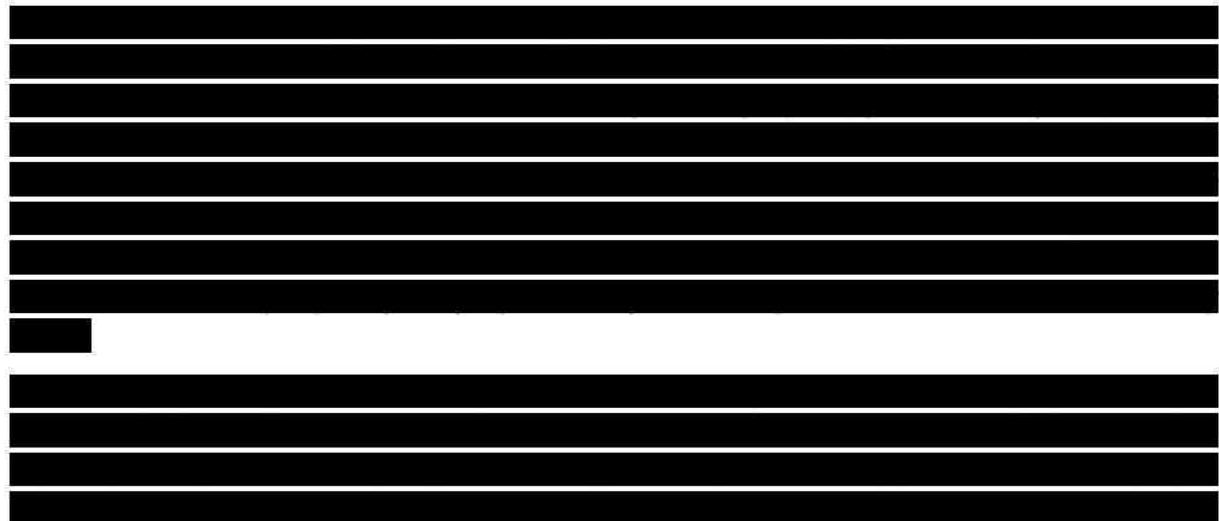
[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



8.5 Parametry wejściowe

8.5.1 Charakterystyka wyjściowa pacjentów



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

8.5.2 Wejściowe dane kliniczne

Model wychwytuje naturalną progresję FA poprzez oszacowanie wyników mFARS w czasie w oparciu o charakterystykę wyjściową i wiek w momencie wystąpienia choroby. Inne dane kliniczne uwzględnione w modelu obejmują efekt leczenia i przerwanie leczenia (dla pacjentów otrzymujących OMAW), ryzyko zgonu i częstość występowania chorób współistniejących dla każdej podgrupy wiekowej chorych z FA.

8.5.2.1 Progresja mFARS

8.5.2.1.1 Naturalna progresja choroby

Progresja choroby u pacjentów przyjmujących SoC została poddana modelowaniu przy użyciu wielowymiarowego modelu liniowego opracowanego na podstawie danych zbieranych przez 13 lat w badaniu FA-COMS, a następnie została ekstrapolowana w horyzoncie czasowym modelu (tj. dożywotnio). Model wielowymiarowy pozwala na uchwycenie unikalnych trajektorii mFARS dla każdej podgrupy.

Przyjęto, że populacja z analizy FA-COMS jest reprezentatywna w odniesieniu do populacji polskiej. Analizowana populacja obejmowała wszystkich pacjentów z: kompletnymi danymi dotyczącymi wyników mFARS z co najmniej 1 wizyty, wyjściową oceną mFARS, wyjściową oceną chodu, informacjami na temat wieku wystąpienia choroby i płci.

Po ekstrapolacji różnych dopasowań modelu, z uwzględnieniem modeli liniowych i nieliniowych stwierdzono, że wieloczynnikowy model liniowy jest lepiej dopasowany do danych z badania FA-COMS niż model nieliniowy. Z tego względu przyjęto, że model liniowy jest reprezentatywny dla progresji mFARS w perspektywie 13 lat. Jak zaprezentowano na [REDACTED], dopasowanie liniowe ściśle odpowiada obserwowanym danym z badania FA-COMS w przeciwieństwie do np. dopasowania logistycznego ([REDACTED]).





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.5.2.1.2 Wpływ leczenia na progresję według oceny mFARS

[Redacted text block]

¹ Badanie przedłużonej obserwacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych z cyklu MOXIe – szczegółową charakterystykę badania opisano w AK Skyclarys - rozdz. 7. Wyniki przedłużonej obserwacji w badaniu MOXIe (badanie OLE).

[Redacted text block]

Tab. 5.

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

8.5.2.1.3 Przerwanie leczenia

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text block]

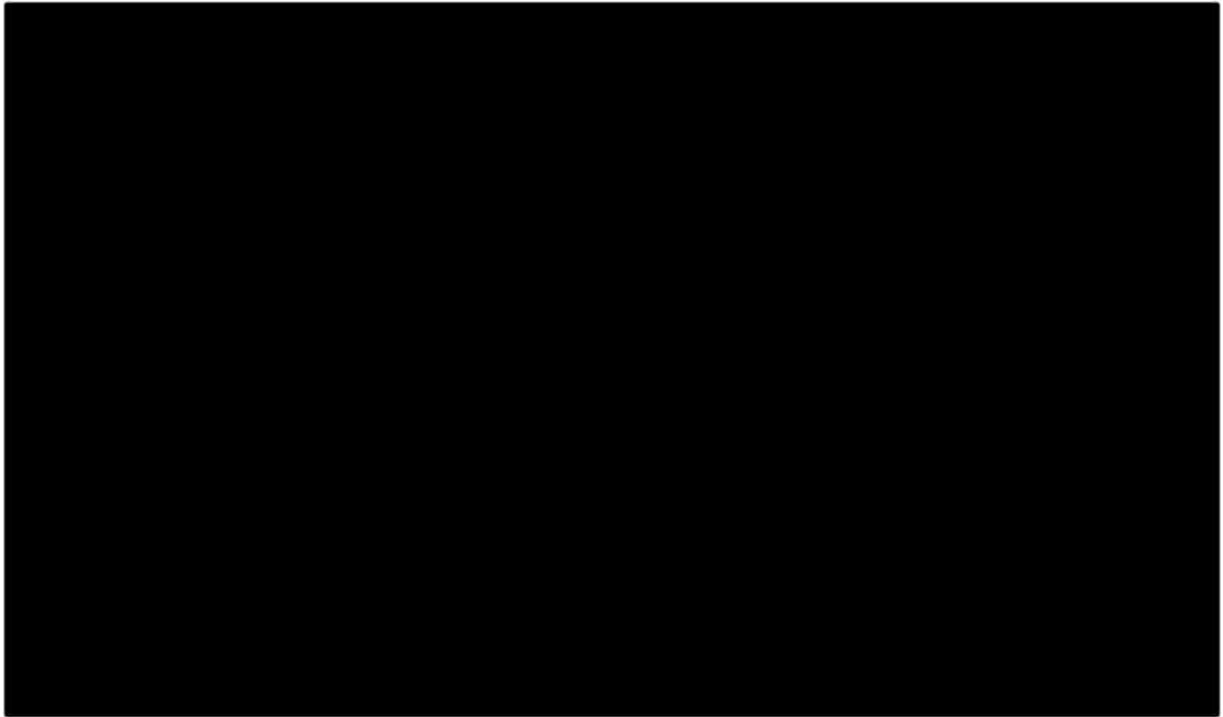
8.5.2.2 Śmiertelność

[Redacted text block]

8.5.2.3 Podejście do modelowania śmiertelności na podstawie wyników mFARS

[Redacted text block]

Rys. 6.



Tab. 8

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

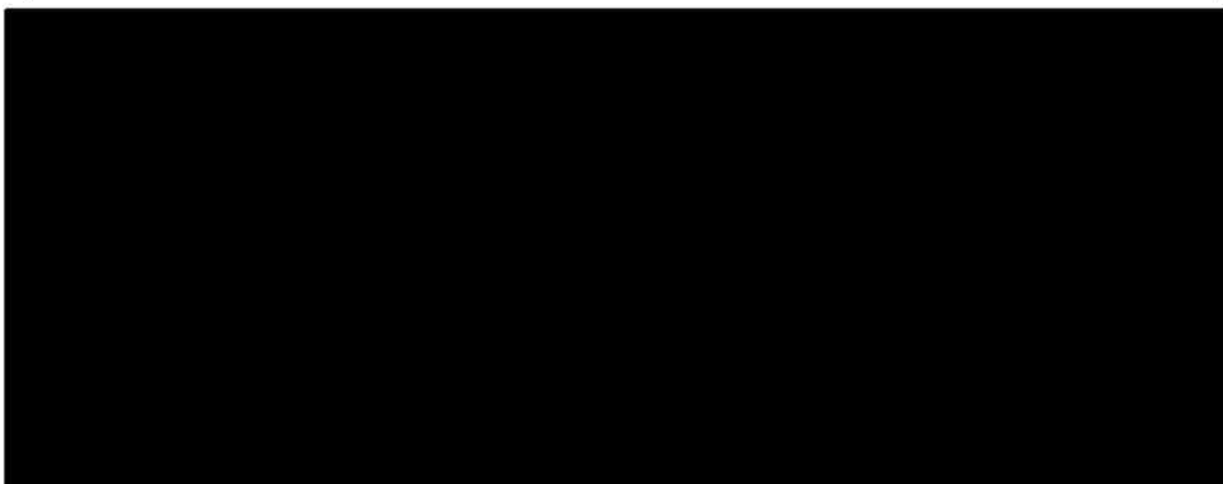
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Rys. 7.



[REDACTED]

8.6 Choroby współistniejące

Najpowszechniejszymi chorobami współistniejącymi, z którymi muszą się mierzyć chorzy z ataksją Friedreicha są kardiomiopatia, skolioza i cukrzyca (Cook 2017, Koeppe 2011, Lynch 2021 a). Ich obecność została uwzględniona w niniejszym modelu. Istnieje natomiast niewiele danych wskazujących, że częstość występowania tych zaburzeń koreluje z ciężkością choroby. Z tego powodu w modelu nie połączono wpływu mFARS na choroby współistniejące. Specyficzną dla wieku częstość występowania chorób współistniejących przedstawiono w Tab. 11.

Częstość występowania kardiomiopatii, w zależności od kategorii wiekowej, oszacowano na podstawie danych z badania FA-COMS (Hanson 2019). Częstość występowania cukrzycy oszacowano w oparciu o badanie kliniczno-kontrolne, obejmujące 41 pacjentów z FA, poddawanych testom tolerancji glukozy (Giunti 2024 t). Częstość występowania skoliozy została zaczerpnięta z badania (Rummey 2021), w którym raportowano poziom zaawansowania skoliozy (brak, łagodna, średniozaawansowana, zaawansowana lub po korekcji operacyjnej) według podgrupy wieku zachorowania i wieku pacjenta na podstawie danych zgłoszonych w badaniu FA-COMS. W modelu przyjęto, że pacjenci, którzy przeszli operację korekcji skoliozy nie zmagają się aktualnie z tym schorzeniem - jak raportowano u większości pacjentów po operacji nie przeprowadzono pomiarów dotyczących skrzywienia kręgosłupa.

Tab. 11. Współwystępowanie innych chorób według wieku (Hanson 2019, Rummey 2021, Cnop 2012).

| Wiek | Kardiomiopatia | Skolioza | Cukrzyca |
|-----------|----------------|----------|----------|
| 0-20 lat | 89% | 62% | 12% |
| 20-30 lat | 78% | 59% | 12% |
| 30-40 lat | 72% | 60% | 12% |
| 40-50 lat | 36% | 56% | 12% |
| 50-60 lat | 31% | 61% | 12% |
| 60+ lat | 20% | 61% | 12% |

Choroby współistniejące wiążą się z dodatkowym zużyciem zasobów w modelu, ale nie są związane z utratą użyteczności ani zwiększonym ryzykiem zgonu. W przypadku ostatniego wiadomo, że duża część pacjentów umiera z powodu kardiomiopatii lub powiązanych powikłań (Hanson 2019), pomimo że ryzyko zgonu zmniejszyło się w ostatnich latach z powodu poprawy dostępności leków nasercowych (Lynch 2024 t). Ze względu na brak wystarczających dowodów na bezpośredni wpływ kardiomiopatii na całkowite przeżycie populacji FA, zwiększone ryzyko zgonu z powodu kardiomiopatii nie zostało uwzględnione w modelu w celu uniknięcia dublowania się omawianej korekty. Niekompletne zgłaszanie chorób współistniejących uniemożliwia ocenę wpływu chorób współistniejących na użyteczność stanu zdrowia pacjenta, z tego względu w modelu nie uwzględniono osobno

8.8.3 Utrata użyteczności związana ze zdarzeniami niepożądanymi

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

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

8.9 Parametry kosztowe

W modelu uwzględniono koszty nabycia omaweloksolonu, koszty wydania leku i monitorowania w programie lekowym, koszty zdarzeń niepożądanych, koszty wykorzystania zasobów medycznych (w tym koszty chorób współistniejących). Nie uwzględniono kosztów terapii standardowej, przyjmując konserwatywne założenie, że w obydwu ocenianych ramionach będą one takie same.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów [REDACTED], Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o Umowach NFZ² i Obwieszczenie MZ dotyczące wyrobów medycznych oraz dane Wnioskodawcy.

² Ceny punktów rozliczeniowych z umów NFZ szacowano na podstawie danych pochodzących z 5 ośrodków o najwyższej wartości umów pochodzących z 5 losowo wybranych województw; średnia arytmetyczna; szczegółowe obliczenia patrz zakładka „Poland” w modelu).

[REDACTED]

[REDACTED] Koszty podania przyjęto w oparciu o aktualne zarządzenie Prezesa NFZ dotyczące przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym, związane z wykonaniem programu oraz odpowiednią wycenę punktową z umów NFZ. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.9.1 Koszty związane z nabyciem leku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|---------------------------|------------|----------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Liczba jednostek w paczce | 90 | ChPL Skyclarys |
| Dawka leku na jednostkę | 50 mg | ChPL Skyclarys |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Sposób podania | Doustne | ChPL Skyclarys |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

8.9.2 Koszty podania i monitorowania w programie lekowym

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.9.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.9.4.1 Wizyty u specjalistów/badania okresowe/ hospitalizacje

[Redacted content]

Tab. 19. Roczne zużycie zasobów w zakresie wizyt u specjalistów/badań okresowych/hospitalizacji.

| Specjalista/ badanie okresowe/ hospitalizacje | zakres mFARS | | | | | | | | | | Choroby współistniejące | | |
|---|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-------------------------|----------|----------|
| | 0--10 | 10-20 | 20-30 | 30-40 | 40-50 | 50-60 | 60-70 | 70-80 | 80-90 | 90+ | Kardiomiopatia | Skolioza | Cukrzyca |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████████████ ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████████████ ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████████████ ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████████████ ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |

Tab. 21. Koszty związane ze zużyciem wyrobów medycznych i dostosowania domu.

| Wyrób med./ dostosowanie | Okresowe czy jednorazowe | Zakres mFARS | | | | | | | | | | Choroby współistniejące | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----|-------------------------|----------|----------|----|
| | | 0-10 | 10-20 | 20-30 | 30-40 | 40-50 | 50-60 | 60-70 | 70-80 | 80-90 | 90+ | Kariomiopatia | Skolioza | Cukrzyca | |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |
| ██████ | ██████████ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ | ██ |

dla parametrów itp.) oraz trafność fasadową przewidywanych wyników. Oczekiwaną funkcję parametrów sprawdzono za pomocą analizy wrażliwości na wartości ekstremalne.

Walidacja konwergencji - patrz rozdz. 13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

8.11 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 8.11.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 8.11.2).

8.11.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych (tj. skuteczności, użyteczności, kosztów). Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

Tab. 23. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

| Nr | Scenariusz | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości | Rozdział |
|------|--|--------------------|---------------------|---------------|
| SA 1 | dyskontowanie | [redacted] | [redacted] | 7 |
| SA 2 | względna intensywność dawkowania (RDI) | [redacted] | [redacted] | 8.9.1 |
| SA 3 | koszty monitorowania w programie lekowym | [redacted] | [redacted] | 8.9.2 |
| SA 4 | | [redacted] | [redacted] | |
| SA 5 | koszty związane ze zużyciem zasobów | [redacted] | [redacted] | 8.9.4 |
| SA 6 | | [redacted] | [redacted] | |
| SA 7 | koszty leczenia zdarzeń niepożądanych | [redacted] | [redacted] | 8.7, 8.9.3 |
| SA 8 | | [redacted] | [redacted] | |
| SA 9 | | [redacted] | [redacted] | 8.5.2.2 |

| Nr | Scenariusz | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości | Rozdział |
|-------|--|--------------------|---------------------|-----------|
| SA 10 | ekstrapolacja przeżycia | | [REDACTED] | 8.5.2.2 |
| SA 11 | | | [REDACTED] | |
| SA 12 | | | [REDACTED] | |
| SA 13 | | | [REDACTED] | |
| SA 14 | | | [REDACTED] | |
| SA 15 | ekstrapolacja progresji poza 13-letni okres obserwacji | [REDACTED] | [REDACTED] | 8.5.2.1 |
| SA 16 | Ekstrapolacja efektu leczenia wg oceny mFARS | [REDACTED] | [REDACTED] | 8.5.2.1.2 |
| SA 17 | Użyteczność stanów zdrowia | [REDACTED] | [REDACTED] | 8.8.3 |
| SA 18 | | | [REDACTED] | 8.8.2 |

[REDACTED]

8.11.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (1000 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Do probabilistycznej analizy wrażliwości zastosowano różne rozkłady dla różnych parametrów wejściowych.

Tab. 24. Główne parametry uwzględnione w modelu wraz z rozkładami, na podstawie których je modelowano.

| Parametr | Rozkład |
|------------|------------|
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

Wyniki analizy przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-żyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim omaweloksolon jest kosztowo-efektywny przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

8.12 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Wytyczne AOTMiT).


W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT). Przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej - 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości - 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

8.13 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych oraz kosztowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Podsumowanie parametrów.

| Parametr | Wartość | Uzasadnienie/źródło danych |
|---|--|----------------------------|
| Model | Regresji | 8.4.2 |
| Perspektywa | NFZ | 4 |
| Horyzont czasowy | dożywotni | 5 |
| Charakterystyka populacji | Na podstawie danych z rejestru FA-COMS | 8.5.1 |
| Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych | Na podstawie badania MOXle cz. 2 | 8.7 |
| Użyteczności dla pacjentów | Na podstawie rejestru EFACTS | 8.8.1 |
| Dane wejściowe dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych |  odpowiednie zarządzenia Prezesa NFZ, Umowy NFZ i Obwieszczenie MZ - wyroby medyczne | 8.9 |
| Dyskontowanie | W BC 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych | 7 |

8.15 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Analizę progową przeprowadzono zarówno dla analizy podstawowej jak i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **190 380 PLN/QALY** (Obwieszczenie Prezesa GUS). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

9 Wyniki analizy

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.11) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 8.15).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu omaweloksolonu w porównaniu do placebo stosowanych jako terapie dodane do leczenia standardowego.

9.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z ataksją Friedreicha zastosowanie omaweloksolonu pozwala na osiągnięcie przeżycia na poziomie [REDACTED]. Jednocześnie stosowanie omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego generuje w horyzoncie dożywotnim [REDACTED].

Zastosowanie placebo w terapii dodanej do terapii standardowej w analizowanej populacji chorych pozwala na osiągnięcie przeżycia na poziomie [REDACTED]. Stosowanie terapii standardowej generuje w horyzoncie dożywotnim [REDACTED].

Podsumowując, we wnioskowanej populacji pacjentów z ataksją Friedreicha, zastosowanie omaweloksolonu w porównaniu z placebo w terapiach dodanych do leczenia standardowego generuje w horyzoncie dożywotnim [REDACTED], jednakże należy mieć na uwadze, że omaweloksolon jest innowacyjną i jedyną jak dotychczas terapią dedykowaną chorym z ataksją Friedreicha.

Pacjenci z ataksją Friedreicha, u których zostanie wdrożone leczenie omaweloksolonem w czasie trwania swojego życia będą w stanie uzyskać [REDACTED] życia w pełnym zdrowiu w porównaniu z chorymi nieleczonymi omaweloksolonem (wyniki niezdykontowane; patrz Tab. 27).

Tab. 26. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ, PLN.

| Parametr | OMAW + SoC | SoC | OMAW + SoC vs SoC |
|-------------------------------------|------------|------------|-------------------|
| Koszt omaweloksolonu | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty podania OMAW | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty zdarzeń niepożądanych | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty związane ze zużyciem zasobów | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Koszty chorób współistniejących | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Łączne koszty | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Tab. 27. Wyniki kosztów-użyteczności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

| Parametr | OMAW+ SoC vs SoC | |
|----------------------|----------------------|------------------------|
| | wyniki zdyskontowane | wyniki niezdykontowane |
| Inkrementalne koszty | ██████████ | ██████████ |
| Inkrementalne LYs | ██ | ██ |
| Inkrementalne QALYs | ██ | ██ |
| ICUR, PLN/QALY | 5 574 645 PLN | 4 254 450 PLN |

9.2 Dodatkowe wyniki skuteczności

Terapia omaweloksolonem pomimo swoich wysokich kosztów, umożliwia chorym spowolnienie tempa progresji choroby, przekładając się na ich dłuższe życie w lepszym stanie zdrowia Zgodnie z wymodelowanymi wynikami m.in.:

1. Pacjent rozpoczynający leczenie omaweloksolonem osiągnie wynik mFARS równy 50 ██████████
██████████ - patrz tabela Tab. 28.
 - o U chorych z wynikiem 50 według skali mFARS obserwowane są częste (występujące kilka razy w miesiącu) epizody dławienia. Chory w takim stanie wymaga ponadto urządzeń umożliwiających mu poruszanie się z uwagi na zaburzenia chodu - aby zapobiegać upadkom niezbędną jest laska albo chodzik (FARA 2022).
2. Pacjent rozpoczynający leczenie omaweloksolonem osiągnie wynik mFARS 60 ██████████
██████████ - patrz tabela Tab. 29.
 - o Stan pacjenta z wynikiem mFARS równym 60 jest poważny - pojawiają się częste problemy z nietrzymaniem moczu (>1 raz w tygodniu), niestabilność pozycji siedzącej - chory wymaga podparcia pleców, a także wielokrotnie powtarzające się w ciągu tygodnia epizody dławienia. W modelu przyjęto, że jakość życia chorych z wynikiem mFARS 60 jest równa użyteczności na poziomie 0,6 - co można porównać do pacjentów z II-III stadium zaawansowania nowotworu jelita grubego, III stadium zaawansowania stwardnienia zanikowego bocznego, łagodnego - umiarkowanego zaawansowania Alzheimerera, ciężkiego atopowego zapalenia skóry, II-IV stadium przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy też końcowego stadium rozwoju choroby nerek (Huang 2018, Wei 2021, Neumann 1999, Silverberg 2018, Rutten-van Mülken 2007, Borg 2004, Yang 2015),
 - o pacjent po zastosowaniu omaweloksolonu jest w stanie utrzymać swoją użyteczność stanu zdrowia ██████████ w porównaniu z chorym, który nie przyjmował ocenianej technologii (obliczono na podstawie modelu).
3. Analogicznie u pacjenta leczonego omaweloksolonem uzyskanie wyniku mFARS 70 ██████████ w porównaniu z chorym leczonym standardowo - patrz Tab. 30.

[Redacted text block]

Tab. 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.

| Scenariusz | OMAW + SoC | | SoC | | OMAW + SoC vs SoC | | |
|------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|-------------------|------------|----------------|
| | Koszty całkowite, PLN | QALY | Koszty całkowite, PLN | QALY | Δ kosztów, PLN | Δ QALY | ICUR, PLN/QALY |
| BC | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | 5 574 645 |
| SA 1 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 2 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 3 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 4 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 5 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 6 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 7 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 8 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 9 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 10 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 11 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 12 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 13 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 14 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 15 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 16 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 17 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| SA 18 | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

9.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości



Tab. 32. Omaweloksolon + terapia standardowa vs terapia standardowa: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości.

| Kategoria kosztu | OMAW+SoC | SoC | OMAW+SoC vs SoC |
|---|------------|------------|-----------------|
| QALY, lata - średnia [95%CI] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszty całkowite, PLN - średnia [95%CI] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ICUR, PLN/QALY | | | [redacted] |



[Redacted]

[Redacted]

9.5 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie omaweloksolonu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

[Redacted]

Tab. 33. Omaweloksolon +opieka standardowa vs opieka standardowa: wyniki analizy progowej.

| Porównanie | Cena progowa opak. 1 butelka 90 kaps. 50 mg |
|------------|---|
| BC | [Redacted] |
| SA 1 | [Redacted] |
| SA 2 | [Redacted] |
| SA 3 | [Redacted] |
| SA 4 | [Redacted] |
| SA 5 | [Redacted] |
| SA 6 | [Redacted] |
| SA 7 | [Redacted] |
| SA 8 | [Redacted] |
| SA 9 | [Redacted] |
| SA 10 | [Redacted] |
| SA 11 | [Redacted] |
| SA 12 | [Redacted] |
| SA 13 | [Redacted] |
| SA 14 | [Redacted] |
| SA 15 | [Redacted] |
| SA 16 | [Redacted] |

| Porównanie | Cena progowa opak. 1 butelka 90 kaps. 50 mg |
|------------|---|
| SA 17 | ██████████ |
| SA 18 | ██████████ |

* tj. ██████████ opak. 1 butelka 90 kaps. 50 mg.

10 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania omaweloksolonu (Skyclarys®, Biogen Sp. z o.o.) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem uwzględnionym w charakterystyce produktu leczniczego Skyclarys®.

Ataksja Friedreicha (ang. *Friedreich's ataxia*, FA) jest rzadką, dziedziczną chorobą neurodegeneracyjną, zwykle diagnozowaną w wieku dorastania. Chorzy z tym schorzeniem doświadczają postępującego uszkodzenia układu nerwowego oraz progresywnej utraty koordynacji, osłabienia mięśni, wycieńczenia, które często postępują aż do utraty zdolności poruszania się, w efekcie czego chorzy są zmuszeni do poruszania się na wózku inwalidzkim w młodym wieku (niekiedy już około 20 roku życia). Jest to choroba nieuleczalna (FDA 2023). Analiza zidentyfikowanych wytycznych, dotyczących leczenia ataksji Friedreicha wykazała, że w terapii tego schorzenia stosowane jest jedynie leczenie poszczególnych jego objawów. W żadnych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących przyczynowego leczenia ataksji Friedreicha.

Dnia 9 lutego 2024 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Skyclarys - omaweloksolon" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (KE 2023). **Dnia 28 lutego 2023 r. omaweloksolon został zatwierdzony przez FDA jako pierwszy i dotychczas jedyny lek dedykowany dorosłym i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (lek otrzymał uprzednio tzw. status oceny według szybkiej ścieżki (ang. *fast track designation*) (FDA 2023).**

Omaweloksolon (Skyclarys®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu ataksji Friedreicha. Nie ma również refundowanych innych leków dedykowanych omawianej chorobie (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Skupiając się na wyborze odpowiedniego komparatora dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia, przeanalizowano treść zidentyfikowanych wytycznych dedykowanych tej chorobie - opisujących szczegółowo jedynie leczenie objawowe (poszczególne wytyczne opracowano przed datą zaakceptowania omaweloksolonu przez FDA). Ponadto fakt, że jest on **dotychczas jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA jak i FDA lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha oraz to, że jego mechanizm działania pozwala na spowalnianie progresji choroby stwierdzono, że placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC), rozumianego jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leków objawowych stanowi jedyny i adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.**

Wyniki *Analizy klinicznej* wskazują na istotną korzyść ze stosowania omaweloksolonu w porównaniu z placebo stosowanymi w terapii dodanej do leczenia standardowego (z badania MOXIe) w odniesieniu do pierwszorzędowych oraz większości drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych, przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa w związku z czym przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności dla wspomnianego porównania.

W celu porównania opłacalności leczenia omaweloksolonem z placebo (w terapiach dodanych do SoC) w analizie wykorzystano model ekonomiczny (model regresji) udostępniony przez Wnioskodawcę adaptowany do warunków polskich (ang. *cost-effectiveness model*, CEM).

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-żyteczności.

Z uwagi na to, że ataksja Friedreicha jest chorobą rzadką, opublikowane dane literaturowe dedykowane tej chorobie są dość skąpe i często, o ile są dostępne, opierają się na niewielkiej liczbie pacjentów lub krótkim okresie obserwacji, co może być źródłem niepewności co do wiarygodności danych. Stanowi to naturalne ograniczenie w każdej chorobie rzadkiej, szczególnie w momencie jedynej dostępnej terapii. Z tego względu, w opracowanym modelu posługiwano się publicznie dostępnymi danymi z rejestrów dotyczących naturalnej historii choroby, głównie z rejestrów FA-COMS oraz EFACTS. W celu powiązania wyników badania klinicznego, w którym zastosowano analizowaną interwencję i chorych z rejestru FACOMS posłużono się analizą PMC (Lynch 2024) - która umożliwiła powiązanie wyników badań MOXle z wynikami pochodzącymi z rejestru FA-COMS bezpośrednio za pomocą skali oceny mFARS.

Rejestr FACOMS to międzynarodowy rejestr dotyczący naturalnego przebiegu ataksji Friedreicha, prowadzony przez ośrodki *the Collaborative Clinical Research Network in Friedreich's Ataxia*, obejmujące 812 chorych. EFACTS (ang. *the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies*) gromadzi z kolei wiedzę specjalistyczną w celu przyjęcia strategii badań translacyjnych w zakresie rzadkiej, neurologicznej i dziedzicznej autosomalnie recesywnie choroby - ataksji Friedreicha.

Charakterystyka wyjściowa kohorty modelu została oparta na charakterystyce chorych z rejestru FA-COMS (FARA 2022), które jest wiarygodnym źródłem informacji o ataksji Friedreicha ze względu na to, że dane o pacjentach gromadzone są tam od ponad 13 lat. Należy uwzględnić fakt, że wielu z pacjentów zarejestrowanych w rejestrze FA-COMS od momentu diagnozy nie miało przeprowadzonej oceny mFARS przez wiele lat. Z tego względu, w celu jak najlepszego dopasowania charakterystyki populacji chorych do niniejszego modelu, pod uwagę wzięto wyjściową charakterystykę pacjentów jedynie z wynikiem mFARS zarejestrowanym w ciągu 3 lat od diagnozy. Populację tę uznano za reprezentatywną dla populacji FA w Polsce.

Warto zauważyć, że model jest elastyczny i umożliwia rozpoczęcie leczenia w dowolnym wieku; jednak w analizie podstawowej model zakłada, że pacjenci, u których choroba wystąpiła w wieku [REDACTED], aby zachować zgodność ze wskazaniem rejestracyjnym omaweloksolonu (EMA 2023, Biogen 2023). Prawdopodobne jest, że wcześniejsze wdrożenie leczenia omaweloksolonem u tej grupy wiekowej pacjentów mogłoby wiązać się z uzyskiwaniem przez nich lepszych wyników zdrowotnych. Potwierdzenie tego założenia wymaga jednak dalszych badań.

Podejście uwzględniające badania kliniczne oraz dane z praktyki klinicznej monitorowanej w ramach rejestrów podnosi wiarygodność analizy.

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Z uwagi, że chorzy wchodzili do modelu w różnym wieku od [REDACTED] horyzont czasowy nie stanowił przedmiotu analizy

11 Wyniki końcowe

Stosowanie omaweloksolonu w porównaniu placebo stosowanymi w terapiach dodanych do terapii standardowych pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] skorygowanego o jakość i jednocześnie generuje w horyzoncie dożywotnim [REDACTED].

Poniżej przedstawiono wyniki analizy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy dodaniu omaweloksolonu do terapii standardowej (zamiast stosowania terapii standardowej) wynosi 5 574 645 PLN i są to koszty wyższe od obowiązującego obecnie progu opłacalności (tj. 190 380 PLN/QALY), jednakże należy mieć na uwadze, że omaweloksolon jest przełomową i jedyną jak dotychczas terapią dedykowaną chorym z ataksją Friedreicha.
- [REDACTED]
- Terapia omaweloksolonem pomimo swoich wysokich kosztów, umożliwia chorym spowolnienie tempa progresji choroby, przekładając się na ich dłuższe życie w lepszym stanie zdrowia Zgodnie z wymodelowanymi wynikami:
 - Pacjenci z ataksją Friedreicha, u których zostanie wdrożone leczenie omaweloksolonem w czasie trwania swojego życia będą [REDACTED] w porównaniu z chorymi nieleczonymi omaweloksolonem (wyniki niezdyktowane).
 - Pacjent rozpoczynający leczenie omaweloksolonem osiągnie wynik mFARS równy 50 [REDACTED].
 - U chorych z wynikiem 50 według skali mFARS obserwowane są częste (występujące kilka razy w miesiącu) epizody dławienia. Ponadto chory w takim stanie klinicznym wymaga dodatkowo urządzeń umożliwiających mu poruszanie się z uwagi na zaburzenia chodu - aby zapobiegać upadkom niezbędna jest laska albo chodzik (FARA 2022).
 - Pacjent rozpoczynający leczenie omaweloksolonem osiągnie wynik mFARS 60 - uzyskanie takiego wyniku przez chorego przyjmującego omaweloksolonu [REDACTED].
 - Stan pacjenta z wynikiem mFARS równym 60 jest poważny - pojawiają się częste problemy z nietrzymaniem moczu (>1 raz w tygodniu),

12 Podsumowanie i wnioski

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia w porównaniu z placebo stosowanymi w terapiach dodanych do leczenia standardowego.

Dla porównania opłacalności stosowania omaweloksolonu z placebo w terapiach dodanych do leczenia standardowego zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, iż wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują na przewagę skuteczności stosowania OMAW w porównaniu wybranym komparatorem (patrz AK Skyclarys).

W analizie wykorzystano model ekonomiczny (model regresji) udostępniony przez Wnioskodawcę adaptowany do warunków polskich.

Dane kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo) dotyczące interwencji i komparatorów uzyskano na podstawie odpowiedniego badania klinicznego i rejestrów (MOXIe, FA-COMS). Wartości użyteczności pochodziły głównie z rejestru EFACTS.

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych (dotyczących zużycia zasobów i kosztów), a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) przyjmując, że z uwagi na to, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, w którym brak jest współpłacenia pacjenta, jest ona tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta). Przyjęcie perspektywy łącznej NFZ i pacjenta poprawiłoby wyniki analizy, ponieważ, zgodnie z wynikami analizy klinicznej (AK Skyclarys), stosowanie omaweloksolonu w porównaniu z placebo znacząco opóźnia progresję choroby, a zatem chory będzie w lepszym stanie zdrowia, związanym z mniejszym zużyciem zasobów medycznych, których część pacjent ponosi z prywatnych środków (jak np. koszt wyrobów medycznych ponad limit finansowania NFZ czy modernizacja domu opłacana tylko w części z budżetu PFRON). Przyjęto dyskontowanie zgodne z wytycznymi AOTMiT (5% na koszty i 3,5% na efekty zdrowotne).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne. Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano dane nt. zużycia zasobów [REDACTED]

[REDACTED], Zarządzenia Prezesa NFZ, Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), Statystyki JGP, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ oraz dane Wnioskodawcy. [REDACTED]

Zgodnie z danymi Wnioskodawcy cena hurtowa brutto preparatu Skyclarys® zawierającego 1 butelkę 90 tabl. 50 mg wynosi [REDACTED].

Wyniki analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową przy obowiązującym progu na poziomie 190 380 PLN/QALY.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy dodaniu omaweloksolonu do terapii standardowej (zamiast stosowania terapii standardowej) wynosi 5 574 645 PLN. Wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest wyższy od przyjętego progu opłacalności terapii w Polsce (tj. 190 380 PLN/QALY). Jednakże należy mieć na uwadze, że **omaweloksolon jest innowacyjną i jedyną jak dotychczas terapią dedykowaną chorym z tą niezwykle rzadką i nieuleczalną chorobą genetyczną.**

Terapia omaweloksolonem pomimo swoich wysokich kosztów, umożliwia chorym spowolnienie tempa progresji choroby, przekładając się na ich dłuższe życie w lepszym stanie zdrowia. Zgodnie z doniesieniami literaturowymi przewiduje się, że pacjent rozpoczynający leczenie omaweloksolonem osiągnie wynik mFARS równy 50 [redacted] niż chory nieprzyjmujący omaweloksolonu. U chorych z wynikiem 50 według skali mFARS obserwowane są częste (występujące kilka razy w miesiącu) epizody dławienia. Chory w takim stanie wymaga już urządzeń umożliwiających mu poruszanie się z uwagi na zaburzenia chodu - aby zapobiegać upadkom niezbędna jest laska albo chodzik. Sytuacja wygląda podobnie w przypadku wyniku mFARS 60 - [redacted] w porównaniu z chorym nieleczonym ocenianą technologią. Stan pacjenta z wynikiem mFARS równym 60 jest poważny - pojawiają się częste problemy z nietrzymaniem moczu (>1 raz w tygodniu), niestabilność pozycji siedzącej - chory wymaga podparcia pleców, a także wielokrotnie powtarzające się w ciągu tygodnia epizody dławienia. W modelu przyjęto, że jakość życia chorych z wynikiem mFARS 60 jest równa użyteczności na poziomie 0,6 - co można porównać do pacjentów z II-III stadium zaawansowania nowotworu jelita grubego, III stadium zaawansowania stwardnienia zanikowego bocznego, łagodnego - umiarkowanego zaawansowania Alzheimerera, ciężkiego atopowego zapalenia skóry, II-IV stadium przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy też końcowego stadium rozwoju choroby nerek (Huang 2018, Wei 2021, Neumann 1999, Silverberg 2018, Rutten-van Mülken 2007, Borg 2004, Yang 2015). Na podstawie przeprowadzonego modelowania zaobserwowano, że pacjent po zastosowaniu omaweloksolonu [redacted] w porównaniu z chorym, który nie przyjmował ocenianej technologii. Ponadto przewiduje się, że pacjenci z ataksją Friedreicha, u których zostanie wdrożone leczenie tą nowatorską cząsteczką w czasie trwania swojego życia [redacted] w porównaniu z chorymi nieleczonymi omaweloksolonem (wyniki niezdyskontowane).

Zapewnienie dostępu do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności, w tym powodującej odsunięcie w czasie momentu progresji choroby oraz wydłużającej przeżycie chorych, wpisuje się w aktualne priorytety zdrowotne Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).

Należy zauważyć, że nie ma żadnego leku wymienianego przez wytyczne kliniczne dedykowanego ataksji Friedreicha (patrz APD Skyclarys), a omaweloksolon jest pierwszym i jedynym zatwierdzonym przez FDA i EMA lekiem dedykowanym leczeniu tej postępującej i niezwykle obciążającej dla chorego choroby jaką jest ataksja Friedreicha.

Objęcie refundacją preparatu Skyclarys® zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności w docelowej populacji. Omaweloksolon otrzymał status leku sierocego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA (EMA 2018, FDA 2023).

13 Aneks

13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia omaweloksolonem (OMAW + SoC) w porównaniu do placebo stosowanego w terapii dodanej do leczenia standardowego (SoC) w leczeniu dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z ataksją Friedreicha.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com) i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 03.06.2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████).

W toku prac nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla omaweloksolonu w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*); dane na dzień 03.06.2024 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | Costs and cost analysis [mh] | 270 776 |
| #2 | Cost allocation [mh] | 2 019 |
| #3 | Cost-benefit analysis [mh] | 94 781 |
| #4 | Cost control [mh] | 34 286 |
| #5 | Cost savings [mh] | 12 828 |
| #6 | Cost of illness [mh] | 34 489 |
| #7 | Cost sharing [mh] | 4 854 |
| #8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 270 776 |
| #9 | omaveloxolone [Supplementary Concept] OR omaveloxolone | 71 |
| #10 | "RTA 408" OR "RTA-408" | 37 |
| #11 | Skyclarys | 5 |
| #12 | #9 OR #10 OR #11 | 82 |
| #13 | "Friedreich Ataxia" [MeSH Terms] | 2 845 |
| #14 | "Friedreich Ataxia" | 3 268 |
| #15 | „Friedreich’s Ataxia” | 2 329 |
| #16 | "Friedreich's Disease" OR "Friedreich Disease" | 227 |
| #17 | "Friedreich's Syndrome" OR "Friedreich Syndrome" | 515 |
| #18 | #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 | 4 069 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--------------------|-------------------|
| #17 | #8 AND #12 AND #18 | 0 |

Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla omaweloksolonu w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.06.24 r.

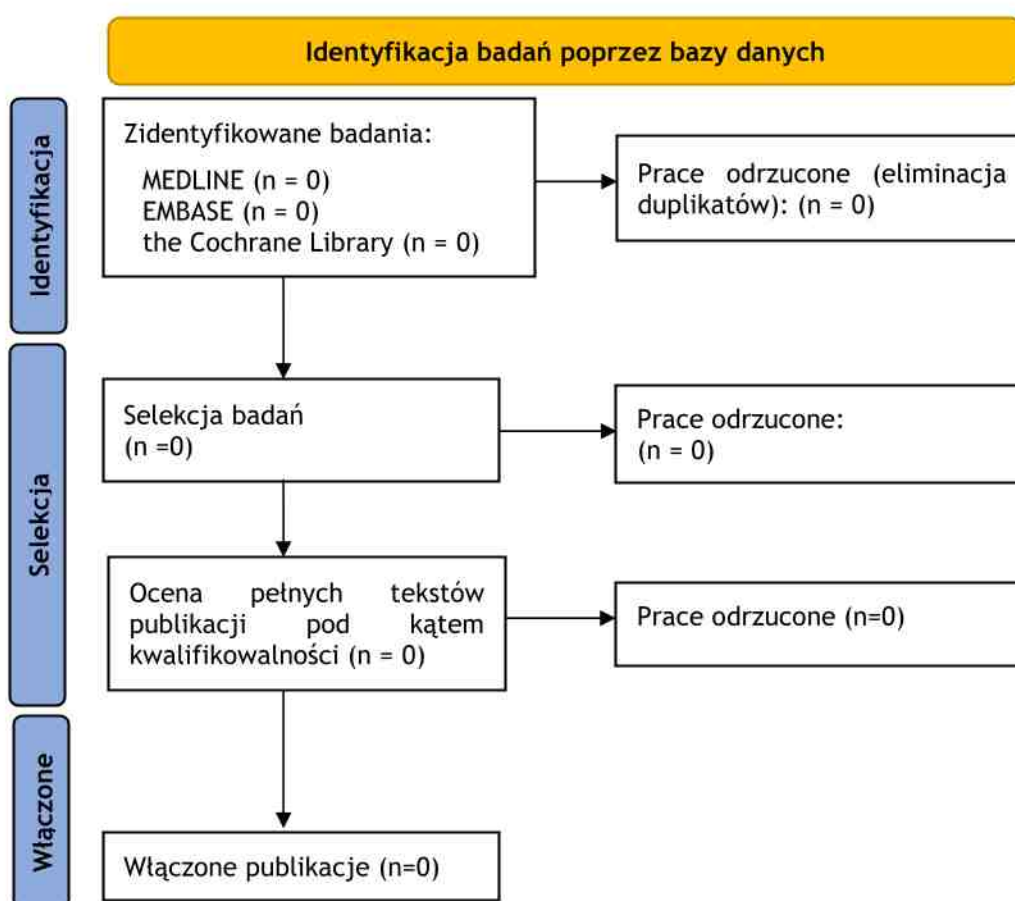
| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | 'Cost benefit analysis'/exp | 96 749 |
| #2 | 'Cost effectiveness analysis'/exp | 190 927 |
| #3 | 'Cost of illness'/exp | 21 532 |
| #4 | 'Cost control'/exp | 78 232 |
| #5 | 'Cost minimization analysis'/exp | 4 115 |
| #6 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 355 381 |
| #7 | 'omaveloxolone'/exp OR 'omaveloxolone' | 183 |
| #8 | 'rta 408'/exp OR 'rta 408' | 182 |
| #9 | 'rta-408'/exp OR 'rta-408' | 182 |
| #10 | skyclarys | 13 |
| #11 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 | 188 |
| #12 | 'friedreich ataxia'/exp OR 'friedreich ataxia' | 5 671 |
| #13 | 'friedreichs ataxia' | 28 |
| #14 | 'friedreich disease'/exp OR 'friedreich disease' | 5 500 |
| #15 | 'friedreichs disease' | 0 |
| #16 | 'friedreichs syndrome' | 0 |
| #17 | 'friedreich syndrome' | 2 |
| #18 | #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 | 5 692 |
| #12 | #6 AND #11 AND #18 | 0 |

Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla omaweloksolonu w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 03.06.2024 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|---|-------------------|
| #1 | MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees | 16 530 |
| #2 | Cost-benefit analysis | 14 312 |
| #3 | Cost control | 34 500 |
| #4 | Cost savings | 4 602 |
| #5 | Cost of illness | 6 354 |
| #6 | Cost sharing | 704 |
| #7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 48 167 |
| #8 | omaveloxolone | 12 |
| #9 | 'RTA 408' OR 'RTA-408' | 10 |

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #10 | Skyclarys | 0 |
| #11 | #8 OR #9 OR #10 | 21 |
| #12 | MeSH descriptor: [Friedreich Ataxia] explode all trees | 96 |
| #13 | 'Friedreich Ataxia' OR 'Friedreich's Ataxia' | 175 |
| #14 | 'Friedreich disease' OR 'Friedreich's disease' | 83 |
| #15 | 'Friedreich's Syndrome' OR 'Friedreich Syndrome' | 18 |
| #16 | #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 177 |
| #17 | #7 AND #11 AND #15 | 0 |

Rys. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla omaweloksolonu w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha (diagram PRISMA) (PRISMA 2020).



13.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z ataksją Friedreicha.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu bazy danych MEDLINE (*PubMed*). Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono również ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Przeszukiwane przeprowadzono z datą odcięcia do 03.06.2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Włączano/wykluczano publikacje spełniające poniżej opisane kryteria włączenia/wykluczenia.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z ataksją Friedreicha;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność podstawowa u chorych z ataksją Friedreicha w zależności od jakości życia ocenianej wg kwestionariusza EQ-5D (konkretne wyniki oceny jakości życia), spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych, lub zbliżone;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia:

- brak wartości użyteczności u chorych z ataksją Friedreicha;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Kolejnym krokiem była ocena pełnych tekstów oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego (██████████ Protokół zakładał, tak samo jak w przypadku Analizy klinicznej, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. Osiągnięto pełną zgodność między wyżej wymienionymi analitykami. W procesie przeszukiwania zidentyfikowano 2 badania pierwotne (Reetz 2016, Riazzi 2006) oraz 1 opracowanie wtórne (Buesch 2022) spełniające uprzednio zdefiniowane kryteria włączenia, w związku z czym zostały one włączone do niniejszej analizy. W związku z tym, że we włączonych publikacjach raportowano jedynie wartość użyteczności, a nie równanie prostej użyteczności, które zastosowano w modelu, włączone badania nie zostały wykorzystane w niniejszej analizie. W przypadku przeglądu systematycznego Buesch 2022, włączono 2 badania, uwzględniające poszukiwane wartości użyteczności - badania Reetz 2016 i Riazzi 2006, których wyniki raportowane w przeglądzie były spójne z tymi uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy (patrz Tab. 37).

Tab. 37. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z ataksją Friedreicha.

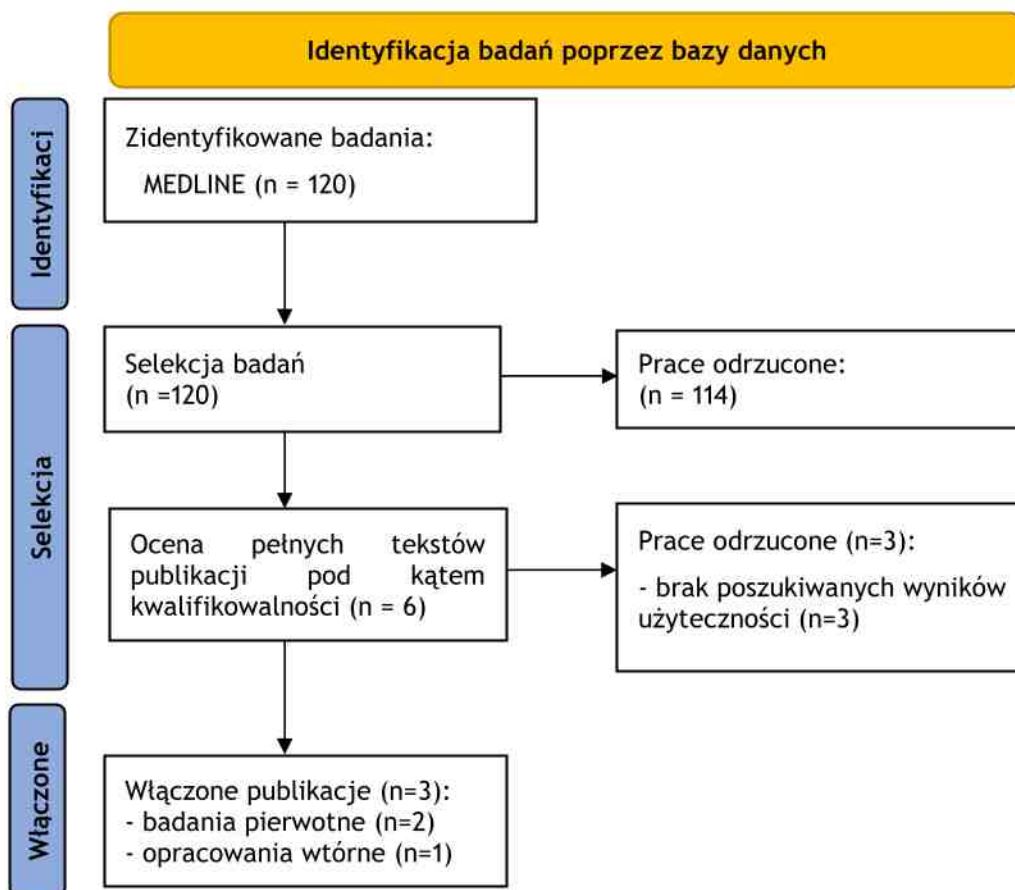
| Parametr | Reetz 2016 | Riazi 2006 | Buesch 2022 |
|--|---|--|---|
| Kraj/region | 11 ośrodków w Europie (w Niemczech, Belgii, Austrii, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii, we Włoszech i Francji) | Royal Free Hospital w Londynie | 12 badań przeprowadzonych w USA, Australii, Kanadzie, Unii Europejskiej (m.in. badanie Reetz 2016 i Riazi 2006) i Izraelu |
| Typ badania | prospektywne obserwacyjne | prospektywne obserwacyjne | przegląd systematyczny |
| Populacja | z genetycznie potwierdzoną ataksją Friedreicha | z genetycznie potwierdzoną ataksją Friedreicha | spójnie z opisem badań Reetz 2016 i Riazi 2006 |
| Liczebność populacji, n | 605 | 56 | |
| Wiek, lata - średnia | 37,9 | 31,0 | |
| Odsetek mężczyzn | 46% | 42,9% | |
| Wiek w chwili zachorowania, lata - średnia | 15,5 | 18,1 | |
| Metoda oceny użyteczności | EQ-5D-3L | EQ-5D Health State | |
| Wyniki wg EQ-5D, średnia (SD) | 0,60 (0,2) | 0,53 (0,30) | |

EQ-5D - 3L-domenowy kwestionariusz oceny jakości życia grupy EuroQol (ang. EuroQoL-5 Dimensions); 3L - wersja 3-poziomowa (ang. 3 Levels).

Tab. 38. Strategia zaktualizowanego wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 03.06.2024 r.

| Identyfikator | Słowa kluczowe | Liczba rezultatów |
|---------------|--|-------------------|
| #1 | utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain" | 859 121 |
| #2 | Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utilit* Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB | 146 792 |
| #3 | #1 AND #2 | 962 124 |
| #4 | "Friedreich Ataxia" [MeSH Terms] | 2 845 |
| #5 | "Friedreich Ataxia" | 3 268 |
| #6 | „Friedreich's Ataxia" | 2 329 |
| #7 | "Friedreich's Disease" OR "Friedreich Disease" | 227 |
| #8 | "Friedreich's Syndrome" OR "Friedreich Syndrome" | 515 |
| #9 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 | 4 069 |
| #10 | #3 AND #9 | 120 |

Rys. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z ataksją Friedreicha (diagram PRISMA) (PRISMA 2020).



Tab. 39. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

| Nr | Oznaczenie | Publikacja |
|--------------------|-------------|--|
| Badania pierwotne | | |
| 1 | Reetz 2016 | Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, Giunti P, Mariotti C, Durr A, Boesch S, Klopstock T, de Rivera FJR, Schöls L, Klockgether T, Bürk K, Rai M, Pandolfo M, Schulz JB; EFACTS Study Group. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 2 year cohort study. <i>Lancet Neurol.</i> 2016 Dec;15(13):1346-1354. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30287-3. Erratum in: <i>Lancet Neurol.</i> 2017 Dec;16(12):954. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30368-X. PMID: 27839651. |
| 2 | Riazi 2006 | Riazi A, Cano SJ, Cooper JM, Bradley JL, Schapira AH, Hobart JC. Coordinating outcomes measurement in ataxia research: do some widely used generic rating scales tick the boxes? <i>Mov Disord.</i> 2006 Sep;21(9):1396-403. doi: 10.1002/mds.20985. PMID: 16755585. |
| Opracowania wtórne | | |
| 1 | Buesch 2022 | Buesch K, Zhang R. A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2022 Oct;38(10):1739-1749. doi: 10.1080/03007995.2022.2112870. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35983717. |

Tab. 40. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

| Nr | Publikacja | Przyczyna odrzucenia |
|----|---|---|
| 1 | Buchholz M, Weber N, Borel S, et al Patient-reported, health economic and psychosocial outcomes in patients with Friedreich ataxia (PROFA): protocol of an observational study using momentary data assessments via mobile health app BMJ Open 2023;13:e075736. doi: 10.1136/bmjopen-2023-075736 | Brak poszukiwanych wyników użyteczności |
| 2 | Menon PJ, Yi TX, Moran S, Walsh RA, Murphy SM, Bogdanova-Mihaylova P. Health-Related Quality of Life in Patients with Inherited Ataxia in Ireland. Cerebellum. 2023 Nov 27. doi: 10.1007/s12311-023-01640-3. Epub ahead of print. PMID: 38010570. | Brak poszukiwanych wyników użyteczności |
| 3 | Reetz K, Dogan I, Costa AS, Dafotakis M, Fedosov K, Giunti P, Parkinson MH, Sweeney MG, Mariotti C, Panzeri M, Nanetti L, Arpa J, Sanz-Gallego I, Durr A, Charles P, Boesch S, Nachbauer W, Klopstock T, Karin I, Depondt C, vom Hagen JM, Schöls L, Giordano IA, Klockgether T, Bürk K, Pandolfo M, Schulz JB. Biological and clinical characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) cohort: a cross-sectional analysis of baseline data. Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):174-82. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70321-7. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25566998. | Brak poszukiwanych wyników użyteczności |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

| | |
|-----------------|--|
| [Redacted text] | |
| [Redacted text] | |
| [Redacted text] | |

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | | | ■ | ■ |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | ■ | ■ |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |
| [Redacted] | | | | | |

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

13.4 Tablice trwania życia

Tab. 41. Wiek i stratyfikowane płcią prawdopodobieństwo zgonu w oparciu o dane GUS dla 2022 r. (GUS 2022).

| Przedział wieku | Mężczyźni | Kobiety | Przedział wieku | Mężczyźni | Kobiety | Przedział wieku | Mężczyźni | Kobiety |
|-----------------|-----------|---------|-----------------|-----------|---------|-----------------|-----------|---------|
| 0 | 0,0041 | 0,0033 | 34 | 0,0019 | 0,0006 | 68 | 0,0314 | 0,0141 |
| 1 | 0,0003 | 0,0003 | 35 | 0,0020 | 0,0006 | 69 | 0,0336 | 0,0154 |
| 2 | 0,0002 | 0,0002 | 36 | 0,0021 | 0,0007 | 70 | 0,0359 | 0,0169 |
| 3 | 0,0002 | 0,0002 | 37 | 0,0023 | 0,0007 | 71 | 0,0384 | 0,0186 |
| 4 | 0,0002 | 0,0001 | 38 | 0,0024 | 0,0008 | 72 | 0,0410 | 0,0205 |
| 5 | 0,0001 | 0,0001 | 39 | 0,0025 | 0,0008 | 73 | 0,0439 | 0,0227 |
| 6 | 0,0001 | 0,0001 | 40 | 0,0027 | 0,0009 | 74 | 0,0472 | 0,0250 |
| 7 | 0,0001 | 0,0001 | 41 | 0,0029 | 0,0010 | 75 | 0,0508 | 0,0277 |
| 8 | 0,0001 | 0,0001 | 42 | 0,0031 | 0,0011 | 76 | 0,0548 | 0,0307 |
| 9 | 0,0001 | 0,0001 | 43 | 0,0034 | 0,0012 | 77 | 0,0593 | 0,0340 |
| 10 | 0,0001 | 0,0001 | 44 | 0,0037 | 0,0013 | 78 | 0,0644 | 0,0379 |
| 11 | 0,0001 | 0,0001 | 45 | 0,0040 | 0,0014 | 79 | 0,0701 | 0,0423 |
| 12 | 0,0001 | 0,0001 | 46 | 0,0044 | 0,0016 | 80 | 0,0766 | 0,0475 |
| 13 | 0,0002 | 0,0002 | 47 | 0,0049 | 0,0018 | 81 | 0,0840 | 0,0536 |
| 14 | 0,0002 | 0,0002 | 48 | 0,0054 | 0,0019 | 82 | 0,0924 | 0,0607 |
| 15 | 0,0003 | 0,0002 | 49 | 0,0059 | 0,0021 | 83 | 0,1020 | 0,0691 |
| 16 | 0,0003 | 0,0002 | 50 | 0,0065 | 0,0024 | 84 | 0,1126 | 0,0787 |
| 17 | 0,0004 | 0,0003 | 51 | 0,0071 | 0,0026 | 85 | 0,1242 | 0,0895 |
| 18 | 0,0005 | 0,0003 | 52 | 0,0078 | 0,0029 | 86 | 0,1365 | 0,1015 |
| 19 | 0,0006 | 0,0003 | 53 | 0,0086 | 0,0032 | 87 | 0,1495 | 0,1145 |
| 20 | 0,0007 | 0,0003 | 54 | 0,0094 | 0,0036 | 88 | 0,1627 | 0,1283 |
| 21 | 0,0008 | 0,0003 | 55 | 0,0103 | 0,0039 | 89 | 0,1763 | 0,1429 |
| 22 | 0,0009 | 0,0003 | 56 | 0,0113 | 0,0043 | 90 | 0,1903 | 0,1583 |
| 23 | 0,0009 | 0,0003 | 57 | 0,0123 | 0,0048 | 91 | 0,2045 | 0,1744 |
| 24 | 0,0010 | 0,0003 | 58 | 0,0134 | 0,0053 | 92 | 0,2191 | 0,1913 |
| 25 | 0,0010 | 0,0003 | 59 | 0,0147 | 0,0059 | 93 | 0,2342 | 0,2089 |
| 26 | 0,0011 | 0,0003 | 60 | 0,0160 | 0,0065 | 94 | 0,2495 | 0,2272 |
| 27 | 0,0011 | 0,0003 | 61 | 0,0175 | 0,0073 | 95 | 0,2652 | 0,2460 |
| 28 | 0,0012 | 0,0004 | 62 | 0,0192 | 0,0081 | 96 | 0,2810 | 0,2651 |
| 29 | 0,0013 | 0,0004 | 63 | 0,0210 | 0,0089 | 97 | 0,2969 | 0,2843 |
| 30 | 0,0014 | 0,0004 | 64 | 0,0229 | 0,0098 | 98 | 0,3128 | 0,3036 |
| 31 | 0,0015 | 0,0004 | 65 | 0,0250 | 0,0108 | 99 | 0,3286 | 0,3226 |
| 32 | 0,0016 | 0,0005 | 66 | 0,0271 | 0,0118 | 100 | 0,3442 | 0,3413 |
| 33 | 0,0017 | 0,0005 | 67 | 0,0292 | 0,0129 | | | |

13.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|---|---------------|-----------|
| 1 | Czy analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| | a) analizę podstawową, | 9.1, 9.2 | tak |
| | b) analizę wrażliwości, | 9.3, 9.4 | tak |
| | c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku? | 13.1 | tak |
| 2 | Czy analiza podstawowa, zawiera: | | |
| | zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: | 9.1, 9.2, 9.3 | tak |
| | oszacowania kosztów stosowania każdej technologii, | 9.1, 9.2, 9.3 | tak |
| | oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii, | 9.1, 9.2, 9.3 | tak |
| | oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, | 9.1, 9.2, 9.3 | tak |
| | oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b. | 9.1, 9.2, 9.3 | tak |
| | oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu, | 9.5 | tak |
| | zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, | 8.13 | tak |
| | wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji, | 8.13 | tak |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|---|--|----------|-------------|
| | dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii? | - | dołączony |
| 3 | Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej? | - | nie dotyczy |
| 4 | Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero? | - | nie dotyczy |
| 5 | Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty: | | |
| | z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, | - | Nie dotyczy |
| | bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? | - | Nie dotyczy |
| 6 | Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, | - | nie dotyczy |
| | oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych; | - | nie dotyczy |
| | kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od | - | nie dotyczy |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|----|--|----------------------------------|--|
| | żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b? | | |
| 7 | Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych? | 7, 9.4, 9.5 | tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania |
| 8 | Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby? | 13.2 | tak |
| 9 | Czy analiza wrażliwości zawiera: | | |
| | określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, | 8.11.1, 8.11.2, 8.13, 8.12, 8.13 | tak |
| | uzasadnienie zakresów zmienności, | 8.11 | tak |
| | oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? | 9.3 | tak |
| 10 | Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: | | |
| | z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, | 4, 9 | tak |
| | z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? | 4, 9 | tak - przyjęto, że ze względu na to, że wnioskowane jest finansowanie leku w ramach programu lekowego, w którym brak jest współpłacenia pacjenta, perspektywa NFZ jest tożsama perspektywie wspólnej |
| 11 | Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej? | 5 | tak |
| 12 | Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu? | 13.1, 13.2 | tak |
| | Ogólne adnotacje | | |

| | Analiza ekonomiczna | Rozdział | Komentarz |
|----|--|--------------------|-----------|
| 13 | Czy analiza ekonomiczna zawiera: | | |
| | dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, | patrz Bibliografia | tak |
| | wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? | W tekście | tak |

Spis tabel

| | |
|--|----|
| Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO..... | 12 |
| Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Skyclarys® | 14 |
| | 24 |
| | 28 |
| Tab. 5. | 30 |
| | 31 |
| | 31 |
| Tab. 8 | 33 |
| | 34 |
| | 35 |
| Tab. 11. Współwystępowanie innych chorób według wieku (Hanson 2019, Rummey 2021, Cnop 2012). | 36 |
| Tab. 12. Odsetki zdarzeń niepożądanych uwzględnione w modelu (MOXle cz. 2). | 37 |
| | 38 |
| | 38 |
| | 39 |
| | 40 |
| | 41 |
| | 43 |
| Tab. 19. Roczne zużycie zasobów w zakresie wizyt u specjalistów/badań okresowych/hospitalizacji..... | 45 |
| | 46 |
| Tab. 21. Koszty związane ze zużyciem wyrobów medycznych i dostosowania domu..... | 47 |
| | 48 |
| Tab. 23. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów- użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła)..... | 50 |
| Tab. 24. Główne parametry uwzględnione w modelu wraz z rozkładami, na podstawie których je modelowano. | 52 |
| Tab. 25. Podsumowanie parametrów..... | 53 |
| Tab. 26. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ, PLN. | 55 |
| Tab. 27. Wyniki kosztów-użyteczności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ. | 56 |
| Tab. 28. Zestawienie wyników dla średnich czasów progresji choroby do stanu mFARS 50. | 57 |
| Tab. 29. Zestawienie wyników dla średnich czasów progresji choroby do stanu mFARS 60. | 57 |
| Tab. 30. Zestawienie wyników dla średnich czasów progresji choroby do stanu mFARS 70. | 57 |

| | |
|---|----|
| Tab. 31. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ..... | 58 |
| Tab. 32. Omaweloksolon + terapia standardowa vs terapia standardowa: wynik średni probabilistycznej analizy wrażliwości. | 59 |
| Tab. 33. Omaweloksolon +opieka standardowa vs opieka standardowa: wyniki analizy progowej. | 60 |
| Tab. 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla omaweloksolonu w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.06.2024 r. | 71 |
| Tab. 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla omaweloksolonu w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.06.24 r. | 72 |
| Tab. 36. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla omaweloksolonu w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 03.06.2024 r. | 72 |
| Tab. 37. Podsumowanie badań dotyczących użyteczności w populacji z ataksją Friedreicha. | 75 |
| Tab. 38. Strategia zaktualizowanego wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 03.06.2024 r. | 75 |
| Tab. 39. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia..... | 76 |
| Tab. 40. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia..... | 77 |
| Tab. 41. Wiek i stratyfikowane płcią prawdopodobieństwo zgonu w oparciu o dane GUS dla 2022 r. (GUS 2022)..... | 89 |

Spis rycin

| | |
|---|----|
| [Redacted] | 23 |
| [Redacted] | 26 |
| [Redacted] | 27 |
| [Redacted] | 29 |
| [Redacted] | 29 |
| Rys. 6. [Redacted] | 33 |
| Rys. 7. [Redacted] | 35 |
| [Redacted] | 59 |
| [Redacted] | 60 |
| Rys. 10. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla omaweloksolonu w leczeniu chorych z ataksją Friedreicha (diagram PRISMA 2020)..... | 73 |
| Rys. 11. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z ataksją Friedreicha (diagram PRISMA 2020)..... | 76 |

Bibliografia

- AK Skyclarys** ██████████ Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha. Analiza kliniczna. Warszawa 2024.
- APD Skyclarys** ██████████ Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2024.
- Biogen 2023** SKYCLARYS™ (omaveloxolone) capsules for oral use. Highlights of prescribing information. Biogen; Updated February 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216718Orig1s000lbl.pdf [dostęp: 21.05.2024 r.]
- BPRSON 2024** Biuro Pełnomocnika Rządu do Spraw Osób Niepełnosprawnych (BPRSON). Likwidacja barier. <https://niepełnosprawni.gov.pl/a,12,likwidacja-barier-pjm> [dostęp: 19.06.2024 r.]
- ChPL Skyclarys** *European Medicines Agency (EMA)*. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Skyclarys. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/skyclarys-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.06.2024 r.]
- Cnop 2012** Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M, et al. Central role and mechanisms of beta-cell dysfunction and death in Friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol*. 2012;72(6):971-982. doi:10.1002/ana.23698
- Cook 2017** Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull*. 2017;124(1):19-30. doi:10.1093/bmb/ldx034
- Delatycki 2009** Delatycki MB. Evaluating the progression of Friedreich ataxia and its treatment. *J Neurol*. 2009;256 Suppl 1:36-41. doi:10.1007/s00415-009-1007-y
- EMA 2018** *European Medicines Agency (EMA)*. Public summary of opinion on orphan designation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2037-public-summary-opinion-orphan-designation-omaveloxolone-treatment-friedreichs-ataxia_en.pdf [dostęp: 20.11.2023 r.]
- EMA 2023** *EMA Committee for Medicinal Products for Human Use*. Summary of opinion (initial authorisation): Skyclarys (omaveloxolone). Updated December 14, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-skyclarys_en.pdf [dostęp: 20.05.2024 r.]
- FARA 2022** Friedreich's Ataxia Integrated Clinical Database (FA-ICD) - Clinical Outcome Measures in Friedreich's Ataxia (FACOMS) study. Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA); <https://www.curefa.org/research/research-resources> [dostęp: 22.05.2024 r.]
- FDA 2023** Reata Pharmaceuticals Announces FDA Approval of SKYCLARYS™ (Omavaloxolone), the First and Only Drug Indicated for Patients with Friedreich's Ataxia. Reata Pharmaceuticals. News release. February 28, 2023. <https://www.reatapharma.com/investors/news/news-details/2023/Reata-Pharmaceuticals-Announces-FDA-Approval-of-SKYCLARYS-Omavaloxolone-the-First-and-Only-Drug-Indicated-for-Patients-with-Friedreichs-Ataxia/default.aspx> [dostęp: 08.12.2023 r.]
- MZ 2021** Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej. Dz.U. 2021 poz. 2144. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2021 r. mieniające rozporządzenie w sprawie priorytetów zdrowotnych.

- Giunti 2013** Giunti P, Greenfield J, Stevenson AJ, et al. Impact of Friedreich's Ataxia on health-care resource utilization in the United Kingdom and Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:38. doi:10.1186/1750-1172-8-38
- Giunti 2024 a t** Dr. Paola Giunti. Phone call with Evidera and Biogen. January 23, 2024.
- Giunti 2024 t** Dr. Paola Giunti. Phone call with Evidera and Biogen. January 23, 2024.
- Golicki 2015** Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26. doi: 10.20452/pamw.2638. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25578383.
- GUS 2022** Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia w latach 1990-2022. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/> [dostęp: 14.06.2024 r.]
- GZ 2020** Galeria Zdrowia. Dofinansowanie na przystosowanie mieszkania dla osoby niepełnosprawnej. <https://galeriazdrowia.pl/zycie-bez-ograniczen-likwidacja-barier-architektonicznych/dofinansowanie-na-przystosowanie-mieszkania-dla-niepelnosprawnych/> [dostęp: 19.06.2024 r.]
- Hanson 2019** Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeyi M, Raizada V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World J Cardiol.* 2019;11(1):1-12. doi:10.4330/wjc.v11.i1.1
- Indelicato 2023** Indelicato E, Reetz K, Maier S, et al. Predictors of survival in Friedreich's ataxia: a prospective cohort study. *Mov Disord.* 2023;doi:10.1002/mds.29687
- KE 2023** Komisja Europejska. Union Register of medicinal products for human use. Product information. Skyclarys. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1786.htm> [dostęp: 12.04.024 r.]
- Koeppen 2011** Koeppen AH. Friedreich's ataxia: pathology, pathogenesis, and molecular genetics. *J Neurol Sci.* 2011;303(1-2):1-12. doi:10.1016/j.jns.2011.01.010
- Komunikat NFZ** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Aktualności Centrali. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczenia świadczeń w rodzaju Leczenie szpitalne - programy lekowe oraz Leczenie szpitalne - chemioterapia w związku z zapobieganiem, przeciwdziałaniem i zwalczaniem COVID-19. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/programy-lekowe-a-covid-19,7684.html> [dostęp: 14.06.2024 r.]
- Landfeldt 2016** Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, et al. Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol.* 2016;263(5):906-915. doi:10.1007/s00415-016-8080-9
- Lynch 2021** Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich ataxia (MOXle study). *Ann Neurol.* 2021;89(2):212-225. doi:10.1002/ana.25934
- Lynch 2021 a** Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich ataxia: multidisciplinary clinical care. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:1645-1658. doi:10.2147/JMDH.S292945
- Lynch 2023** Lynch DR, Chin MP, Boesch S, et al. Efficacy of omaveloxolone in Friedreich's ataxia: delayed-start analysis of the MOXle extension. *Movement Disorders.* 2023;38(2):313-320. doi:https://doi.org/10.1002/mds.29286
- Lynch 2024** Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(1):4-16. doi:10.1002/acn3.51897
- Lynch 2024 t** David Lynch. Phone call with Evidera and Biogen. January 23, 2024.

| | |
|---|--|
| Mott 2023 | Mott DJ, Schirrmacher H, Al-Janabi H, et al. Modelling spillover effects on informal carers: The carer QALY trap. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023;41(12):1557-1561. doi:10.1007/s40273-023-01316-0 |
| MOXle | Reata Pharmaceuticals. RTA 408 (omaveloxolone) 408-C-1402 Part 2: A phase 2 study of the safety, efficacy, and pharmacodynamics of RTA 408 in the treatment of Friedreich's ataxia. Clinical Study Report. Updated November 5, 2020. |
| MOXle CT | RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia (MOXle). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02255435. Updated October 24, 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02255435 |
| NICE ID1294 | National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: Ozanimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis [ID1294]. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta706/documents/committee-papers [dostęp: 07.06.2024 r.] |
| NICE ID937 | National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: Ocrelizumab for treating relapsing multiple sclerosis [ID937]. 2018. https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/documents/committee-papers [dostęp: 07.06.2024 r.] |
| NICE TA767 | National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: Ponesimod for treating relapsing multiple sclerosis [ID1393]. 2021. https://www.nice.org.uk/guidance/ta767/documents/committee-papers [dostęp: 07.06.2024 r.] |
| NLT 2024 | National life tables: UK. 2024. https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/lifeexpectancies/bulletins/nationallifetablesunitedkingdom/previousReleases [dostęp: 31.05.2024 r.] |
| Obwieszczenie MZ | Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 lipca 2024 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2024-r [dostęp 17.06.2024 r.]. |
| Obwieszczenie MZ - wyroby medyczne | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 lutego 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240000500/O/D20240500.pdf [dostęp: 10.06.2024 r.] |
| Obwieszczenie Prezesa GUS | Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html [dostęp 14.06.2024 r.]. |
| Pennington 2020 | Pennington BM. Inclusion of carer health-related quality of life in National Institute for Health and Care Excellence appraisals. <i>Value Health</i> . 2020;23(10):1349-1357. doi:10.1016/j.jval.2020.05.017 |
| Perlman 2023 t | Dr. Susan Perlman. Phone call with Evidera and Biogen. February, 2023 |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Perlman 2023a t | Dr. Susan Perlman. Phone call with Evidera and Biogen. June 27th, 2023 |
| PRISMA 2020 | Diagram PRISMA. https://www.collegesidekick.com/study-docs/2158052 [dostęp: 03.06.2024 r.] |
| Raket 2022 | Raket LL. Progression models for repeated measures: estimating novel treatment effects in progressive diseases. <i>Stat Med.</i> 2022;41(28):5537-5557. doi:10.1002/sim.9581 |
| Reetz 2021 | Reetz, K., et al., Progression characteristics of the EFACTS: a 4-year cohort study. <i>The Lancet Neurology</i> , 2021. 20(5): p. 362-372 |
| Rowen 2009 | Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2009;7:27. doi:10.1186/1477-7525-7-27” |
| Rozporządzenie MZ | 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 https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345 [dostęp: 03.06.2024 r.] |
| Rummey 2021 | Rummey C, Flynn JM, Corben LA, et al. Scoliosis in Friedreich's ataxia: longitudinal characterization in a large heterogeneous cohort. <i>Ann Clin Transl Neurol.</i> 2021;8(6):1239-1250. doi:10.1002/acn3.51352 |
| Rummey 2022 | Rummey, C, et al., Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS. <i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i> 2022; 9(12): p. 2041-2046 |
| Umowy NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Informator o umowach. https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search?Branch=07# [dostęp: 10.06.2024 r.] |
| Ustawa refundacyjna | Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 kwietnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <i>Dz.U.</i> 2023 poz. 826 https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf [dostęp: 20.04.2024 r.] |
| Wycena JGP | Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8548-100-2024-zlc [dostęp: 17.06.2024 r.] |
| Wytyczne AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. |
| Zarządzenie nr 167/2023/DSOZ | Zarządzenie nr 167/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 listopada 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna. |

| | |
|------------------------------|---|
| Zarządzenie nr 195/2020/DSOZ | Zarządzenie nr 195/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 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 nr 2/2024/DSOZ | Zarządzenie nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia mieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. |
| Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ | Zarządzenie nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne |
| Zarządzenie nr 49/2024/DGL | Zarządzenie nr 49/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 maja 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe |
| Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ | Zarządzenie nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. |
| Zarządzenie nr 55/2024/DSOZ | Zarządzenie nr 55/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 czerwca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień |
| Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ | Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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 nr 7/2023/DSOZ | Zarządzenie nr 7/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia 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. |
| ZUS 2024 | Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Minimalne i przeciętne wynagrodzenie. https://www.zus.pl/baza-wiedzy/skladki-wskazniki-odsetki/wskazniki/minimalne-i-przecietne-wynagrodzenie [dostęp: 19.06.2024 r.] |