



Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, 2024

healthquest.pl

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 wpływu na budżet.

Spis treści

Słowa kluczowe	3
Spis treści	4
Skróty i akronimy	6
Streszczenie	7
1 Cel analizy	10
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	11
3 Metodyka.....	13
3.1 Populacja	13
3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	14
3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	17
3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.....	17
3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	17
3.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji	18
3.2 Perspektywa.....	19
3.3 Horyzont czasowy	19
3.4 Scenariusze.....	20
3.5 Analizowane koszty	20
3.5.1 Koszty związane z nabyciem leku	21
3.5.2 Koszty podania i monitorowania w programie lekowym	22
3.5.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	23
3.5.4 Koszty związane ze zużyciem zasobów	24
3.6 Walidacja modelu	32
3.7 Dyskontowanie.....	32
3.8 Analiza wrażliwości	32
3.9 Podsumowanie założeń i parametrów	33
4 Wyniki analizy.....	36
4.1 Oszacowania aktualnych wydatków	36
4.2 Wyniki analizy.....	37

4.2.1	Wariant podstawowy	37
4.2.2	Wariant minimalny.....	39
4.2.3	Wariant maksymalny	41
4.2.4	Analiza wrażliwości	43
5	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	45
6	Ograniczenia i dyskusja	46
7	Podsumowanie i wnioski	49
8	Aneks	52
8.1	Aspekty etyczne	52
■ ■	54
8.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)	57
	Spis tabel	60
	Spis rycin	61
	Bibliografia	62

Skróty i akronimy

ADL	ocena wykonywania czynności życia codziennego (ang. <i>Activities of Daily Living</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AK	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
FA	ataksja Friedreicha (ang. <i>Friedreich's ataxia</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
MAX	maksymalny wariant analizy
MIN	minimalny wariant analizy
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OMAW	omaweloksolon
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RDI	względna intensywność dawkowania (ang. <i>relative dose intensity</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SoC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych w wieku od 16 roku życia.

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 oraz praktykę kliniczną (ERN-RND 2019, CMG 2022, Silva 2019). Na podstawie przytoczonych faktów stwierdzono, że **placebo dodane do terapii standardowej (rozumianej jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leczenia objawowego) stanowi jedyny adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia w warunkach polskich.**

Struktura i parametry analizy

Analizę wpływu na budżet w 2-letnim horyzoncie czasowym przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). 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, a jego nieuwzględnienie jest podejściem konserwatywnym.

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni omaweloksolonem w dawce 150 mg/d. (tj. dawkowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego) w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie wyników najnowszego przeglądu systematycznego, dotyczącego technologii stosowanych w leczeniu ataksji Friedreicha [REDACTED]

[REDACTED]. Założono stopniowe (liniowe) włączania chorych do programu lekowego.

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (brak finansowania omaweloksolonu ze środków publicznych) oraz nowego (wprowadzenie finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w analizowanej populacji chorych).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (AE Skyclarys). 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.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano dane nt. zużycia zasobów [REDACTED]

[REDACTED] Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o Umowach NFZ i Obwieszczenie MZ dotyczące wyrobów medycznych oraz dane Wnioskodawcy.

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

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości.

Wyniki analizy

Dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** - liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED]. Obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 41,1 mln PLN i 85,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dla wariantu **minimalnego** - liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED]. Obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 36,2 mln PLN i 75,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Dla wariantu **maksymalnego** - liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED]. Obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 46,4 mln PLN i 96,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Wnioski

Wprowadzenie finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED].

Wprowadzenie finansowania omaweloksolonu wymaga utworzenia nowej grupy limitowej i nowego programu lekowego. Dodatkowe wydatki wiążą się z kosztem: nabycia i wydania leku, monitorowania w programie lekowym, zdarzeniami niepożądanymi i chorobami współistniejącymi. Generowane będą oszczędności w zakresie zużycia zasobów medycznych tj. wizyty u specjalistów czy wyroby medyczne, które będą następstwem lepszego stanu zdrowia pacjentów w przypadku stosowania ocenianej technologii.

Omaweloksolon jest **jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA jak i FDA lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha**. Dotychczas stosowane leki pozwalały jedynie na łagodzenie poszczególnych objawów choroby, nie wpływając bezpośrednio na tempo jej progresji. **Warto podkreślić również, że aktualnie nie ma innych (oprócz omaweloksolonu) leków specyficznych dla tej postępującej i niezwykle obciążającej dla pacjenta choroby, która pogarsza zarówno jakość życia chorego jak i istotnie skraca jego długość.**

Omaweloksolon otrzymał status leku sierocego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA (EMA 2018, FDA 2023), co świadczy o jego priorytetowym traktowaniu przez wymienione instytucje jako pierwszej technologii dedykowanej ataksji Friedreicha.

W niniejszej analizie należy pamiętać o tym, że omaweloksolon jest dotychczas jedynym lekiem, który umożliwia chorym na ataksję Friedreicha spowolnienie tempa progresji choroby, przekładając się na ich dłuższe życie w lepszym stanie zdrowia, co w konsekwencji wpływa również na poprawę jakości życia opiekunów (AK Skyclars, AE Skyclarys).

Objęcie refundacją preparatu Skyclarys® zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności w docelowej populacji, poprawiając leczenie choroby rzadkiej, co wpisuje się w aktualne priorytety zdrowotne Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych w wieku od 16 roku życia.

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 oraz praktykę kliniczną (ERN-RND 2019, CMG 2022, Silva 2019). Na podstawie przytoczonych faktów stwierdzono, że **placebo dodane do terapii standardowej (rozumianej jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leczenia objawowego) stanowi jedyny adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia w warunkach polskich.**

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.

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, wyniki, 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	2 lata
Scenariusz istniejący	Brak finansowania omaweloksolonu ze środków publicznych
Scenariusz nowy	Wprowadzenie finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w analizowanej populacji chorych
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • dodatkowe bezpośrednie koszty medyczne związane z refundacją omaweloksolonu • wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych • aspekty etyczne i społeczne

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 (szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych uwzględniono w ramach treści programu lekowego załączonego w osobnym dokumencie).

Zgodnie z ustawą 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 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną), lub decyzję o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy refundacyjnej;
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej. W analizie zdefiniowano scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe: najbardziej prawdopodobny oraz minimalny i maksymalny.

3.1 Populacja

Zgodnie z § 6 ust. 1 pkt 1 i 2 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku (Rozporządzenie MZ) 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 wpływu na budżet powinna zawierać oszacowanie rocznej liczebności populacji:

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (patrz rozdz. 3.1.1);
- docelowej, wskazanej we wniosku (patrz rozdz. 3.1.2);
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (patrz rozdz. 3.1.3);
- w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji (patrz rozdz. 3.1.4).

3.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego omaweloksolon (Skyclarys®) jest wskazany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia (ChPL Skyclarys).

W celu oszacowania liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana, wykorzystano dane raportowane w najnowszym przeglądzie systematycznym dotyczącym rozpowszechnienia ataksji Friedreicha głównie w krajach europejskich (Buesch 2022). Autorzy wspomnianej publikacji wybrali kraje, dla których dostępne były dane na temat rozpowszechnienia ataksji Friedreicha rozpoznanej jednocześnie w oparciu o diagnostykę kliniczną jak i molekularną tj. Finlandię, region Padwa we Włoszech, Płd.-Wsch. Norwegię, Norwegię, Grecję, Portugalię oraz Płd.-Wsch. część Brazylii, a następnie na tej podstawie oszacowali średnie rozpowszechnienie ataksji Friedreicha na 0,5 na 100 tys. mieszkańców. Na podstawie uwzględnionych współczynników rozpowszechnienia oraz liczebności danej populacji oszacowano liczbę chorych z ataksją Friedreicha. Uwzględniając fakty, iż Brazylia wyróżnia się na tle innych krajów, ponieważ nie jest krajem europejskim, dane pochodzące z Płd.-Wsch. Norwegii są jedynie danymi cząstkowymi już uwzględnionymi w ramach współczynnika rozpowszechnienia raportowanego dla całej populacji Norweskiej, postanowiono o nieuwzględnieniu tych krajów w ramach przyjmowanej do dalszych obliczeń średniej. Dodatkowo uwzględniając fakt, że dane włoskie raportowane są jedynie dla regionu Padwy oszacowano również wariant bez ich uwzględnienia. Powyższa operacja ma na celu podniesienie wiarygodności analiz.

Tab. 3. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022).

Kraj	Region	Rozpowszechnienie na 100 tys.	Liczebność populacji	N osób z FA
Finlandia	Cały kraj	0,10	5 563 970	6
Włochy	Padwa	0,59	2 700 000	16
Norwegia	Cały kraj	0,53	5 408 000	29
Grecja	Cały kraj	0,87	10 394 055	90
Portugalia	Cały kraj	1,00	10 467 366	105
Średnia		0,62		
Średnia bez Włoch		0,62		

Zauważalne jest jednak wyraźne zróżnicowanie współczynników rozpowszechnienia pomiędzy poszczególnymi krajami/regionami, co jak sugeruje autor publikacji Vankan 2013 może być związane z częstością występowania haplotypu R1b w danej populacji. W celu ustalenia wpływu obecności haplotypu R1b na częstość występowania ataksji Friedreicha, w pierwszej kolejności poszukiwano danych dotyczących odsetków osób z haplotypem R1b w danym regionie/ kraju, który uwzględniono w oszacowaniach rozpowszechnienia FA w publikacji Buesch 2022. Następnie oszacowano liczbę osób z haplotypem R1b w danym kraju/ regionie (EUPEDIA).

Tab. 4. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b (Buesch 2022, EUPEDIA).

Kraj	Region	% R1b	Liczebność populacji	N osób z R1b
Finlandia	Cały kraj	3,5	5 563 970	194 739
Włochy	Padwa	49,5	2 700 000	1 336 500
Norwegia	Cały kraj	32,0	5 408 000	1 730 560
Grecja	Cały kraj	15,5	10 394 055	1 611 079
Portugalia	Cały kraj	56,0	10 467 366	5 861 725
Średnia		31,3		
Średnia bez Włoch		26,8		

W kolejnym kroku obliczono, jaki odsetek chorych z haplotypem R1b choruje na ataksję Friedreicha.

Tab. 5. Oszacowanie odsetka chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha (Buesch 2022).

Kraj	Region	N osób z FA	N osób z R1b	FA/R1b, %
Finlandia	Cały kraj	6	194 739	0,0029%
Włochy	Padwa	16	1 336 500	0,0012%
Norwegia	Cały kraj	29	1 730 560	0,0016%
Grecja	Cały kraj	90	1 611 079	0,0056%
Portugalia	Cały kraj	105	5 861 725	0,0018%
Średnia				0,0026%
Średnia bez Włoch				0,0030%

Następnie zidentyfikowano współczynnik rozpowszechnienia haplotypu R1b, raportowany w publikacji dedykowanej populacji polskiej (Grochowalski 2020). W kolejnym kroku oszacowano liczebność populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana. W tym celu posłużono się proporcją uwzględniającą średnie rozpowszechnienie FA oraz średni % R1b dla wybranych krajów europejskich.

Tab. 6. Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Buesch 2022, Grochowalski 2020).

Kraj	Liczebność populacji	% R1b	N osób z R1b w PL	Średni % R1b z krajów europejskich	Średnie rozpowszechnienie z krajów UE na 100 tys.	% chorych na FA spośród osób z R1b w PL*	N osób z FA skorygowane o R1b w PL
Wariant nieuwzględniający danych dotyczących Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch							
PL (EUPEDIA)	37 766 327	12,50	4 720 791	31,3	0,62	0,0026	124
PL (Grochowalski 2020)	37 766 327	14,09	5 321 275	31,3	0,62	0,0026	139
Wariant nieuwzględniający danych dotyczących Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch i Włoch							
PL (EUPEDIA)	37 766 327	12,50	4 720 791	26,8	0,62	0,0030	141
PL (Grochowalski 2020)	37 766 327	14,09	5 321 275	26,8	0,62	0,0030	158

* Obliczono jako średnią dla wybranych krajów z ilorazu liczby chorych na FA oraz liczby osób z haplotypem R1b.

Wychodząc z rozpowszechnienia ataksji Friedreicha w wybranych krajach europejskich, a następnie uwzględniając korelację FA z obecnością haplotypu R1b i w ostateczności przekładając to na warunki polskie oszacowano, że liczebność populacji obejmującej chorych na ataksję Friedreicha w naszym kraju waha się od 124 (w wariantcie minimalnym - opartym na średnim rozpowszechnieniu FA oraz %R1b=12,50%) poprzez średnio 140 w wariantcie podstawowym (scenariusz najbardziej prawdopodobny - oparty na średnim rozpowszechnieniu FA z wariantu minimalnego i maksymalnego oraz średnim %R1b=13,30%) do 158 (w wariantcie maksymalnym - opartym na średnim rozpowszechnieniu FA obliczonym bez uwzględnienia Włoch oraz %R1b=14,09%).

W kolejnym kroku należy uwzględnić odsetek chorych z ataksją Friedreicha, którzy są w wieku powyżej 16 roku życia - gdyż zgodnie z ChPL Skyclarys® tylko w takiej populacji

dopuszczalne jest zastosowanie omaweloksolonu. [REDACTED]

Tab. 7. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja	Odsetek chorych		Liczba chorych					
			BC		MIN		MAX	
Rok analizy	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Chorzy z ataksją Friedreicha w PL	100%		140		124		158	
Chorzy w wieku powyżej 16 roku życia z ataksją Friedreicha w PL	■		■		■		■	

BC - analiza podstawowa (ang. *base case*); MAX - maksymalny wariant analizy; MIN - minimalny wariant analizy.

3.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Populację docelową dla ocenianej technologii medycznej stanowią dorośli i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (ChPL Skyclarys).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym, w związku z czym populacja docelowa wskazana we wniosku jest tożsama z populacją obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana i wynosi [REDACTED] (patrz rozdz. 3.1.1).

3.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

[REDACTED]

3.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Realnie leczony odsetek chorych, u którego wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją,

[REDACTED]

Szczegółowe zestawienie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Liczebność populacji, w której omaweloksolon będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Populacja	Odsetek chorych		Liczba chorych					
			BC		MIN		MAX	
Rok analizy	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Chorzy z ataksją Friedreicha w PL	100%		140		124		158	
Chorzy w wieku powyżej 16 roku życia z ataksją Friedreicha w Polsce	■		■		■		■	
Chorzy realnie leczeni omaweloksolonem w programie lekowym	■	■	■	■	■	■	■	■

BC - analiza podstawowa (ang. *base case*); MAX - maksymalny wariant analizy; MIN - minimalny wariant analizy.

3.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana:			
- wariant podstawowy		■	3.1.1
- wariant minimalny		■	
- wariant maksymalny		■	
populacja docelowa, wskazana we wniosku			
- wariant podstawowy		■	3.1.2
- wariant minimalny		■	
- wariant maksymalny		■	
populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		■	3.1.3
populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji:			
- wariant podstawowy*	■	■	3.1.4
- wariant minimalny**	■	■	

Populacja	I rok	II rok	Rozdział
- wariant maksymalny***	■	■	

* Liczebność populacji w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym oparto na średnim rozpowszechnieniu FA z wariantu minimalnego i maksymalnego oraz średnim %R1b=13,30%; ** liczebność populacji w wariantcie minimalnym oparto na średnim rozpowszechnieniu FA w Europie (Buesch 2022) oraz %R1b=12,50%; *** liczebność populacji w scenariuszu w wariantcie maksymalnym oparto na średnim rozpowszechnieniu FA w Europie obliczonym bez uwzględnienia Włoch (Buesch 2022) oraz %R1b=14,09%.

3.2 Perspektywa

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji analizę wpływu na budżet należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz - w przypadku współpłacenia - z perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów (Wytyczne AOTMiT), natomiast zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wpływu na budżet jest przeprowadzana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Rozporządzenie MZ).

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. 3.5.4.2), 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).

3.3 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji. Wydłużenie horyzontu czasowego analizy przy możliwym pojawieniu się alternatywnych sposobów leczenia, powoduje, że oszacowania w wydłużonym horyzoncie czasowym mogą być obciążone błędem.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, horyzont czasowy właściwy dla analizy wpływu na budżet powinien obejmować perspektywę czasową, w której szacowane są wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii, obejmującą przewidywany przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i nie krótszy niż 2 lata od zajścia zmiany wynikającej z wydania przez ministra właściwego do spraw zdrowia decyzji o objęciu refundacją (Rozporządzenie MZ).

Założony horyzont czasowy jest zgodny z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Wytyczne AOTMiT).

3.4 Scenariusze

W przypadku aktualnej praktyki (**scenariusz istniejący**) przyjęto ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **nie wyda decyzji** o objęciu refundacją.

W **scenariuszu istniejącym** założono, że u pacjenci z populacji docelowej (rozdz.3.1.2) będą leczeni w sposób standardowy. W oszacowaniu kosztów związanych z dotychczas stosowanym leczeniem docelowej populacji chorych uwzględniono 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.

Scenariusz nowy przedstawia ilościową prognozę liczby chorych i rocznych wydatków (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (a także kosztów wydania leku i monitorowania w programie lekowym), przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia **wyda decyzję** o objęciu refundacją.

W **scenariuszu nowym** przyjęto wprowadzenie refundacji preparatu Skyclarys® (omaweloksolon) w leczeniu docelowej populacji chorych z ataksją Friedreicha. Analogicznie jak w oszacowaniu kosztów związanych z dotychczas stosowanym leczeniem docelowej populacji chorych, w scenariuszu nowym również uwzględniono 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. Założono stopniowe (liniowe) włączania chorych do programu lekowego.

3.5 Analizowane koszty

W analizie wpływu na budżet wykorzystano wyniki i założenia analizy ekonomicznej (patrz AE Skyclarys) – wzrost kosztów związany z leczeniem chorych w scenariuszu istniejącym i nowym oszacowano na podstawie wyników kosztów dla odpowiednich schematów w I i II roku modelu ekonomicznego przy założeniu braku dyskontowania (opis modelu patrz AE Skyclarys). Takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia omaweloksolonu, kosztów wydania leku i monitorowania w programie lekowym, kosztów zdarzeń niepożądanych, kosztów 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.

Wzrost kosztów szacowano przy założeniu, że pacjenci stopniowo (liniowo) wchodzi do programu lekowego w danym roku analizy (co 1 miesiąc).

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych w poszczególnych stanach modelu wykorzystano dane nt. zużycia zasobów (tj. wizyt u specjalistów, hospitalizacji, wyrobów medycznych, badań okresowych) według [REDACTED] (patrz [REDACTED], Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o Umowach NFZ¹ i Obwieszczenie MZ dotyczące wyrobów medycznych oraz dane Wnioskodawcy).

[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] Na podstawie odpowiednich zarządzeń i wycen wg umów NFZ uwzględniono również koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych, hospitalizacjami, wyrobami medycznymi i badaniami okresowymi.

3.5.1 Koszty związane z nabyciem leku

[REDACTED]

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

¹ 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 text block]

3.5.4.1 Wizyty u specjalistów/badania okresowe/ hospitalizacje

[Redacted text block]

Tab. 15. 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	
██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████ ██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████ ██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████ ██████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
██████████ ██████████	██████████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

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	
██████████	██████ ██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██
████	██████ ██████	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██	██

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

w wysokości do 80% do likwidacji barier technicznych (między innymi na zakup łóżka rehabilitacyjnego czy podnośnika wannowego lub na przykład rampy, szyn do samochodu, które umożliwiają wjazd do auta na wózku albo innych urządzeń pozwalających niepełnosprawnym na pokonywanie różnego rodzaju przeszkód technicznych w ich codziennym życiu)

w wysokości do 80% na likwidację barier architektonicznych, przeznaczone właśnie na przystosowanie mieszkania czy domu do potrzeb osoby niepełnosprawnej (wszystkie niezbędne prace budowlane, a także - jeśli jest taka potrzeba - zakup i instalacja schodolazów czy specjalnych domowych „wind” przeznaczonych dla osób na wózku).

[REDACTED]

3.6 Walidacja modelu

Przeprowadzono kompleksową kontrolę jakości, w tym walidację logicznej struktury modelu, wzorów matematycznych, sekwencji obliczeń oraz wartości liczb dostarczanych jako dane wejściowe modelu. Podczas tego przeglądu zidentyfikowano nieoczekiwane zachowanie modelu, implementację i błędy typograficzne.

Proces obejmował sprawdzenie pośrednich obliczeń pod kątem odniesień (czy są one powiązane z prawidłowymi komórkami itp.), wdrożenie (czy używane są prawidłowe znaki dla parametrów itp.) oraz trafność fasadową przewidywanych wyników. Oczekiwaną funkcję parametrów sprawdzono za pomocą analizy wrażliwości na wartości ekstremalne. Szczegóły przedstawiono w AE Skyclarys.

3.7 Dyskontowanie

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia nie przeprowadzono dyskontowania kosztów, ponieważ ten typ analizy przedstawia przepływ środków finansowych w czasie (Wytyczne AOTMiT).

3.8 Analiza wrażliwości

Ponadto analizowano warianty analizy wrażliwości jak w analizie ekonomicznej (z pominięciem wariantów niemających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak utrata QALY związanego ze zdarzeniami niepożądanymi, utrata QALY opiekuna, dyskontowanie czy ekstrapolacja progresji choroby poza 2 letni horyzont czasowy.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 17. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
MIN	liczebność populacji docelowej dla OMAW - wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]	3.1.4
MAX	liczebność populacji docelowej dla OMAW - wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 1	względna intensywność dawkowania (RDI)	[REDACTED]	[REDACTED]	3.5.1
SA 2	koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	3.5.2

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 3	w programie lekowym	[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 4	koszty związane ze zużyciem zasobów	[REDACTED]	[REDACTED]	3.5.4
SA 5		[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 6	koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	3.5.3
SA 7		[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 8	ekstrapolacja przeżycia	[REDACTED]	[REDACTED]	8.5.2.2 AE Skyclarys
SA 9		[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 10		[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 11		[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 12		[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 13		[REDACTED]	[REDACTED]	
SA 14	Ekstrapolacja efektu leczenia wg oceny mFARS	[REDACTED]	[REDACTED]	8.5.2.1.1 AE Skyclarys

3.9 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Przyjęto 2-letni horyzont czasowy obserwacji.
- Populacja docelowa, wskazana we wniosku, dla omaweloksolonu obejmuje dorosłych i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha.
- Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni omaweloksolonem w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie danych europejskich, dotyczących rozpowszechnienia ataksji Friedreicha, skorygowanych o częstość występowania haplotypu R1b w odniesieniu do populacji polskiej [REDACTED] [REDACTED] odsetek chorych w wieku od 16. roku życia i w oparciu o założenia Wnioskodawcy dotyczące przejmowania rynku [REDACTED] [REDACTED]); omawiana liczebność populacji została oszacowana odpowiednio na [REDACTED] w I i [REDACTED] w II roku analizy.
- Założono stopniowe (liniowe) włączania chorych do programu lekowego (z częstością miesięczną).
- Z uwagi na fakt, że omaweloksolon jest dotychczas jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA jak i FDA (KE 2023, FDA 2023) lekiem dedykowanym leczeniu ataksji Friedreicha przyjęto, że odpowiednim komparatorem dla omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (ang. *standard of care*, SoC).

W oszacowaniu kosztów związanych z dotychczas stosowanym leczeniem docelowej populacji chorych uwzględniono 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.

- W scenariuszu istniejącym przyjęto brak finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®) ze środków publicznych.

[REDACTED]

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (AE Skyclarys). 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.

- Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano dane nt. zużycia zasobów [REDACTED], Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o Umowach NFZ³ i Obwieszczenie MZ dotyczące wyrobów medycznych oraz dane Wnioskodawcy.

- 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, 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).

- Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) dla produktu leczniczego Skyclarys® wynosi [REDACTED] dla opakowania zawierającego 1 butelkę 90 kaps. 50 mg. Cena hurtowa brutto ([REDACTED]).

[REDACTED]

[REDACTED]

- W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości.

4 Wyniki analizy

W rozdz. 4.1 przedstawiono aktualne roczne wydatki NFZ ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

W kolejnych rozdziałach przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem refundacji omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku.

4.1 Oszacowania aktualnych wydatków

Zgodnie z § 6. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia MZ analiza wpływu na budżet powinna zawierać oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia omaweloksolon (produkt Skyclarys®) nie jest aktualnie refundowany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia, w związku z czym wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ponoszone na leczenie pacjentów w analizowanym stanie klinicznym, stanowiące refundację ceny analizowanej technologii wynoszą 0 PLN.

W ramach szacowania aktualnych rocznych wydatków NFZ liczebność docelowej populacji chorych i strukturę leczenia w kolejnych latach analizy przyjęto jak dla scenariusza istniejącego (założenie).

Poniżej przedstawiono całkowite obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane ze stosowaniem scenariusza istniejącego w populacji dorosłych i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha, zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym, dla założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano na ██████████ – patrz tabela poniżej.

Tab. 18. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Kategoria kosztu	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY	
	I rok*	II rok*
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████
██████████	██████	██████

4.2 Wyniki analizy

4.2.1 Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy docelową liczbę chorych, tj., dorosłych i młodzież w wieku powyżej 16 roku życia z ataksją Friedreicha, którzy będą leczeni realnie w ramach programu lekowego oszacowano na [REDACTED], leczonych w scenariuszu istniejącym aktualną terapią standardową, a w scenariuszu nowym omaweloksolonem w terapii dodanej do leczenia standardowego.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym większość kosztów stanowią koszty związane z chorobami współistniejącymi.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu omaweloksolonu wyniesie odpowiednio [REDACTED]).

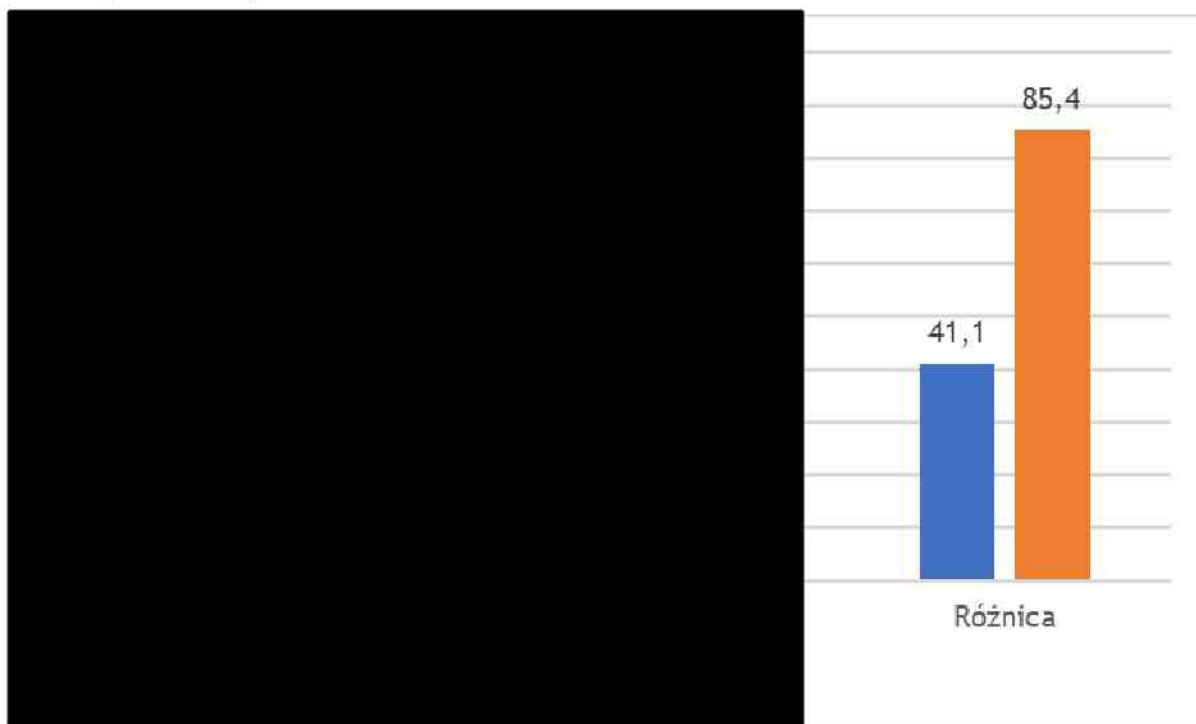
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 41,1 mln PLN i 85,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 19. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.

Analiza	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leku	█	█	████████	████████	████████	████████
Koszty wydania leku i monitorowania w programie lekowym	█	█	████	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████	████	████	████
Koszty zużycia zasobów medycznych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty związane z chorobami współistniejącymi	████████	████████	████████	████████	█	█
Koszty całkowite	████████	████████	████████	████████	41 123 045	85 449 397

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy.



4.2.2 Wariant minimalny

W wariantcie maksymalnym analizy docelową liczbę chorych, tj., dorosłych i młodzież w wieku powyżej 16 roku życia z ataksją Friedreicha, którzy będą leczeni realnie w ramach programu lekowego oszacowano na [REDACTED], leczonych w scenariuszu istniejącym aktualną terapią standardową, a w scenariuszu nowym omaweloksolonem w terapii dodanej do leczenia standardowego.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym większość kosztów stanowią koszty związane z chorobami współistniejącymi.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu omaweloksolonu wyniesie odpowiednio [REDACTED]).

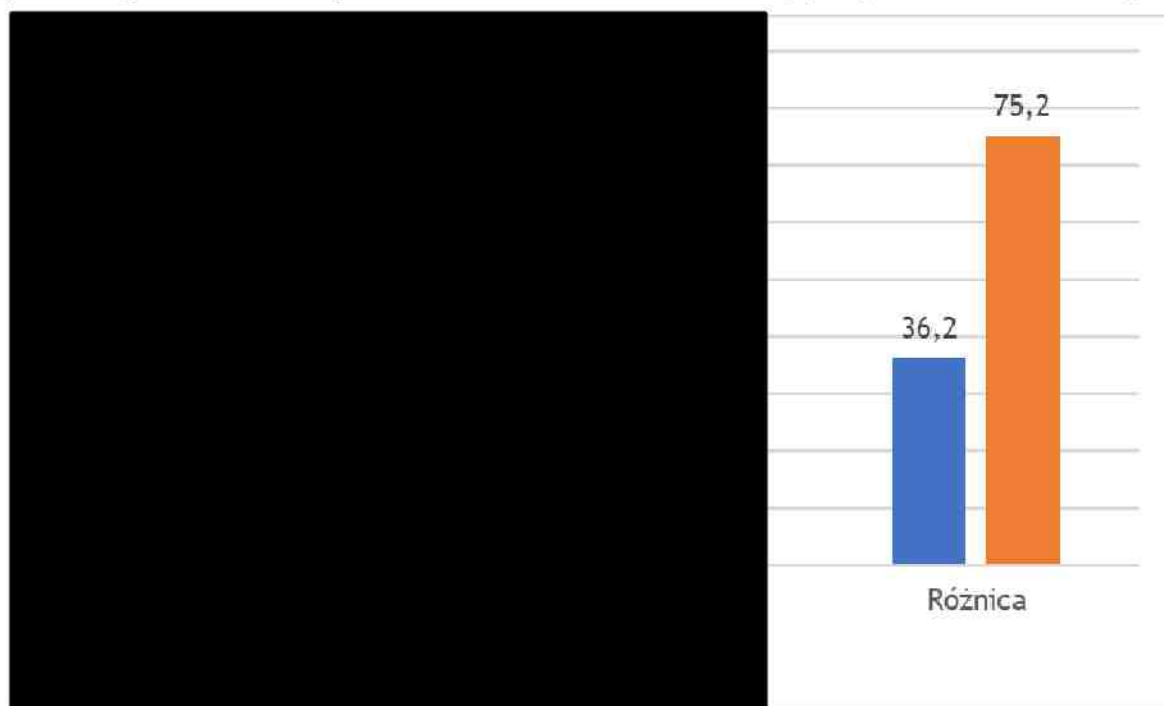
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 36,2 mln PLN i 75,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 20. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.

Analiza	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leku	█	█	██████	██████	██████	██████
Koszty wydania leku i monitorowania w programie lekowym	█	█	████	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████	████	████	████
Koszty zużycia zasobów medycznych	██████	██████	██████	██████	████	████
Koszty związane z chorobami współistniejącymi	██████	██████	██████	██████	█	█
Koszty całkowite	██████	██████	██████	██████	36 198 302	75 216 296

Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) – wariant minimalny.



4.2.3 Wariant maksymalny

W wariantcie maksymalnym analizy docelową liczbę chorych, tj., dorosłych i młodzież w wieku powyżej 16 roku życia z ataksją Friedreicha, którzy będą leczeni realnie w ramach programu lekowego oszacowano na [REDACTED], leczonych w scenariuszu istniejącym aktualną terapią standardową, a w scenariuszu nowym omaweloksolonem w terapii dodanej do leczenia standardowego.

W scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy, w tym, w tym większość kosztów stanowią koszty związane z chorobami współistniejącymi.

W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy (w tym koszt zakupu omaweloksolonu wyniesie odpowiednio [REDACTED]).

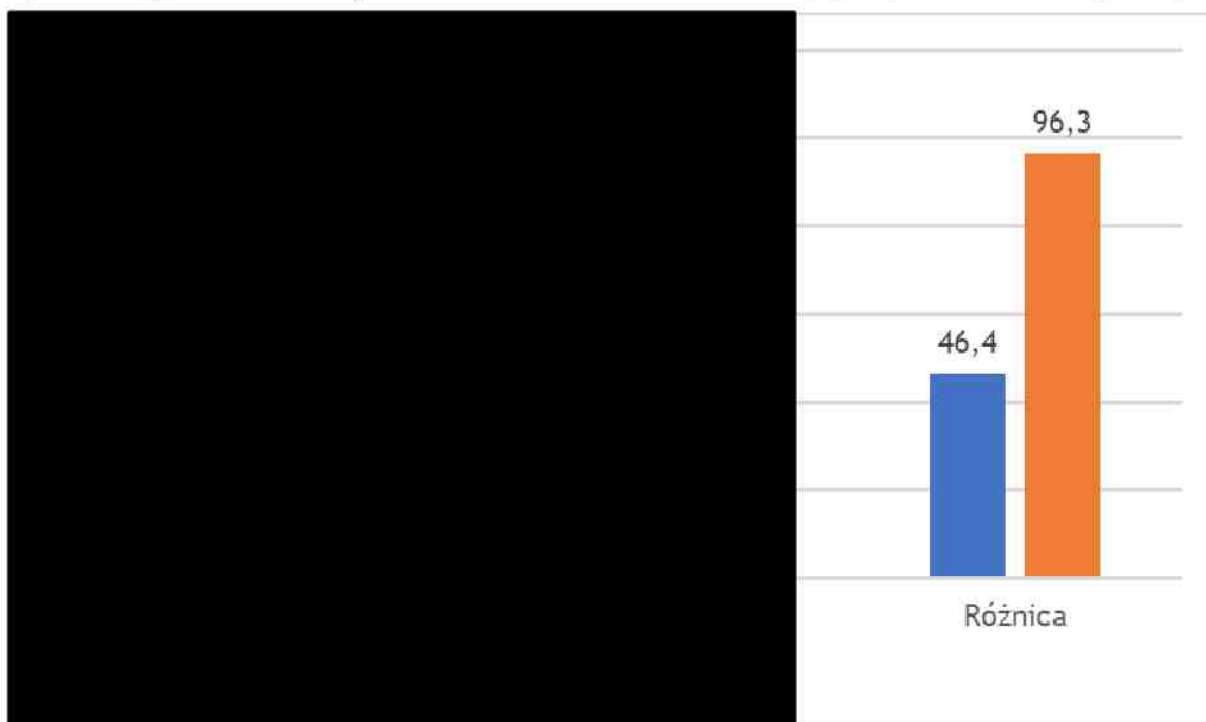
Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 46,4 mln PLN i 96,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Zestawienie wyników końcowych dla 2 kolejnych lat przedstawiono poniżej.

Tab. 21. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.

Analiza	SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY		SCENARIUSZ NOWY		RÓŻNICA	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty nabycia leku	█	█	██████	██████	██████	██████
Koszty wydania leku i monitorowania w programie lekowym	█	█	████	████	████	████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	████	████	████	████	████	████
Koszty zużycia zasobów medycznych	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Koszty związane z chorobami współistniejącymi	██████	██████	██████	██████	█	█
Koszty całkowite	██████	██████	██████	██████	46 361 426	96 334 206

Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) – wariant maksymalny.



4.2.4 Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów - opis scenariuszy przedstawiono w rozdz. 3.8. Wyniki w postaci różnicy kosztów łącznych scenariusza nowego i istniejącego poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

[Redacted content]

Tab. 22. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
BC	41 123 045	-	85 449 397	-
MIN	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
MAX	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA 1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA 2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
SA 3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wariant	I rok, PLN	Zmiana vs BC	II rok, PLN	Zmiana vs BC
SA 4	██████████	██████	██████████	██████
SA 5	██████████	██████	██████████	██████
SA 6	██████████	██████	██████████	██████
SA 7	██████████	██████	██████████	██████
SA 8	██████████	██████	██████████	██████
SA 9	██████████	██████	██████████	██████
SA 10	██████████	██████	██████████	██████
SA 11	██████████	██████	██████████	██████
SA 12	██████████	██████	██████████	██████
SA 13	██████████	██████	██████████	██████
SA 14	██████████	██████	██████████	██████

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®, OMAW) w leczeniu dorosłych i młodzieży od 16. roku życia z ataksją Friedreicha jako terapii dodanej do leczenia standardowego (SoC).

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest zgodna z populacją objętą wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Skyclarys), przy czym w związku z tym, że ataksja Friedreicha jest chorobą rzadką, liczebność populacji jest bardzo ograniczona.

Nie zidentyfikowano dziedziny życia społecznego, która mogłaby ponieść straty, ani sytuacji budzących dylematy moralne związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha.

Jak każde leczenie, również terapia omaweloksolonem może nie być zaakceptowana przez poszczególnych chorych. Zastosowanie terapii powinno być poprzedzone szczegółową informacją dla chorego o potencjalnych korzyściach i ryzyku jej stosowania, w tym specyficznych działaniach niepożądanych i ostrzeżeniach zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Nie zidentyfikowano żadnych obowiązujących regulacji prawnych, które wymagałyby korekty. Poprzez wprowadzenie finansowania omaweloksolonu spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów wynikający z dostępu do nowoczesnej i innowacyjnej opcji terapeutycznej, po raz pierwszy dedykowanej leczeniu tej postępującej i niezwykle obciążającej dla chorego choroby jaką jest ataksja Friedreicha.

Wprowadzenie finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®, OMAW) w leczeniu dorosłych i młodzieży od 16. roku życia będzie wymagało utworzenia nowego programu lekowego i nowej grupy limitowej. Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Nie zidentyfikowano dodatkowych bezpośrednich kosztów związanych ze stosowaniem omaweloksolonu, które dotyczą bezpośrednio płatnika publicznego lub pacjenta.

6 Ograniczenia i dyskusja

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) finansowania ze środków publicznych omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych w wieku od 16 roku życia. Analizowane wskazanie jest spójne ze wskazaniem rejestracyjnym (ChPL 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).

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 2019, 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.

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). Wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją została oszacowana na podstawie danych europejskich, dotyczących rozpowszechnienia ataksji Friedreicha, skorygowanych o częstość występowania haplotypu R1b w odniesieniu do populacji polskiej oraz o [REDACTED] [REDACTED] odsetek chorych w wieku od 16. roku życia, a także o przejmowanie rynku na podstawie założeń Wnioskodawcy. Na podstawie omówionych założeń przyjęto, że wspomniana liczebność populacji wynosi [REDACTED] [REDACTED]

Analizę wpływu na budżet w 2-letnim horyzoncie czasowym przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). 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, 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).

W analizie wpływu na budżet płatnika porównano skutki finansowe dwóch scenariuszy: scenariusza istniejącego (brak finansowania omaweloksolonu ze środków publicznych) oraz nowego (wprowadzenie finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w analizowanej populacji chorych).

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie wyników modelu ekonomicznego (AE Skyclarys). 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.

Do oszacowania bezpośrednich kosztów medycznych wykorzystano dane nt. zużycia zasobów [REDAKTOWANE], Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o Umowach NFZ⁴ i Obwieszczenie MZ dotyczące wyrobów medycznych oraz dane Wnioskodawcy.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości. Uwzględnione warianty analizy wrażliwości obejmowały zmianę tych samych parametrów co w przypadku analizy wrażliwości przeprowadzonej w analizie ekonomicznej z pominięciem wariantów niemających wpływu na analizę wpływu na budżet płatnika, jak utrata QALY związanego ze zdarzeniami niepożądanymi, utrata QALY opiekuna, dyskontowanie czy ekstrapolacja progresji choroby poza 2 letni horyzont czasowy

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

Niniejsza analiza wpływu na budżet wykazała, że wprowadzenie finansowania omaweloksolonu w leczeniu docelowej populacji chorych jest związane [REDAKTOWANE]

W wariantcie podstawowym przewidywane dodatkowe obciążenia budżetowe, które poniesie NFZ w związku z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 41,1 mln PLN i 85,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

7 Podsumowanie i wnioski

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia, wprowadzenia finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych w wieku od 16 roku życia w perspektywie 2 kolejnych lat.

Koszty związane ze stosowaniem omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego i leczenia standardowego oszacowano na podstawie wyników kosztów w I i II roku modelu ekonomicznego (patrz AE Skyclarys) – takie podejście odzwierciedla całkowite rzeczywiste koszty ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Liczebność populacji chorych, którzy będą leczeni omaweloksolonem w dawce 150 mg/d. (tj. dawkowaniem zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego) w analizowanym wskazaniu w kolejnych latach oszacowano na podstawie wyników najnowszego przeglądu systematycznego, dotyczącego technologii stosowanych w leczeniu ataksji Friedreicha [REDACTED] i założeń Wnioskodawcy dotyczących przejmowania rynku. Założono stopniowe (liniowe) włączania chorych do programu lekowego.

Wyniki analizy:

- dla wariantu **podstawowego (najbardziej prawdopodobnego)** - liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED]:
 - w scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy;
 - w scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy
 - obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 41,1 mln PLN i 85,5 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy;
- dla wariantu **minimalnego** - liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED]:
 - w scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy;
 - W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy
 - obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 36,2 mln PLN i 75,2 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy;

- dla wariantu **maksymalnego** - liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED]:
 - w scenariuszu istniejącym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy;
 - W scenariuszu nowym łączne obciążenia budżetowe związane z leczeniem docelowej populacji chorych wyniosą [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy
 - obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania omaweloksolonu w terapii dodanej do leczenia standardowego w ramach programu lekowego w analizowanym wskazaniu wyniosą 46,4 mln PLN i 96,3 mln PLN odpowiednio w I i II roku analizy.

Wnioski

Wprowadzenie finansowania omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia jest związane z dodatkowymi obciążeniami dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED]. Wprowadzenie finansowania omaweloksolonu wymaga utworzenia nowej grupy limitowej i nowego programu lekowego. Dodatkowe wydatki wiążą się z kosztem: nabycia i wydania leku, monitorowania w programie lekowym, zdarzeniami niepożądanymi i chorobami współistniejącymi. Generowane będą oszczędności w zakresie zużycia zasobów medycznych tj. wizyty u specjalistów czy wyroby medyczne, które będą następstwem lepszego stanu zdrowia pacjentów w przypadku stosowania ocenianej technologii.

Omaweloksolon jest dotychczas **jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA jak i FDA lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha**. Dotychczas stosowane leki pozwalały jedynie na łagodzenie poszczególnych objawów choroby, nie wpływając bezpośrednio na tempo jej progresji. **Warto podkreślić również, że aktualnie nie ma innych (oprócz omaweloksolonu) leków specyficznych dla tej postępującej i niezwykle obciążającej dla pacjenta choroby, która pogarsza zarówno jakość życia chorego jak i istotnie skraca jego długość.**

Omaweloksolon otrzymał status leku sierocego od FDA i EMA, a także status przyspieszonej ścieżki (ang. *Fast Track Designation*) od FDA (EMA 2018, FDA 2023), co świadczy o jego priorytetowym traktowaniu przez wymienione instytucje jako pierwszej technologii dedykowanej ataksji Friedreicha.

W niniejszej analizie należy pamiętać o tym, że omaweloksolon jest dotychczas jedynym lekiem, który umożliwia chorym na ataksję Friedreicha spowolnienie tempa progresji choroby, przekładając się na ich dłuższe życie w lepszym stanie zdrowia, co

w konsekwencji wpływa również na poprawę jakości życia opiekunów (AK Skyclars, AE Skyclarys).

Objęcie refundacją preparatu Skyclarys® zapewni najbardziej potrzebującym chorym dostęp do nowoczesnej terapii o udowodnionej skuteczności w docelowej populacji, poprawiając leczenie choroby rzadkiej, co wpisuje się w aktualne priorytety zdrowotne Ministerstwa Zdrowia (MZ 2021).

8 Aneks

8.1 Aspekty etyczne

CZY POZYTYWNE ROZPATRZENIE WNIOSKU WPŁYNIE NA OSOBY INNE NIŻ STOSUJĄCE TĘ TECHNOLOGIĘ (WPŁYWY ZEWNĘTRZNE)?

Czy i które grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie?

Spodziewana jest korzyść dla chorych z ataksją Friedreicha, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach?

Tak - w ramach populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego.

Czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna?

Dostęp do analizowanej technologii będzie ograniczony do chorych z ataksją Friedreicha, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym omaweloksolonu.

Czy technologia jest odpowiedzią na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych?

Technologia nie dotyczy grup społecznie upośledzonych.

Czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia?

Proponowana technologia jest skierowana do chorych z ataksją Friedreicha. W analizowanym wskazaniu nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia.

CZY POZYTYWNA DECYZJA MOŻE POWODOWAĆ PROBLEMY SPOŁECZNE?

Czy może wpływać na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej?

Spodziewany jest wzrost poziomu satysfakcji pacjentów przez ułatwiony dostęp (ze względów finansowych) do skutecznej i dotychczas jedynej terapii dedykowanej chorym z ataksją Friedreicha,

Czy może grozić niezaakceptowaniem postępowania przez poszczególnych chorych?

Mało prawdopodobne. Analizowana terapia, podobnie jak każda technologia medyczna, może być nieakceptowana przez poszczególnych chorych.

Czy może powodować lub zmieniać stygmatyzację?

Nie.

Czy może wywoływać lęk?

Mało prawdopodobne.

Czy może powodować dylematy moralne?

Mało prawdopodobne.

Czy może stwarzać problemy dotyczące płci lub rodzinne?

Nie.

CZY DECYZJA DOTYCZĄCA TECHNOLOGII NIE KOLIDUJE Z PRAWEM?

Czy nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi?

Nie zidentyfikowano sprzeczności z regulacjami prawnymi.

Czy stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach?

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane będzie utworzenie nowego programu lekowego (i nowej grupy limitowej). Podobnie, jak w przypadku innych programów, związane to będzie z nałożeniem na podmioty świadczące ten rodzaj terapii wymogu raportowania danych i będzie dawać możliwość szczegółowego monitorowania chorych oraz zużycia zasobów.

Czy oddziałuje na prawa człowieka lub pacjenta?

Tak. Zgodnie z Art. 6.1. na podstawie Ustawy z dnia 6 listopada 2008 r. o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, „*pacjent ma prawo do świadczeń zdrowotnych odpowiadających wymaganiom aktualnej wiedzy medycznej.*”

CZY STOSOWANIE TECHNOLOGII NAKŁADA SZCZEGÓLNE WYMOGI?

Czy jest konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

Czy istnieje potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania?

Tak. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych technologii medycznych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information, all obscured by black bars.]

8.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

Tab. 23. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet.

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
1	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
	obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana,	3.1.1	Tak
	docelowej, wskazanej we wniosku,	3.1.2	Tak
	w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana?	3.1.3	Tak
2	Czy zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, wydania decyzji o objęciu refundacją?	3.1.4	Tak
3	Czy zawiera oszacowanie aktualnych rocznych wydatków środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje?	4.1	Tak: brak refundacji wnioskowanej technologii
4	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	Tak: scenariusz istniejący w kolejnych latach
5	Czy zawiera ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	Tak: scenariusz nowy w kolejnych latach
6	Czy zawiera oszacowanie dodatkowych wydatków środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, o których mowa w pkt. 24 i 25, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii?	4.2.1, 4.2.2, 4.2.3	Tak: różnica kosztów pomiędzy scenariuszami nowym i istniejącym
7	Czy zawiera minimalny i maksymalny wariant oszacowania, o którym mowa w pkt. 6?	4.2.2, 4.2.3	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
8	Czy zawiera zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5?	3.1.5, 3.5, 3.9	Tak
9	Czy zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu?	3.1, 3.1.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.7, 3.8, 3.9	Tak
10	Czy zawiera dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania oraz prognozy?	-	Dołączony
11	Czy oszacowania i prognozy dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (nie krótszy niż 2 lata)?	3.3	Tak
12	Czy oszacowania oraz prognozy dokonano na podstawie oszacowań rocznej liczebności populacji?	3.1, 4	Tak
13	Czy jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań rocznej liczebności populacji analiza zawiera dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane?	-	Nie dotyczy (rozdz. 3.1)
14	Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, to czy oszacowania i prognozy (pkt. 21-27), zostały przedstawione w następujących wariantach:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	-	Nie uwzględniono instrumentów dzielenia ryzyka
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	4.2	Tak
15	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	2	Tak
16	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikacje do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań ustawowych?	-	Nie dotyczy
	Ogólne adnotacje	-	
17	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów	Bibliografia	Tak

Nr	Analiza wpływu na budżet	Rozdział/dokument	Komentarz
	niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?		

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	10
Tab. 2. Wnioskowana cena preparatu Skyclarys®	12
Tab. 3. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022).	15
Tab. 4. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b (Buesch 2022, EUPEDIA).	15
Tab. 5. Oszacowanie odsetka chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha (Buesch 2022).	16
Tab. 6. Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Buesch 2022, Grochowalski 2020).	16
Tab. 7. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	17
Tab. 8. Liczebność populacji, w której omaweloksolon będzie stosowany przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	18
Tab. 9. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	18
.....	21
.....	22
.....	24
Tab. 13. Roczne zużycie zasobów w zakresie wizyt u specjalistów/badań okresowych/hospitalizacji.....	26
Tab. 14.	27
Tab. 15. Koszty związane ze zużyciem wyrobów medycznych i dostosowania domu.....	28
Tab. 16. Koszty wyrobów medycznych, odpowiednich urządzeń i dostosowania domu przyjęte w modelu.	30
Tab. 17. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy (wartości zmienionych parametrów i źródła).	32
Tab. 18. Aktualne roczne wydatki ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.	36
Tab. 19. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant podstawowy.....	38
Tab. 20. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant minimalny.	40
Tab. 21. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) - wariant maksymalny.....	42
Tab. 22. Prognozowane dodatkowe obciążenia budżetowe w horyzoncie 2 lat - analiza wrażliwości.	43
Tab. 23. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy wpływu na budżet.	57

Spis rycin

Ryc. 1. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy z perspektywy NFZ (PLN) – wariant podstawowy.....	39
Ryc. 2. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) – wariant minimalny.	41
Ryc. 3. Prognozowane obciążenia budżetowe w I i II roku analizy (PLN) – wariant maksymalny.....	43

Bibliografia

- AE Skyclarys** ██████████ Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2024.
- 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.
- BPRSON 2024** Biuro Pełnomocnika Rządu do Spraw Osób Niepełnosprawnych (BPRSON). Likwidacja barier. <https://niepelnosprawni.gov.pl/a,12,likwidacja-barier-pjm> [dostęp: 19.06.2024 r.]
- 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. *Curr Med Res Opin.* 2022 Oct;38(10):1739-1749. doi: 10.1080/03007995.2022.2112870. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35983717.
- ChPL Skyclarys** *European Medicines Agency (EMA)*. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Skyclarys. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/syclarys-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 20.06.2024 r.]
- CMG 2022** Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, Subramony S, Pandolfo M, Schulz JB, Lin K, Delatycki MB; Clinical Management Guidelines Writing Group. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Nov 12;17(1):415. doi: 10.1186/s13023-022-02568-3. PMID: 36371255; PMCID: PMC9652828.
- 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: 20.06.2024 r.]
- ERN-RND 2019** Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB; Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30;9:184. doi: 10.1186/s13023-014-0184-7. PMID: 25928624; PMCID: PMC4280001.
- EUPEDIA** Eupedia. Frequencies of European Y-DNA haplogroups. https://www.eupedia.com/europe/european_y-dna_haplogroups.shtml [dostęp: 25.06.2024 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.businesswire.com/news/home/20230228006450/en/Reata-Pharmaceuticals-Announces-FDA-Approval-of-SKYCLARYS%E2%84%A2-Omavaloxolone-the-First-and-Only-Drug-Indicated-for-Patients-with-Friedreich%E2%80%99s-Ataxia> [dostęp: 20.06.2024 r.]
- Giunti 2013** Giunti P, Greenfield J, Stevenson AJ, Parkinson MH, Hartmann JL, Sandtmann R, et al. Impact of Friedreich's Ataxia on health-care resource

	utilization in the United Kingdom and Germany. Orphanet journal of rare diseases. 2013;8:38.
Giunti 2024 a t	Dr. Poala Giunti. Rozmowa telefoniczna z firmami Evidera i Biogen. 23 stycznia 2024.
Grochowalski 2020	Grochowalski Ł, Jarczak J, Urbanowicz M, Słomka M, Szargut M, Borówka P, Sobalska-Kwapis M, Marciniak B, Ossowski A, Lorkiewicz W and Strapagiel D (2020) Y-Chromosome Genetic Analysis of Modern Polish Population. Front. Genet. 11:567309. doi: 10.3389/fgene.2020.567309
GUS 2023	Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosc-i-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-niu-31-grudnia,6,34.html [dostęp: 20.06.2023 r.]
GZ 2020	Galeria Zdrowia. Dofinansowanie na przystosowanie mieszkania dla osoby niepełnosprawnej. https://galeriazdrowia.pl/zycie-bez-ograniczen-likwidacja-barrier-architektonicznych/dofinansowanie-na-przystosowanie-mieszkania-dla-niepelnosprawnych/ [dostęp: 19.06.2024 r.]
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: 20.06.2024 r.]
Komunikat NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Aktualności Centrali. Komunikat dotyczący realizacji i rozliczania 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.]
Lynch 2024 t	David Lynch. Rozmowa telefoniczna z firmami Evidera i Biogen. 23 stycznia 2024.
MOXIe CSR	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.
MOXIe CT	RTA 408 Capsules in Patients With Friedreich's Ataxia (MOXIe). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02255435. Updated October 24, 2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02255435
MOXIe cz. 2	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.
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.
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-zywnieniowego-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.]

Perlman 2023 t	Dr. Susan Perlman. Rozmowa telefoniczna z firmami Evidera i Biogen. Luty, 2023
Perlman 2023a t	Dr. Susan Perlman. Rozmowa telefoniczna z firmami Evidera i Biogen. 27 czerwca 2023 r.
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: 20.06.2024 r.]
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
Silva 2019	de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2019 Feb 20;14(1):51. doi: 10.1186/s13023-019-1013-9. PMID: 30786918; PMCID: PMC6381619.
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. Dz.U. 2023 poz. 826 https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000826 [dostęp: 20.06.2024 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.]