



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące zastosowania onasemnogen
abeparwówek, nusinersen oraz rysdyplam we
wskazaniach pozarejestacyjnych, opisanych w projekcie
programu lekowego „Leczenie chorych na rdzeniowy
zanik mięśni (ICD-10: G12.0, G12.1)”**

Opracowanie nr: OT.422.1.8.2024

Data ukończenia: 14 lutego 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o..

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (dane osobowe).

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

| | |
|------------------------|--|
| ACEI | Inhibitory konwertazy angiotensyny |
| ACR | American College of Rheumatology |
| Agencja, AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| AZA | Azatiopryna |
| BAPN | British Association for Paediatric Nephrology |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CAR | Caring for Australasians with Renal Impairment |
| CBM | China Biomedicine Database |
| CCT | Kontrolowana próba kliniczna (ang. <i>controlled clinical trial</i>) |
| CD | Cena detaliczna |
| CENTRAL | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| CHB | Cena hurtowa brutto |
| ChiCTR | Chinese Clinical Trial Registry |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CI | Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>) |
| CNI | Inhibitory kalcyneuryny (ang. <i>calcineurin inhibitors</i>) |
| CNKI | China National Knowledge Infrastructure |
| CR | Całkowita remisja (ang. <i>complete remission</i>) |
| CsA | Cyklosporyna |
| CYC | Cyklofosfamid |
| eGFR | Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>) |
| ELNT | Euro-Lupus Nephritis Trial |
| EMA | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>) |
| ERBP | European Renal Best Practice |
| ESKD | Końcowe stadium choroby nerek |
| ESRD | Schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>) |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| FDA | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) |
| FRNS | Często nawracająca postać zespołu nerczycowego |
| FSGS | Szklwiejące zapalenie kłębuszków nerkowych (ang. <i>focal segmental glomerulosclerosis</i>) |
| GEAS | Systemic autoimmune disease group |
| GFR | Współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>) |
| GKS | Glikokortykosteroidy |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HKU | The University of Hong Kong |
| i.v. | Podanie dożylnie (ang. <i>intravenous</i>) |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IgG1 | Immunoglobulina G podklasy G1 |
| IMPDH | Dehydrogenaza inozynomonofosforanu |

| | |
|---------------|--|
| INS | Idiopatyczny zespół nerczycowy (ang. <i>idiopathic nephrotic syndrome</i>) |
| ISN | International Society of Nephrology |
| IV | (lek podawany) dożylnie |
| IZN | Idiopatyczny zespół nerczycowy |
| KCE | Belgian Health Care Knowledge Centre |
| KDIGO | Kidney Disease Improving Global Outcomes |
| KDOQ | The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.) |
| LN | Toczeniowe zapalenie nerek (ang. <i>lupus nephritis</i>) |
| m.c. | Masa ciała |
| MCD | Zmiana minimalna (ang. <i>minimal change disease</i>) |
| MesPGN | Mesangialno rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. <i>mesangial proliferative glomerulonephritis</i>) |
| MMF | Mykofenolan mofetylu |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| NHL | Chłoniaki nieziarnicze |
| NHMRC | National Health and Medical Research Council |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NIH | Narodowy Instytut Zdrowia (ang. <i>National Institute of Health</i>) |
| NS | Zespół nerczycowy (ang. <i>nephrotic syndrome</i>) |
| NT | Nefropatia toczniowa |
| NZGG | New Zealand Guidelines Group |
| p.o. | Podanie doustne (<i>fac. per os</i>) |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PLN | Proliferacyjne toczniowe zapalenie nerek (ang. <i>proliferative lupus nephritis</i>) |
| PML | Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia |
| PO | Poziom odpłatności |
| PR | Częściowa remisja (ang. <i>partial remission</i>) |
| RR | Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>) |
| RTX | rytuksymab |
| RWD | Real world data |
| SCr | Stężenie kreatyny we krwi |
| SDNS | Steroidozależny zespół nerczycowy (ang. <i>steroid dependent nephrotic syndrome</i>) |
| SEMI | Spanish Society of Internal Medicine |
| SEN | Spanish Society of Nephrology |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SLE | Toczeń rumieniowaty układowy (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>) |
| SRNS | Steroidooporny zespół nerczycowy (ang. <i>steroid resistant nephrotic syndrome</i>) |
| SSNS | Steroidozależny zespół nerczycowy (ang. <i>steroid sensitive nephrotic syndrome</i>) |
| TAC | Takrolimus |

| | |
|---|---|
| Technologia | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| TZN | Tocznikowe zapalenie nerek |
| UCZ | Urzędowa cena zbytu |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.) |
| Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej | „Wytuczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej |
| WDŚ | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WLF | Wysokość limitu finansowania |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Przedmiot i historia zlecenia | 7 |
| 2. Rekomendacje kliniczne | 8 |
| 3. Opinie ekspertów klinicznych | 9 |
| 4. Wskazanie dowodów naukowych | 12 |
| 4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych | 12 |
| 4.2. Opis badań włączonych do analizy | 12 |
| 4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu | 13 |
| 4.4. Podsumowanie | 23 |
| 5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców | 24 |
| 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce | 24 |
| 5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce | 24 |
| 6. Źródła | 26 |
| 7. Załączniki | 27 |
| 7.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania | 27 |
| 7.2. Strategia wyszukiwania publikacji | 28 |

1. Przedmiot i historia zlecenia

Minister Zdrowia pismem nr: PLR2.4506.4.2024.2.JW z dnia 26 stycznia 2024 r., na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146), zlecił Agencji przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania onasemnogen abeparwówek (Zolgensma, ZOL), nusinersen (Spinraza) oraz rysdyplam (Evrysdi) we wskazaniach pozarejestacyjnych opisanych w projekcie programu lekowego.

Na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach, MZ zleca Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie ww. substancji czynnych we wskazaniach pozarejestacyjnych, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji.

Zmiany w ocenianym projekcie programu lekowego mogą prowadzić do poszerzenia populacji, w której oceniane substancje czynne będą stosowane. W przypadku ZOL dopuszczalne będzie leczenie pacjentów:

- w przypadku wcześniejszego stosowania nusinersenu lub/i rysdyplamu, przy jednoczesnym ustąpieniu przeciwwskazań do terapii za pomocą ZOL, które uniemożliwiły stosowanie ZOL;
- u pacjentów urodzonych przed 1 września 2022 roku.

Populacja może zostać również poszerzona o pacjentów, którzy przerwali leczenie nusinersenem lub rysdyplamem z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia, a następnie okoliczności te ustały (np.: uraz, zabieg operacyjny) – populacja ta może kontynuować leczenie bez konieczności ponownej kwalifikacji. Dodatkowo dla pacjentek leczonych rysdyplamem, przedstawiono zapis umożliwiający kontynuację terapii, po przerwie z powodu ciąży.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 2 lutego 2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było odnalezienie wytycznych klinicznych odnoszących się do zmian przedstawionych w zaproponowanym programie lekowym.

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN; <https://ptneuro.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Neurologii Dziecięcej (PTND; <http://www.ptnd.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych (PTChNM; <http://www.ptchnm.org.pl/>);
- World Federation of Neurology (WFN; <https://www.wfneurology.org/>);
- European Academy of Neurology (EAN; <https://www.ean.org/>);
- European Alliance of Neuromuscular Disorders Associations (EAMDA; <http://www.eamda.eu/>);
- American Academy of Neurology (AAN; <https://www.aan.com/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD; <https://rarediseases.org/>);
- Muscular Dystrophy Association (MDA; <https://www.mda.org/>);
- SMAfoundation.org (<http://www.smafoundation.org/>);
- CureSMA.org (<http://www.curesma.org/>);
- SMAeurope.eu (<http://www.sma-europe.eu/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: guidelines, spinal muscular atrophy.

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych, w których nawiązywano do zmian w ocenianym projekcie programu lekowego.

Poniżej przedstawiono wskazania zarejestrowane z ChPL poszczególnych leków.

Zolgensma jest zarejestrowana w leczeniu:

- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (ang. spinal muscular atrophy, SMA) 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1; lub
- pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q z bialleliczną mutacją genu SMN1 i z nie więcej niż 3 kopiami genu SMN2.

Spinraza jest zarejestrowana w leczeniu: rdzeniowego zaniku mięśni 5q.

Evrysdi jest zarejestrowany w leczeniu: rdzeniowy zanik mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu SMN2

Proponowane zmiany w ocenianym projekcie programu lekowego zawierają się we wskazaniach zarejestrowanych przedstawionych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych leków.

3. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja wystąpiła z prośbą o opinie eksperckie do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź

Tabela 1. Epidemiologia wskazana przez eksperta

| Populacja | Obecna liczba chorych w Polsce | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi |
|---|--|--|---|
| Pacjenci u których będzie możliwe zastosowanie onasemnogen abeparwówek , po ustąpieniu przeciwwskazań do terapii opisanych w punkcie 1.2 załączonego programu lekowego; | <i>W sumie około 1200 osób. Leczonych w programie B102 – 1025 osób (dane na 02.02.2024), w tym: nusinersenem: 731, rysdyplamem – 267, Onasemnogen abeparwówek (OA)- 27 (dane z systemu SMPT)</i> | <i>Wg danych z przesiewu noworodków – 40 chorych, do czego należy doliczyć około 2 chorych z mutacjami punktowymi, niewykrywanymi w badaniach przesiewowych. Liczba ta w najbliższych latach może być jeszcze nieco większa z uwagi na dołączanie chorych z SMA o późniejszym początku, którzy nie byli jeszcze objęci badaniami przesiewowymi (w 2023 roku było to 24 chorych, ale liczba będzie w kolejnych latach malała, o ile nie wpłynie na nią migracja) Wśród nowych zachorowań spełniających kryteria obecnego programu około 25 pacjentów kwalifikuje się do podania OA. Po ewentualnej zmianie programu możliwe będzie rocznie włączenie do programu około 2-3 dzieci z przejściowymi przeciwwskazaniami do OA. Ponadto w pierwszym roku po zmianie terapię może otrzymać około 8 pacjentów urodzonych przed 1 września 2022 roku lub urodzonych później, mających przejściowe przeciwwskazania, które jednak ustąpiły. Równocześnie pacjenci ci zostaliby wyłączeni z terapii nusinersenem lub rysdyplamem, którą otrzymują w ramach programu</i> | <i>Dane pochodzą z programu badań przesiewowych noworodków i Zespołu Koordynującego Program Leczenia SMA (analiza wniosków wpływających do Zespołu)</i> |
| Pacjenci, którzy z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia nusinersenem (np. uraz, zabieg operacyjny) spełnili kryterium wyłączenia z leczenia nusinersenem , a jednocześnie po ustaniu tych okoliczności wykazują poprawę; | | <i>Liczba takich pacjentów zapewne będzie się w czasie zwiększać z uwagi na rosnącą populację pacjentów starszych/ dorosłych z SMA, którzy będą wymagali na przykład operacji skoliozy. Obecnie liczba takich wniosków rocznie wynosiła 4</i> | <i>Dane pochodzą z Zespołu Koordynującego Program Leczenia SMA (analiza wniosków wpływających do Zespołu)</i> |
| Pacjenci, którzy z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia rysdyplamem (np. uraz, zabieg operacyjny) spełnili kryterium wyłączenia z leczenia rysdyplamem , a jednocześnie po ustaniu tych okoliczności wykazują poprawę; | | <i>Liczba takich pacjentów zapewne będzie się w czasie zwiększać z uwagi na rosnącą populację pacjentów starszych/ dorosłych z SMA, którzy będą wymagali na przykład operacji skoliozy. Obecnie liczba takich wniosków rocznie wynosiła 9.</i> | <i>Dane pochodzą z Zespołu Koordynującego Program Leczenia SMA (analiza wniosków wpływających do Zespołu)</i> |

| | | | |
|---|---|--|--|
| <p>Pacjentki wyłączone z leczenia rysdyplamem w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały kryteria pozostania w programie</p> | <p><i>Obecnie nie ma takich chorych</i></p> | <p><i>W związku z rosnącą populacją wcześniej leczonych dzieci (a więc także skuteczniej leczonych) i ich dorastaniem, liczba kobiet planujących ciążę w SMA może się zwiększyć (obecnie Zespół dysponuje informacjami na temat 2 pacjentek leczonych nusinersenem, które uczestniczyły w programie i z powodu zapisów programu przerwały terapię)</i></p> | <p><i>Dane pochodzą z Zespołu Koordynującego Program Leczenia SMA (analiza wniosków wpływających do Zespołu)</i></p> |
|---|---|--|--|

Tabela 2. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

| Ekspert | |
|--|---|
| <p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</p> | <p><i>Dane Zespołu Koordynującego: część pacjentów, którzy wcześniej uczestniczyli w badaniach klinicznych leków (głównie dotyczy to rysdyplamu) lub otrzymywali terapie poza Polską, nie ma dostępnej wyjściowej oceny funkcjonalnej lub dostępna jest jedynie punktacja w skali RULM. Wprowadzenie tej skali jako dodatkowej mogłoby także ułatwić ocenę skuteczności leczenia pacjentów, u których doszło do pogorszenia w skali HFMSE głównie z powodów niezwiązanych z lekiem, lecz z okolicznościami zewnętrznymi, na przykład zabiegami ortopedycznymi.</i></p> <p><i>Problemy zgłaszane Zespołowi Koordynującemu przez ośrodki prowadzące terapię: zbyt niska wycena procedur w programie lekowym. Wykonanie wszystkich wymaganych programem procedur, w tym konsultacji specjalistycznych, jest znacznie droższe niż kwoty zapewniane w programie. Kolejny problem zgłaszany przez ośrodki to trudności w dostępie do transportu medycznego dla pacjentów szczególnie z głębszą niepełnosprawnością.</i></p> <p><i>Problemy zgłaszane do Zespołu przez pacjentów: zbyt mały dostęp do właściwej rehabilitacji. Bardzo istotnym problemem jest zbyt mała liczba ośrodków prowadzących program, szczególnie dla osób dorosłych, których liczba rośnie. Są województwa, gdzie ośrodków takich w ogóle nie ma (podlaskie na przykład) lub są gotowe przyjmować niewielkie grupy pacjentów (obecnie największy problem – wielkopolskie i podlaskie). Jest to spowodowane zbyt niską wyceną świadczeń.</i></p> |
| <p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Dostęp do programów rehabilitacyjnych; 2. Opieka koordynowana w SMA; 3. Zmiana wyceny świadczeń (zgodnie z realnymi kosztami), co zwiększy dostępność programu; |
| <p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</p> | <p><i>Zabezpieczenia wpisane w program (jak na przykład konieczność badania w programie przesiewu noworodków w Polsce) oraz wspólna baza SMPT dla wszystkich leków znakomicie zmniejsza możliwość nadużyć.</i></p> <p><i>Wyzwaniem jest postępowanie w grupie pacjentów, którzy ze środków prywatnych (zbiórki, darowizny) otrzymali terapię genową i kontynuują terapie nusinersenem lub rysdyplamem w ramach programu lekowego. Taka łączona terapia nie jest możliwa w przypadku pacjentów otrzymujących OA w ramach programu lekowego NFZ. Nie ma także dowodów na jej skuteczność i bezpieczeństwo.</i></p> |
| <p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p> | <p><i>Pacjenci w fazie przedobjawowej SMA – są oni jednak objęci już terapią. Zmiana oceniana ich nie dotyczy.</i></p> |
| <p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</p> | <p><i>Pacjenci w zaawansowanym stanie choroby (głównie SMA0) – są jednak zgodnie z programem z terapii wykluczeni.</i></p> |
| <p>Inne uwagi</p> | <p><i>Dane dotyczące podjęcia terapii SMA po przerwie w leczeniu: dane z literatury są niedostępne. Istnieje raport na temat zwiększonych kosztów SMA w związku z przerwaniem terapii (https://doi.org/10.1007%2Fs12325-021-01938-w) W Polsce jednak w obserwacji pozostają pacjenci w liczbie 6, którzy z przyczyn losowych leczenie przerwali, po czym doszło u nich do pogorszenia. Powrót do terapii skutkował ponowną poprawą.</i></p> <p><i>Dane pochodzą z Zespołu Koordynującego. Nie ma natomiast żadnego przypadku, w którym po przerwie w leczeniu i ponownym włączeniu do terapii doszło do stwierdzenia nieskuteczności leków.</i></p> |

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Wyszukiwanie dowodów naukowych, dotyczących populacji opisanej w zaproponowanych zmianach w programie lekowym, przeprowadzono w dn. 29.01.2024 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja:

- Pacjenci leczeni za pomocą ZOL po wcześniejszym leczeniu nusinersenem lub rysdyplamem;
- Pacjenci ponawiający leczenie rysdyplamem;
- Pacjenci ponawiający leczenie nusinersenem.

W ramach wyszukiwania nie było możliwe uwzględnienie zmiany dotyczącej stosowania ZOL w populacji pacjentów urodzonych przez 1 września 2022 r.

Interwencja: ZOL, nusinersen, rysdyplam

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interwencji w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań: serie przypadków, RWD.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji, abstrakty konferencyjne.

4.2. Opis badań włączonych do analizy

Odnaleziono 12 badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Badania skupiały się na opisie skuteczności stosowania ZOL w monoterapii, skojarzeniu oraz po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Zdecydowano się opisać jedynie wyniki dotyczące populacji objętej proponowaną zmianą w Programie Lekowym. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, dotyczących skuteczności stosowania ZOL po wcześniejszej terapii rysdyplamem. Nie odnaleziono również badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa związanego z przywróceniem pacjenta do terapii nusinersenem lub rysdyplamem.

Dodatkowo odnaleziono badania (Harada 2020) przedstawiały wyniki dla populacji stosującej nusinersen, ZOL, a następnie pacjenci wracali do terapii nusinersenem – nie jest to populacja uwzględniona w PL. Odnaleziono również opis przypadku Li 2023 przedstawiający skuteczność leczenia ZOL po wcześniejszym stosowaniu rysdyplamu. Pacjentowi zdiagnozowano SMA typu 0, który to typ, zgodnie z zapisami obowiązującego PL, nie jest objęty refundacją. W abstrakcie konferencyjnym Rodriguez 2022 opisano wyniki wykonanej meta-analizy sieciowej. Nie przedstawiono w nim liczebności populacji wcześniej stosującej nusinersen, jedynym przedstawionym wynikiem dla tej subpopulacji jest informacja o braku w niej zgonów.

4.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Charakterystyka i opis wyników odnalezionych badań klinicznych

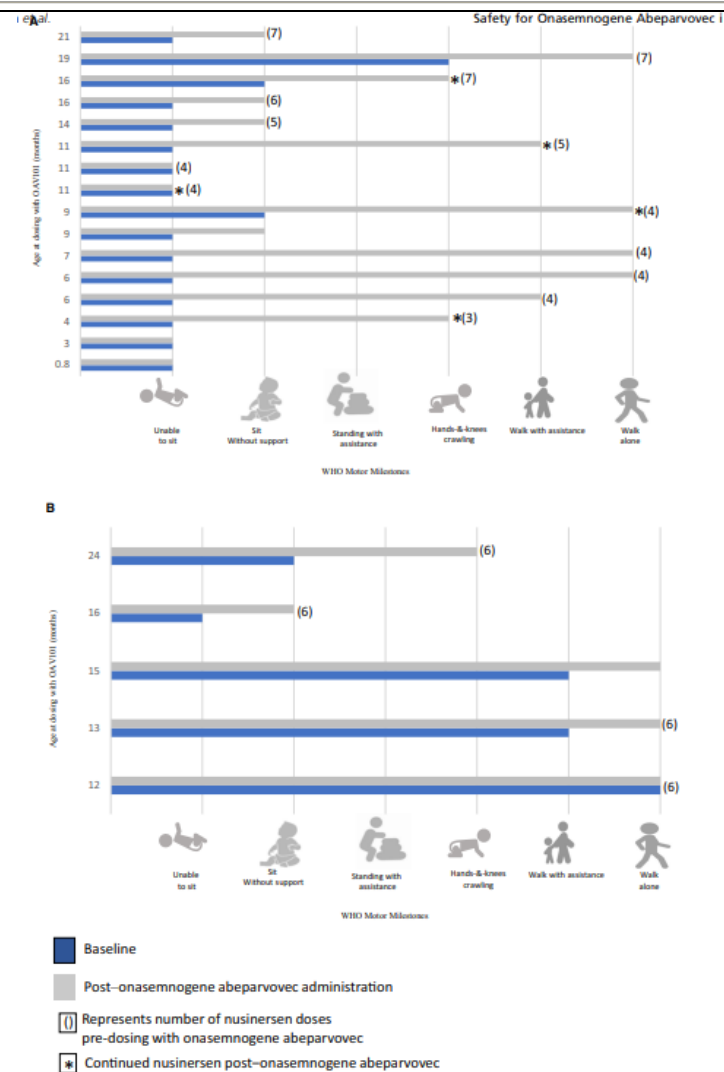
| Badanie | Metodyka | Kryteria Selekcji | Wyniki i wnioski |
|---|---|--|---|
| <p>Weiss 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak</p> | <p>Cel: Ocena rzeczywistej skuteczności klinicznej w praktyce terapii zastępczej gen (ang. gene replacement therapy), w tym przypadku ZOL, na podstawie poprawy zakresie poruszania się u pacjentów i bezpieczeństwa stosowania</p> <p>Typ badania: RWD – wielośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i> RWD) Dane pochodziły z 18 ośrodków w Niemczech i Austrii i zostały zebrane w okresie: 09.2019-04.2021</p> | <p>Populacja: Dzieci z SMA typu 1 lub typu 2, które otrzymały ZOL. 75% pacjentów otrzymywało wcześniej nusinersen</p> <p>Interwencja: ZOL</p> <p>Punkty końcowe: Poprawa w umiejętności poruszania się (skale: CHOP INTEND i HFMSE; ocenę motoryki przeprowadzono w momencie podania ZOL i po 6 miesiącach), bezpieczeństwo;</p> | <p>Wyniki: Do badania włączono 76 pacjentów, z których 58 stosowało wcześniej nusinersen. Średni czas leczenia nusinersenem wynosił 12,4 miesiąca (zakres 2-45 miesięcy; IQR 5-17). Okres follow-up wynosił od 23 do 82 tygodni (średnio 38,9 tyg; IQR: 30-43,8). Wlew ZOL podawano pacjentom w wieku (mediana) 16,8 miesięcy (zakres 0,8-59,0 miesięcy, IQR: 9-23 miesięcy). Średnia masa pacjenta wynosiła 9,1 kg (zakres 4,0-15,0 kg; IQR: 7,4-10,6 kg). Wyniki w skali CHOP-INTEND¹ były dostępne dla 45 z 58 pacjentów, u których stosowało wcześniej nusinersen. U tych pacjentów, wynik skali poprawił się o 8,8 punktów po 6 miesiącach od zastosowania ZOL (porównanie z wynikiem skali przed zastosowaniem ZOL, p=0,0003). W podgrupie pacjentów, u których wykonano ocenę motoryki w skali CHOP-INTEND również na 6 miesięcy przed podaniem ZOL (n=21), wynik wzrósł o 6,8 punktu (p=0,026) w okresie: 6 miesięcy przed ZOL-podanie ZOL oraz o 6,6 punktu (p=0,011) w okresie: podanie ZOL-6 miesięcy po podaniu ZOL. Nie stwierdzono żadnych komplikacji związanych z podaniem ZOL. U 56 (74%) ze wszystkich pacjentów stwierdzono zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem. Poważne zdarzenia niepożądane raportowano u 8 (11%) pacjentów i najczęściej występującym była podostra hepatopatia. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: pyreksja (n=47, 62%), wymioty lub utrata apetytu w ciągu pierwszych 7 dni po leczeniu (n=41, 54%) oraz trombocytopenia (n=59, 78%). Zmęczenie pacjentów, raportowane przez opiekunów wystąpiło u 9 pacjentów (12%). Inne zdarzenia niepożądane obejmowały niewielkie infekcje górnych dróg oddechowych u 6 (8%) pacjentów i wybroczyny u 1 (1%) pacjenta. U dwojga dzieci wystąpiła rumieniowa wysypka na brzuchu i podbródku, 14 i 27 dni po leczeniu, które utrzymywały się przez około 1 tydzień. Większe stężenie enzymów wątrobowych było zauważalne u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię w późniejszym wieku i z większą masą ciała. U 6 pacjentów stwierdzono ostrą niewydolność wątrobową. W związku z podniesieniem stężenia enzymów wątrobowych, podawanie prednizolonu przedłużono o średnio 15,7 tygodni (IQR: 9-19 tygodni). Nie przedstawiono wyników dla populacji pacjentów stosujących wcześniej nusinersen z podziałem na wiek rozpoczęcia terapii, stwierdzono jednak największy wzrost w skali CHOP-INTEND w populacji pacjentów młodszych niż 8 miesięcy (n=16, średnia zmiana o 13,8 punktów [SD=8,5], p<0,0001) oraz w populacji pacjentów w wieku 8-24 miesięcy (n=34, średnia zmiana wyniku o 7,7 [SD=5,2], p<0,0001).</p> |

¹ https://hcp.togetherinsma.pl/content/dam/commercial-eu/specjalty/sma/hcp/pl/pdfs/Biogen_Scale_Blocks_ChopIntend_singlepages_PL_20200513.pdf

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | | <p>D Pretreatment with nusinersen</p> <p>80 60 40 20 0</p> <p>6 months before gene therapy Gene therapy 6 months after gene therapy</p> <p>Time of investigation</p> <p>Rysunek 1. Poprawa wyniku w skali CHOP-INTEND u pacjentów, którzy wcześniej stosowali nusinersen, pacjenci dla których dostępne były dane dla wszystkich 3 analizowanych punktów czasowych</p> |
| <p>Erdos 2022 <u>Źródło finansowania:</u> <i>Badanie nie otrzymało żadnej dotacji od sektora publicznego, podmiotów komercyjnych lub non-profit</i></p> | <p>Cel: Średnio i długookresowa (co najmniej 12 miesięcy) obserwacja pacjentów z SMA leczonych za pomocą nusinersenu, ZOL, rysdyplamu lub kombinacją.</p> <p>Typ badania: Przegląd systematyczny badań RWD</p> | <p>Przegląd literatury przeprowadzono w 5 bazach danych (Medline, EmBase, Cochrane Library, The Centre for Reviews and Dissemination Database, The International Network of Agencies for Health Technology Assessment Database)</p> <p>Kryteria włączenia badań: Uwzględniono wszystkie typy SMA i dowolny z trzech zatwierdzonych leków, w monoterapii lub w skojarzeniu. Ocena skuteczności lub bezpieczeństwa w okresie co najmniej 12 miesięcy.</p> | <p>Poniżej przedstawiono wyniki dla opisanych w przeglądzie badań oceniających terapię kombinowaną: nusinersen i ZOL:</p> <p>Do przeglądu włączono 2 badania jednoramienne, łącznie 18 pacjentów z SMA typu 1, okres obserwacji 19,2 miesiąca – 5,2 lata.</p> <p>W badaniach nie raportowano zgonów. U 4 z 18 pacjentów zastosowano terapię nusinersenem (6-7 dawek) i następnie podano ZOL. Tylko u jednego z tych pacjentów wystąpiła pożądana poprawa w skali CHOP INTEND i u niego nie kontynuowano terapii nusinersenem. Pozostała 3 wznowiła po kilku tygodniach terapię nusinersenem. Nie przedstawiono innych wyników dla pacjentów stosujących terapię w sekwencji: nusinersen-ZOL.</p> |

| | | | |
|---|--|---|--|
| | | Wykluczono opisy przypadków. Włączono publikacje po angielsku i niemiecku, opublikowane w okresie styczeń 2017 – maj 2021. | |
| Dabbous 2021 (Dabbous 2022 - poster) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji | Cel: Ocena skuteczności w rzeczywistej praktyce klinicznej leczenia za pomocą ZOL w monoterapii, lub po wcześniejszym leczeniu nusinersenem. Typ badania: RWD Abstrakt konferencyjny Dane zebrane z okresu: brak informacji | Populacja: Pacjenci w wieku powyżej 6 miesięcy, leczeni za pomocą ZOL w monoterapii lub wcześniej leczeni nusinersenem, z potwierdzonym SMA Interwencje: ZOL Punkty końcowe: Poprawa umiejętności motorycznych (mowa, płacz, polykanie) | Wyniki: Zebrano wyniki dla 4 pacjentów, którzy stosowali ZOL w monoterapii oraz 10, którzy stosowali ZOL po wcześniejszym leczeniu nusinersenem. Poniżej przedstawiono jedynie wyniki dla populacji po wcześniejszym leczeniu nusinersenem. SMA typu 1 wystąpiła u 8/10, SMA typu 2 u 1/10 a u 1/10 nie ustalono typu SMA. U 7/10 występowały 2 kopie genu SMN2. 6/10 pacjentów w momencie podania ZOL ważyło powyżej 8,5 kg (dla jednego z pacjentów nie były dostępne dane dotyczące masy), średnia wieku wynosiła 17,6±7,8 miesiąca. Stwierdzono poprawę/brak pogorszenia objawów SMA u 6/7 pacjentów (w abstrakcie nie podano informacji o braku danych dla pozostałych 3 pacjentów). Średni czas do istotnej poprawy wynosił 4,9 ± 2,4 miesiąca. Dane dotyczące poprawy poruszania się były dostępne dla jednego pacjenta, ten pacjent osiągnął poprawę (HINE-2: ≥1, HFMSE: ≥3, CHOP INTEND: ≥4). Czas do odpowiedzi na leczenie wyniósł 1,6 miesiąca. Stwierdzono: poprawę/utrzymanie umiejętności płaczu u 5/7 pacjentów, poprawę/utrzymanie jakiegokolwiek mowy u 5/6 pacjentów oraz poprawę/utrzymanie jakiegokolwiek umiejętności jedzenia u 5/7 pacjentów. |
| Dabbous 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji | Cel: Ocena skuteczności w rzeczywistej praktyce klinicznej leczenia za pomocą ZOL w monoterapii, lub po wcześniejszym leczeniu nusinersenem oraz nusinersenem w monoterapii. Typ badania: RWD Dane zebrane z okresu: brak informacji | Populacja: Pacjenci w wieku powyżej 6 miesięcy, leczeni za pomocą ZOL w monoterapii lub wcześniej leczeni nusinersenem, z potwierdzonym SMA Interwencje: ZOL Nusinersen Punkty końcowe: Poprawa umiejętności motorycznych (mowa, płacz, polykanie) | Wyniki: Zebrano wyniki dla 19 pacjentów stosujących nusinersen w monoterapii, 21 pacjentów stosujących ZOL w monoterapii oraz dla 15 pacjentów, którzy po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu przyjęli ZOL. Poniżej przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów którzy przyjęli ZOL po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu. Stwierdzono poprawę/utrzymanie istotnych umiejętności motorycznych u 7/14 pacjentów. Średni czas do poprawy wynosił 4,7 miesiąca (SE=1,0 miesiąca). U 8/14 pacjentów polepszyła się lub utrzymała umiejętność płaczu, 9/11 umiejętność mówienia, oraz u 7/14 umiejętność polykania. Częstość przyjęć na oddział wynosiła: 1,69 na rok na początku oraz 0,74 na rok w okresie follow-up, w przypadku częstości przyjęć w trybie ratunkowym wyniosły one: 1,25 na rok przed podaniem ZOL oraz 0,50 na rok w okresie follow-up. |
| D'Silva 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak | Cel: Opis tolerancji, bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej stosowania ZOL w rzeczywistej praktyce klinicznej. Typ badania: RWD, Dane zebrane z okresu: 08.2019-11.2021 | Populacja: Pacjenci w wieku poniżej 2 lat, z potwierdzoną mutacją w obu allelach SMN1, o prawidłowych wartościach biochemicznych, leczeni za pomocą ZOL (19/21 pacjentów stosowało wcześniej nusinersen). Interwencja: ZOL Punkty końcowe | Wyniki: Do badania włączono 21 pacjentów (7 płci męskiej, 14 żeńskiej), z których 19 stosowało wcześniej nusinersen. Nie przedstawiono osobnych wyników dla omawianej populacji. 3/21 pacjentów było młodszych niż 6 miesięcy z medianą masy 6,2kg, 8/21 było w wieku 6-12 miesięcy, z medianą masy 8kg, 10/21 pacjentów było starszych niż 12 miesięcy z medianą masy 9,8 kg. Żaden pacjent nie otrzymywał wcześniej rysdyplamu. 5 pacjentów kontynuowało leczenie nusinersenem po wlewie ZOL. Mediana wieku podczas wlewu ZOL wyniosła 11 (zakres 4-16) miesięcy. Choroby współistniejące dotyczące układu oddechowego wymagające nieinwazyjnej wentylacji podczas snu występowały u 6/21 pacjentów, jedno niemowlę było w wywiadzie hospitalizowane i przyjęte na intensywną terapię w celu leczenia infekcji dolnych dróg oddechowych. Odpowiednie dla wieku umiejętności polykania, bez zaburzeń karmienia, były widoczne na początku badania u 14/21 niemowląt, podczas gdy umiarkowane |

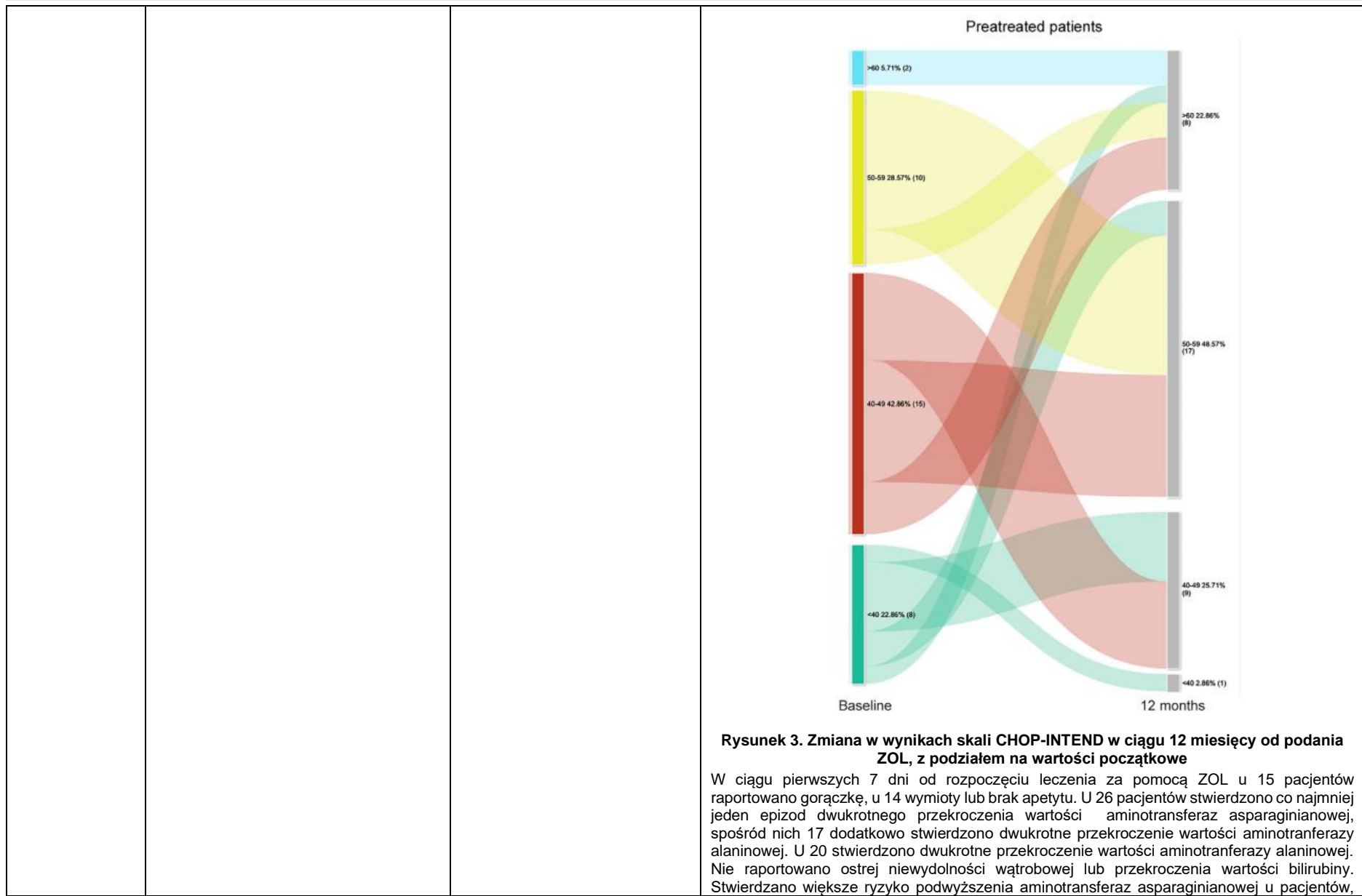
| | | | |
|--|--|---|---|
| | | <p>Poprawa umiejętności motorycznych (siedzenie bez wsparcia, stanie z pomocą, raczkowania się na rękach i kolanach, chodzenie z pomocą, stanie samotne i chodzenie samodzielnie), bezpieczeństwo</p> | <p>upośledzenie wymagające dodatkowego odżywiania (z głębnik nosowo-jelitowy lub gastrostomijny) występowało u 1/21 (4,7%), u 6/21 (28,5%) wystąpiły poważne zaburzenia związane z odżywianiem i nawodnieniem za pomocą środków innych niż doustne. Pacjenci leczeni wcześniej nusinersenem wykazali większą poprawę umiejętności motorycznych w porównaniu do pacjentów z cięższym fenotypem, poprawa w umiejętnościach oddechowych i umiejętności do połykania była zbliżona między tymi grupami.</p> <p>Po okresie follow-up (mediana 15 miesięcy, zakres 2-26 miesięcy) spośród 7 niemowląt otrzymujących nieinwazyjną wentylację, 5 zmuszonych było do jej kontynuacji. Wszystkie niemowlęta z umiejętnością połykania utrzymały tę umiejętność po roku terapii. U pacjentów z dysfunkcją opuszki, u 4/7 stwierdzono utrzymanie umiejętności połykania, u 3/7 stwierdzono poprawę. Spośród 8 pacjentów, którzy byli w stanie siedzieć, u 6 stwierdzono istotną poprawę w postaci możliwości siedzenia bez pomocy, jeden z nich może chodzić z pomocą. 2 pacjentów, w wieku powyżej 11,5 miesiąca, ze stanu siedzenia bez pomocy przeszło do stanu stania z pomocą i utrzymało umiejętność raczkowania. Jeden pacjent w wieku 19 miesięcy i umiejętnością stania z pomocą przy rozpoczęciu badania, osiągnął umiejętność samodzielnego chodzenia.</p> |
|--|--|---|---|



Rysunek 2. Skuteczność stosowania ZOL w momencie podania terapii i po follow-up
 Jak określono w pozycjach 26, 37 i 43 kwestionariusza BSID3, 11/13 dzieci (85%) nabyło w okresie badania co najmniej jedną umiejętność motoryczną, a jedno dziecko leczone w fazie przedobjawowej uzyskało dodatkowe umiejętności motoryczne, które były poza zakresem ocen rozwojowych wykorzystanych w tym badaniu. W przypadku dzieci, które ukończyły walidowaną ocenę czynnościowo-motoryczną SMA (n = 13), 9/13 (69%) wykazało wzrost

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | <p>wyniku w ciągu 6 miesięcy. Odnotowano średni wzrost o 10 punktów (zakres 6–18) w HFMSE i 7-punktowy wzrost (zakres: 2–21 punktów) w CHOP INTEND.</p> <p>Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi były wymioty oraz podniesione poziomy aminotransferazy. U wszystkich niemowląt po medianie czasu 4 dni raportowano wymioty. Troje niemowląt wymagało hospitalizacji w celu uzupełnienia płynów drogą nosowo-żołądkową lub dożylną oraz ogólnoustrojowego podawania kortykosteroidów. Zapalenie transaminowe stwierdzono u 12/21 pacjentów, u tych pacjentów podawano prednizolon. Stwierdzono przejściowe spadki liczby płytek krwi u wszystkich pacjentów, średnio w okolicy 7 dnia po podaniu ZOL. Trombocytopenie stwierdzono u 7/21 pacjentów. Stwierdzono 2 szczyty stężenia transaminaz, w dniach 7-14 i drugi-czwarty tydzień. Jednocześnie z pierwszym szczytem częstość występowania łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego zapalenia transaminowego wynosiła odpowiednio 3/21 (14%), 7/21 (33%) i 1/21 (4,7%). W 4. tygodniu częstość występowania łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego zapalenia transaminowego wynosiła odpowiednio 3/21 (14,2%), 4/21 (19%) i 1/21 (4,8%). Częstość występowania umiarkowanego i ciężkiego zapalenia transaminowego była większa u niemowląt o masie ciała ≥ 8 kg (10/15, 66%) w porównaniu z niemowlętami o masie ciała < 8 kg (2/6, 33%), $p < 0,05$. Leczenie prednizolonem trwało średnio 87,5 dnia (zakres 57-274 dni) po podaniu ZOL. U dwóch niemowląt dodatkowo stwierdzono mikroangiopatię zakrzepową.</p> |
| <p>Flotats-Bastardas 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Searland University</p> | <p>Cel: Ocena wpływu ZOL na zmiany stężenia neurofilamentu lekkiego w surowicy krwi.</p> <p>Typ badania: RWD, Dane zebrane z okresu: 03.2020-11.2022</p> | <p>Populacja: Pacjenci z mutacją genu SMN1 w obu allelach i z 2-3 kopiami genu SMN2, kwalifikujących się do leczenia ZOL</p> <p>Interwencje: ZOL</p> <p>Punkty końcowe: Poziom neurofilamentu lekkiego w surowicy krwi, poprawa umiejętności motorycznych</p> | <p>Wyniki: Do badania włączono 19 pacjentów, 15 z nich wcześniej leczonych było za pomocą nusinersenu lub rysdyplam (9 z SMA typu 1, 3 pacjentów z SMA typu 2 oraz 1 pacjent z SMA typu 3). Nie przedstawiano wyników osobno dla populacji wcześniej stosującej nusinersen lub rysdyplam. Mediana wieku podczas rozpoczęcia leczenia za pomocą ZOL wynosiła 19 miesięcy (zakres 2-46 miesięcy), z medianą masy 9,8 kg (zakres 6-15kg). [Komentarz analityka Agencji: w pełnym tekście publikacji przedstawiono informację, że ZOL był stosowany u 8/19 pacjentów w ramach pierwszej linii leczenia]. Przed podaniem ZOL 4 pacjentów (21%) wymagało inwazyjnej lub nieinwazyjnej wentylacji. 3 pacjentów (16%) było w stanie siedzieć bez pomocy, 3 (16%) było w stanie stać lub chodzić z pomocą, a 1 (2%) chodziło bez pomocy. Podczas obserwacji jeden pacjent zmarł w wieku 5 miesięcy z powodu zachyłstowego zapalenia płuc.</p> <p>Poziomy neurofilamentu lekkiego, w porównaniu do momentu podania ZOL: unormowały się u 2 pacjentów, były lekko podwyższone (26-100 pg/ml) u 8 pacjentów oraz istotnie podwyższone (>100 pg/ml) u kolejnych 8 pacjentów. Nie stwierdzono różnicy w stopniu zwiększenia się stężeń neurofilamentu lekkiego między grupami pacjentów nieleczonych wcześniej nusinersenem lub rysdyplamem, a populacją pacjentów wcześniej leczonych.</p> <p>Poprawę umiejętności motorycznych po 6 miesiącach od zastosowania ZOL (PK oceniany u 18 chorych), stwierdzono u 14 pacjentów, pogorszenie stwierdzono u 2, a brak zmian stwierdzono u kolejnych 2 pacjentów. Klinicznie istotną poprawę co najmniej jednej składowej umiejętności motorycznych stwierdzono u 11 pacjentów. U jednego pacjenta stwierdzono poprawę w postaci umiejętności do stania i chodzenia z pomocą, u 5 pacjentów stwierdzono poprawę w postaci możliwości chodzenia bez pomocy. U 7 spośród 15 pacjentów, u których stwierdzono poprawę umiejętności motorycznych, stwierdzono obniżenie stężeń neurofilamentów lekkich. U wszystkich (dwóch) pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie umiejętności motorycznych, stwierdzono również podwyższenie stężeń neurofilamentów lekkich.</p> |
| <p>Pane 2023 <u>Źródło finansowania:</u></p> | <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ZOL w różnym wieku</p> | <p>Populacja: Pacjenci ze stwierdzonym SMA typu I we Włoszech po przyjętym</p> | <p>Wyniki: Do analizy włączono 67 pacjentów, dla których były dostępne dane dla okresu follow-up 6 miesięcy. 48 pacjentów było leczonych przed podaniem ZOL (2 rysdyplamem,</p> |

| | | | |
|-------------|--|--|---|
| <p>Brak</p> | <p>pacjentów, po wcześniejszym stosowaniu innych leków Typ badania: RWD Dane zebrane z okresu: 01.2020-03.2022</p> | <p>ZOL. Pacjenci mogli być wcześniej leczeni nusinersenem, rysdyplamem lub wcześniej nieleczeni Interwencja: ZOL Punkty końcowe: Poprawa umiejętności motorycznych, bezpieczeństwo</p> | <p>46 nusinersenem). Zakres masy pacjentów (66/67) włączanych do analizy wynosił 3,2-13,5 kg, w wieku w zakresie 22 dni - 58 miesięcy. Jeden pacjent miał masę 17kg i rozpoczął leczenie w wieku 72 miesięcy. Dla okresu 12 miesięcy dane były dostępne dla 46 pacjentów i u nich oceniano skuteczność w postaci zmian w skali CHOP-INTEND. Spośród 46 pacjentów leczonych nusinersenem, u 38 (83%) uzyskano poprawę umiejętności motorycznych w postaci umiejętności siedzenia (średni wiek osiągnięcia umiejętności 27 miesięcy, średni wiek w momencie follow-up: 37 miesięcy), u 14 (37%) uzyskano poprawę w postaci siedzenia bez pomocy (jeszcze przed podaniem ZOL). Pozostałych 24 pacjentów, u których uzyskano poprawę w postaci siedzenia, połowa otrzymywała jedynie dawkę nasycającą nusinersenem tuż po narodzinach. Jeden pacjent po 34 miesiącach uzyskał poprawę w postaci umiejętności stania bez pomocy, 8 pacjentów nie wykazało poprawy po otrzymaniu ZOL. Przedstawiono również porównanie wyników w skali CHOP-INTEND dla populacji, która stosowała nusinersen, następnie otrzymała wlew dożylny ZOL przed ukończeniem 6. miesiąca życia. Dla tych 8 pacjentów dostępne były dane w momencie podania ZOL oraz po 12 miesiącach follow-up. Wyniki w skali CHOP-INTEND w momencie podania ZOL wynosiły mediana 38,5 (IQR=25,8) punktów, średnia 37,9 (SD=18,0) punktów. Po okresie follow-up 12 miesięcy wyniki w skali CHOP-INTEND wyniosły mediana 59,0 (IQR=14,0) punktów, średnia 54,6 (SD=10,6) punktów. Różnica zmian w skali CHOP-INTEND była IS, p=0,022, mediana zmiany w czasie wyniosła 19,5 (IQR=11,2) średnia 16,8 (SD=8,94) punktów.</p> |
|-------------|--|--|---|



| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | którzy rozpoczęli leczenie po ukończeniu drugiego roku życia oraz w wieku 7-24 miesiące, w porównaniu do pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie przed ukończeniem 6 miesiąca życia. Trombocytopenię raportowano u 35/67 pacjentów, 31 z nich było wcześniej leczonych nusinersenem lub rysdyplamem. Zmarło dwóch pacjentów, jeden w wieku 8 miesięcy z powodów niezwiązanych z leczeniem, drugi z powodu zapalenia mózgu. |
| Nelson 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji | Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ZOL, po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu Typ badania: RWD, abstrakt konferencyjny Dane zebrane z okresu: brak informacji | Populacja: Pacjenci ze stwierdzonym SMA, którzy przyjęli ZOL po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu Interwencja: ZOL Punkty końcowe: Poprawa umiejętności motorycznych, bezpieczeństwo | Wyniki: Do analizy włączono 4 pacjentów, wszyscy wcześniej przyjmowali nusinersen. Wszyscy pacjenci mieli potwierdzoną homozygotyczną delecję egzonu 7 w genie SMN1. Jeden pacjentów był nosicielem 3 kopii genu SMN2, reszta była nosicielami 2 kopii genu SMN2. Średni wiek podczas pierwszego podania nusinersenu wynosił 8 miesięcy (zakres 2-18 miesięcy). Średni wiek rozpoczęcia leczenia ZOL wynosił 17 miesięcy (zakres 6-22 miesięcy). U wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę umiejętności motorycznych. Hospitalizacje u pacjentów spowodowane były z przebiegiem choroby, żadna nie została powiązana ze stosowaniem leku. |
| McMillan 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji | Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ZOL u pacjentów ze stwierdzonym SMA. Typ badania: Analiza pośrednia z badania SMART, abstrakt konferencyjny | Populacja: Pacjenci ze stwierdzonym SMA, którzy otrzymali ZOL po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu, rysdyplamu lub bez wcześniejszego leczenia Interwencja: ZOL Punkty końcowe: Poprawa umiejętności motorycznych, bezpieczeństwo | Wyniki: Do analizy włączono populację 24 pacjentów. 7 pacjentów w momencie podania ZOL ważyło 8,5-13 kg, 8 pacjentów ważyło 13-17 kg, a 9 pacjentów ważyło 17-21 kg. 19 pacjentów wcześniej stosowało nusinersen, 2 stosowało rysdyplam oraz 3 nie stosowało wcześniej żadnej terapii. Umiejętności motoryczne zostały podtrzymane u większości pacjentów. Średnie poprawy po 26 tygodniach obserwacji w skalach HFMSE oraz RULM wyniosły odpowiednio: 3,2 (SD=4,1) oraz 2,3 (SD=2,7) punktów. Po 26 tygodniach stwierdzono istotną poprawę umiejętności motorycznych (motor milestones) u 3 z 24 pacjentów (2 po wcześniejszym leczeniu nusinersenem lub rysdyplamem i 1 bez wcześniejszego leczenia). Nie stwierdzono zgonów lub przerwania leczenia. U wszystkich pacjentów raportowano co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem: u 14 (58%) pacjentów stwierdzono poważne zdarzenia niepożądane, z których 7 było powiązanych ze stosowaniem ZOL, u 20/24 pacjentów stwierdzono zdarzenia niepożądane związane z aktywnością wątrobową. Najczęściej (u 21 pacjentów) stwierdzano podwyższone poziomy aminotransferazy alaninowej – u 2 drugiego stopnia, u 14 pacjentów trzeciego stopnia, u 5 czwartego stopnia. Sterydy stosowano profilaktycznie przez (mediana) 168,5 dni. Przejściowa trombocytopenia objawiała się u 17 pacjentów, 20 miało podwyższone wartości liczby płytek krwi, u 3 pacjentów raportowano zdarzenia niepożądane związane z sercem (niezwiązane ze stosowaniem ZOL). |
| Servais 2022a <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji | Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania różnych terapii w leczeniu SMA. Typ badania: Prospektywne badanie RWD, data odcięcia danych 23.05.2021, abstrakt konferencyjny | Populacja: Pacjenci ze stwierdzonym SMA, którzy otrzymali ZOL w monoterapii, otrzymali ZOL po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu, otrzymali terapię skojarzoną z ZOL, otrzymali monoterapię nusinersenem lub rysdyplamem, zmieniono leczenie z nusinersenu na rysdyplam lub leczenie podtrzymujące | Wyniki: Do badania włączono 248 pacjentów, 61 z nich otrzymało ZOL po wcześniejszej terapii nusinersenem. Stwierdzono poprawę wyniku w skali CHOP-INTEND w populacji, która otrzymała ZOL po wcześniejszej terapii nusinersenem na poziomie 1,2 (SD=1,3) punktu. W abstrakcie zamieszczono dodatkową informację, o osiągnięciu istotnych popraw w umiejętnościach motorycznych u pacjentów. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane zbiorczo dla wszystkich 248 pacjentów. |

| | | | |
|--|--|---|---|
| | | <p>Interwencja: ZOL Nusinersen Rysdyplam</p> <p>Punkty końcowe:, Poprawa umiejętności motorycznych, bezpieczeństwo</p> | |
| <p>Servais 2022b <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji</p> | <p>Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania ZOL w leczeniu SMA.</p> <p>Typ badania: Prospektywne badanie RWD, data odcięcia danych 23.11.2021, abstrakt konferencyjny</p> | <p>Populacja: Pacjenci ze stwierdzonym SMA, którzy otrzymali ZOL w monoterapii, otrzymali ZOL po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu lub otrzymali terapię skojarzoną z ZOL,</p> <p>Interwencja: ZOL Nusinersen Rysdyplam</p> <p>Punkty końcowe:, Poprawa umiejętności motorycznych, bezpieczeństwo</p> | <p>Wyniki: Do badania włączono 247 pacjentów, którzy stosowali ZOL, 78 z nich otrzymało ZOL po wcześniejszym zastosowaniu nusinersenu w leczeniu SMA. Dostępne były dane dla 112 pacjentów, dla których wykonano co najmniej 2 oceny umiejętności motorycznych. Istotną poprawę w umiejętnościach motorycznych stwierdzono u 21 (29,6%) pacjentów z ocenianej populacji. Nie stwierdzono IS różnic w czasie do pierwszej istotnej poprawy w umiejętnościach motorycznych między grupami. Poprawa wg skali CHOP-INTEND wyniosła (mediana) 4 punkty (n=33, 20 pacjentów osiągnęło poprawę o co najmniej 4 punkty (60,6%)). Poprawa wg skali HFMSE wyniosła (mediana) 4 (n=10, 7 pacjentów osiągnęło poprawę o co najmniej 3 punkty). Poprawa wg skali HINE wyniosła (mediana) 3,5 (n=8). Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stwierdzono u 49 (62,8%) pacjentów, u 26 raportowano zdarzenia niepożądane co najmniej trzeciego stopnia.</p> |
| <p>Yang 2021 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Brak informacji</p> | <p>Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowania różnych terapii w leczeniu SMA.</p> <p>Typ badania: Abstrakt konferencyjny RWD Dane zebrane z okresu: brak informacji</p> | <p>Populacja: Pacjenci ze stwierdzonym SMA, którzy otrzymali ZOL w monoterapii, otrzymali ZOL po wcześniejszym stosowaniu nusinersenu lub otrzymali monoterapię nusinersenem.</p> <p>Interwencja: ZOL Nusinersen</p> <p>Punkty końcowe: Poprawa umiejętności motorycznych</p> | <p>Wyniki: Do analizy włączono 19 pacjentów, którzy otrzymali ZOL po wcześniejszej terapii nusinersenem. Efektywność, w postaci poprawy umiejętności motorycznych, stwierdzono u 68,4% pacjentów z tej grupy. Średni czas do osiągnięcia poprawy (miesiące, SD) wyniósł 2,7 (SD=2,0) w zakresie umiejętności motorycznych, 4,2 (SD=3) w zakresie umiejętności poruszania się, 4,1 (SD=3,5) poprawy objawów opuszkowych (ang. bulbar function) oraz 3,9 (SD=2,4) poprawy czynności płuc.</p> |

4.4. **Podsumowanie**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego stosowania ZOL po wcześniejszej terapii nusinersenem odnaleziono 12 badań, z których 10 stanowiło badania rzeczywistej praktyki klinicznej. W badaniach wykazano dodatkową korzyść płynącą ze stosowania ZOL po nusinersenie, w postaci poprawy umiejętności motorycznych u pacjentów.

5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 3. Aktualny stan finansowania Spinraza na podstawie Obwieszczenia MZ z 11 grudnia 2023 r.

| | |
|---|--|
| Substancja czynna, nazwa, postać i dawka leku | Nusinersenum, Spinraza, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności | bezpłatny |
| Grupa limitowa | 1185.0, Nusinersen |
| Zakres wskazań objętych refundacją | Zgodnie z treścią PL: B.102FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10:G12.0, G12.1)” |

Tabela 4. Aktualny stan finansowania Evrysdi na podstawie Obwieszczenia MZ z 11 grudnia 2023 r.

| | |
|---|--|
| Substancja czynna, nazwa, postać i dawka leku | Risdiplamum, Evrysdi, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności | bezpłatny |
| Grupa limitowa | 1254.0, Rysdyplam |
| Zakres wskazań objętych refundacją | Zgodnie z treścią PL: B.102FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10:G12.0, G12.1)” |

Tabela 5. Aktualny stan finansowania Zolgensma na podstawie Obwieszczenia MZ z 11 grudnia 2023 r.

| | |
|---|--|
| Substancja czynna, nazwa, postać i dawka leku | Onasemnogenum abeparvovecum, Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | lek dostępny w aptece na receptę: we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności | bezpłatny |
| Grupa limitowa | 1255.0, Onasemnogen abeparwówek |
| Zakres wskazań objętych refundacją | Zgodnie z treścią PL: B.102FM „Leczenie chorych na rdzeniowy zanik mięśni (ICD-10:G12.0, G12.1)” |

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W poniżej tabeli przedstawiono oszacowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego, związane z wprowadzeniem ocenianych zmian w programie lekowym. Liczebność populacji docelowej dla poszczególnych zmian przyjęto na podstawie opinii eksperta klinicznego, przedstawionej w niniejszym raporcie (patrz rozdz.: 3 niniejszego raportu).

W trakcie obliczeń uwzględniono ceny poszczególnych leków na podstawie aktualnie obowiązującego obwieszczenia MZ w sprawie leków refundowanych (Obwieszczenie z 11 grudnia 2023 r., obowiązującego na dzień 1 stycznia 2024 r.).

Dawkowanie poszczególnych leków zostało ustalone na podstawie właściwych ChPL. W przypadku Zolgensma (onasemnogen abeparwówek) przedstawiono koszt pojedynczego podania leku. W przypadku Spinraza przedstawiono dwa warianty – z uwzględnieniem dawkowania z pierwszego (6 dawek) i kolejnych lat terapii (3 dawki). W przypadku Evrysdi, w związku z dawkowaniem uzależnionym od masy, wieku oraz rodzaju SMA – w obliczeniach uwzględniono średni koszt na pacjenta z 2 roku BIA AWA Evrysdi [REDACTED].

Tabela 6. Oszacowane dodatkowe wydatki na refundację leków: Zolgensma, Spinraza i Evrysdi, związane z wprowadzeniem zmian w ocenianym projekcie programu lekowego.

| Proponowana zmiana | Dawkowanie/ uwzględnione koszty | Liczebność populacji na podstawie opinii eksperta klinicznego | Oszacowane dodatkowe wydatki płatnika publicznego |
|---|---|---|--|
| Zolgensma Pacjenci u których będzie możliwe zastosowanie onasemnogen abeparwówek , po ustąpieniu przeciwwskazań do terapii opisanych w punkcie 1.2 załączonego programu lekowego; | Pojedyncze podanie leku | 10-11 | 90 201 600 – 99 221 760 |
| Spinraza Pacjenci, którzy z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia nusinersenem (np. uraz, zabieg operacyjny) spełnili kryterium wyłączenia z leczenia nusinersen , a jednocześnie po ustaniu tych okoliczności wykazują poprawę; | 1 rok terapii - 6 podań leku | 4 | 7 853 760 |
| | kolejne lata terapii - 3 podania leku | 4 | 3 926 880 |
| Evrysdi Pacjenci, którzy z powodu okoliczności niezwiązanych z brakiem skuteczności leczenia rysdyplamem (np. uraz, zabieg operacyjny) spełnili kryterium wyłączenia z leczenia rysdyplamem , a jednocześnie po ustaniu tych okoliczności wykazują poprawę; | Średni koszt na pacjenta z 2 roku BIA AWA Evrysdi | 9 | ██████████ |
| | | 2 | ██████████ |
| Evrysdi Pacjentki wyłączone z leczenia rysdyplamem w związku z ciążą, które w momencie wyłączenia spełniały kryteria pozostania w programie | | | ██████████ |

6. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

| | |
|-------------------------------|--|
| Dabbous 2021 | Dabbous O., Yang M., et al., Real-world outcomes of onasemnogene abeparvovec (OA) alone or with prior nusinersen in pediatric SMA: Interim analysis of a US chart review, 2021 |
| Dabbous 2022 (2023) | Dabbous O., Yang M., et al., Real-World Outcomes and Health Care Resource Utilization of Onasemnogene Abeparvovec for US Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 2 Aged ≥6 Months: Results of a Retrospective Chart Review Study, 2022 |
| D’Silva 2022 | D’Silva A. M., Holland S., et al., Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy, 2022 |
| Erdos 2022 | Erdos J, Wild C., Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data, 2022 |
| Flotats-Bastardas 2023 | Flotats-Bastardas M., Bitzan L., et al., Paradoxical increase of neurofilaments in SMA patients treated with onasemnogene abeparvovec-xioi, 2023 |
| Harada 2020 | Harada Y., Rao V. K., et al., Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy, 2020 |
| Li 2023 | Li L., Perera L., et al., A homozygous missense variant in the YG box domain in an individual with severe spinal muscular atrophy: a case report and variant characterization, 2023 |
| McMillan 2023 | McMillan H., Baranello G., et al., Safety and efficacy of intravenous onasemnogene abeparvovec in patients with spinal muscular atrophy: interim findings from the phase 3 SMART study, 2023 |
| Mendell 2021 | Mendell J. R., Samiah A., et al., Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy, 2021 |
| Nelson 2020 | Nelson L., Iannaccone S., et al., Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in patients with SMA Type 1, 2020 |
| Pane 2023 | Pane M., Berti B., et al., Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies, 2023 |
| Rodriguez 2022 | Rodriguez A., Chavez-Ecos F., et al. Efficacy and Safety of Onasemnogene abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis (P1-1.Virtual), 2022 |
| Servais 2022 | Servais L., Day JW., et al., The RESTORE Registry: Real-world assessments of interventions and long-term outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA), 2022 |
| Weiss 2021 | Weiss C., Ziegler A., et al., Real-World Data for Onasemnogen Abeparvovec (Zolgensma) in Spinal Muscular Atrophy, 2021 |
| Yang 2021 | Yang M., Georgieva M., et al., Outcomes of Single-Agent Onasemnogene Abeparvovec or Nusinersen, and of Nusinersen Switching to Onasemnogene Abeparvovec, in Patients With Spinal Muscular Atrophy: Results of a Provider Survey in the United States, 2021 |

7. Załączniki

7.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 7. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu (wg Obwieszczenia MZ z dnia 11 grudnia 2023)

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|---------------------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------|
| 1255.0, Onasemnogen abeparwówek | | | | | | | |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 1 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1106 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 1 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1137 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 1 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1168 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 1 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1199 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 1 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2844 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 1 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2875 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 1 fiol. 5,5 ml + 8 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2905 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 2 fiol. 5,5 ml + 1 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1090 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 2 fiol. 5,5 ml + 2 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1120 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 2 fiol. 5,5 ml + 3 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1151 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 2 fiol. 5,5 ml + 4 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1182 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 2 fiol. 5,5 ml + 5 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2837 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 2 fiol. 5,5 ml + 6 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2868 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 2 fiol. 5,5 ml + 7 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2899 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 2 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1083 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 3 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1113 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 4 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1144 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 5 fiol. 8,3 ml | 0539722770 1175 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 6 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2820 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 7 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2851 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 8 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2882 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [zł] | CHB [zł] | WLF [zł] | PO | WDŚ [zł] |
|---|-----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------|
| Zolgensma, roztwór do infuzji, 2 x 10 ¹³ vg/ml | 9 fiol. 8,3 ml | 0539722770 2912 | 9018000 ,00 | 9020160 ,00 | 9020160 ,00 | bezpła tny | 0 |
| 1254.0, Rysdyplam | | | | | | | |
| Evrysdi, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 0,75 mg/ml | 1 but. po 80 ml | 0761332602 9896 | 38475,2 3 | 40635,2 3 | 40635,2 3 | bezpła tny | 0 |
| 1185.0, Nusinersen | | | | | | | |
| Spinraza, roztwór do wstrzykiwań, 12 mg | 1 fiol. 5 ml | 0571321950 0975 | 325080, 00 | 327240, 00 | 327240, 00 | bezpła tny | 0 |

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

7.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami Programu Lekowego B.102.FM (data wyszukiwania: 29.01.2024)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1 | "Zolgensma"[Supplementary Concept] | 43 |
| 1 | "Zolgensma"[Supplementary Concept] | 43 |
| 2 | "Zolgensma"[Title/Abstract] | 96 |
| 3 | "onasemnogene abeparvovec"[Title/Abstract] | 198 |
| 4 | "Zolgensma"[Supplementary Concept] OR "Zolgensma"[Title/Abstract] OR "onasemnogene abeparvovec"[Title/Abstract] | 253 |
| 5 | "nusinersen"[Supplementary Concept] | 376 |
| 6 | "nusinersen"[Title/Abstract] | 705 |
| 7 | "ASO-10-27"[Title/Abstract] | 3 |
| 8 | "isis smn rx"[Title/Abstract] | 4 |
| 9 | "ISIS-SMNRx"[Title/Abstract] | 6 |
| 10 | "isis 396443"[Title/Abstract] | 5 |
| 11 | "SPINRAZA"[Title/Abstract] | 133 |
| 12 | "nusinersen"[Supplementary Concept] OR "nusinersen"[Title/Abstract] OR "ASO-10-27"[Title/Abstract] OR ("ISIS-SMN"[All Fields] AND "Rx"[Title/Abstract]) OR "ISIS-SMNRx"[Title/Abstract] OR "isis 396443"[Title/Abstract] OR "SPINRAZA"[Title/Abstract] | 771 |
| 13 | "Evrysdi"[Title/Abstract] | 26 |
| 14 | "RG7916"[Title/Abstract] | 6 |
| 15 | "RO7034067"[Title/Abstract] | 3 |
| 16 | "Risdiplam"[Supplementary Concept] | 59 |
| 17 | "Evrysdi"[Title/Abstract] OR "RG7916"[Title/Abstract] OR "RO7034067"[Title/Abstract] OR "Risdiplam"[Supplementary Concept] | 75 |
| 18 | "nusinersen"[Supplementary Concept] OR "nusinersen"[Title/Abstract] OR "ASO-10-27"[Title/Abstract] OR ("ISIS-SMN"[All Fields] AND "Rx"[Title/Abstract]) OR "ISIS-SMNRx"[Title/Abstract] OR "isis 396443"[Title/Abstract] OR "SPINRAZA"[Title/Abstract] OR "Evrysdi"[Title/Abstract] OR "RG7916"[Title/Abstract] OR "RO7034067"[Title/Abstract] OR "Risdiplam"[Supplementary Concept] | 813 |
| 19 | ("nusinersen"[Supplementary Concept] OR "nusinersen"[Title/Abstract] OR "ASO-10-27"[Title/Abstract] OR ("ISIS-SMN"[All Fields] AND "Rx"[Title/Abstract]) OR "ISIS-SMNRx"[Title/Abstract] OR "isis 396443"[Title/Abstract] OR "SPINRAZA"[Title/Abstract] OR "Evrysdi"[Title/Abstract] OR "RG7916"[Title/Abstract] OR "RO7034067"[Title/Abstract] OR "Risdiplam"[Supplementary Concept]) AND ("Zolgensma"[Supplementary Concept] OR "Zolgensma"[Title/Abstract] OR "onasemnogene abeparvovec"[Title/Abstract]) | 132 |

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami Programu Lekowego B.102.FM (data wyszukiwania: 29.01.2024)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|----------|-----------------|
|-----------------|----------|-----------------|

| | | |
|----|--|------|
| 1 | exp onasemnogene abeparvovec/ | 926 |
| 2 | Zolgensma.ab,kf,ti. | 208 |
| 3 | onasemnogene abeparvovec.ab,kf,ti. | 487 |
| 4 | avxs 101.ab,kf,ti. | 189 |
| 5 | avxs101.ab,kf,ti. | 0 |
| 6 | oav 101.ab,kf,ti. | 0 |
| 7 | oav101.ab,kf,ti. | 0 |
| 8 | charisma.ab,kf,ti. | 614 |
| 9 | 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 | 1285 |
| 10 | 1 or 9 | 1646 |
| 11 | nusinersen/ | 1909 |
| 12 | nusinersen.ab,kf,ti. | 1460 |
| 13 | biib 058.ab,kf,ti. | 0 |
| 14 | biib058.ab,kf,ti. | 0 |
| 15 | ionis smnrx.ab,kf,ti. | 2 |
| 16 | isis 396443.ab,kf,ti. | 11 |
| 17 | isis smnrx.ab,kf,ti. | 19 |
| 18 | isis396443.ab,kf,ti. | 0 |
| 19 | spinraza.ab,kf,ti. | 218 |
| 20 | 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 | 1536 |
| 21 | 11 or 20 | 2075 |
| 22 | risdiplam/ | 559 |
| 23 | risdiplam.ab,kf,ti. | 407 |
| 24 | evrysdi.ab,kf,ti. | 96 |
| 25 | rg 7916.ab,kf,ti. | 2 |
| 26 | rg7916.ab,kf,ti. | 67 |
| 27 | ro 7034067.ab,kf,ti. | 0 |
| 28 | ro7034067.ab,kf,ti. | 39 |
| 29 | 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 | 439 |
| 30 | 22 or 29 | 617 |
| 31 | 21 or 30 | 2327 |
| 32 | 10 and 31 | 524 |

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane dla wskazań zgodnych z proponowanymi zmianami Programu Lekowego B.102.FM (data wyszukiwania: 29.01.2024)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1 | (Zolgensma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 4 |
| #2 | (Zolgensma) (Word variations have been searched) | 4 |
| #3 | (onasemnogene abeparvovec) (Word variations have been searched) | 6 |
| #4 | #2 OR #1 OR #3 | 6 |
| #5 | (nusinersen) (Word variations have been searched) | 83 |
| #6 | (SPINRAZA) (Word variations have been searched) | 11 |
| #7 | #5 OR #6 | 86 |
| #8 | (Risdiplam) (Word variations have been searched) | 57 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #9 | (Evrysdi) (Word variations have been searched) | 23 |
| #10 | #8 OR #9 | 57 |
| #11 | #10 OR #4 OR #7 | 131 |